



IGNORANTIA NOCET

Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszszowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Novartis Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 18 czerwca 2015

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncepcja analizy ⊗ kontrola jakości ⊗ kontrola merytoryczna ⊗ selekcja badań – konsensus między analitykami
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncepcja analizy i koordynacja prac nad raportem ⊗ opracowanie wytycznych i rekomendacji ⊗ wybór komparatorów do analizy klinicznej i analiza systemu refundacji ⊗ tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ opracowanie wyników i wniosków ⊗ uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ⊗ opis ograniczeń ⊗ opis dyskusji ⊗ kontrola obliczeń
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ opis problemu zdrowotnego ⊗ opracowanie wytycznych i rekomendacji ⊗ wybór komparatorów do analizy klinicznej i analiza systemu refundacji ⊗ opis interwencji i komparatora ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ opracowanie wyników i wniosków ⊗ uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ⊗ opracowanie wniosków końcowych ⊗ kontrola obliczeń

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	17
2. Metodyka.....	17
3. Problem zdrowotny – zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2	19
3.1. Populacja docelowa	19
3.2. Definicja i klasyfikacja	20
3.2.1. Klasyfikacja histopatologiczna.....	20
3.2.2. Stopień złośliwości histologicznej.....	22
3.2.3. Biologiczne podtypy nowotworu piersi.....	23
3.3. Epidemiologia	24
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	29
3.5. Patomechanizm	30
3.6. Objawy.....	33
3.7. Rozpoznanie	33
3.7.1. Zaawansowanie kliniczne.....	34
3.7.2. Stan sprawności.....	37
3.7.3. Badania histologiczne oraz cytologiczne	38
3.7.4. Badania obrazowe	39

3.7.5. Diagnostyka laboratoryjna	41
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	41
3.9. Leczenie	42
3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne	42
3.9.2. Zagraniczne rekomendacje finansowe	46
3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne	50
3.9.4. Polskie rekomendacje finansowe	52
3.9.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	56
4. Interwencja – ewerolimus	57
4.1. Działanie leku.....	57
4.2. Zarejestrowane wskazanie	58
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	58
5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	60
5.1. Eksemestan	62
5.1.1. Działanie leku.....	63
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie	63
5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	64
5.2. Fulwestrant	64
5.2.1. Działanie leku.....	64
5.2.2. Zarejestrowane wskazanie	65
5.2.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	65

5.3. Tamoksyfen	65
5.3.1. Działanie leku.....	66
5.3.2. Zarejestrowane wskazanie.....	66
5.3.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	66
6. Analiza systemu refundacji	66
7. Przegląd systematyczny	69
7.1. Źródła danych	69
7.2. Selekcja odnalezionych badań.....	69
7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	70
7.3.1. Strategia wyszukiwania	70
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	71
7.3.3. Badania włączone	72
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	74
7.4.1. Strategia wyszukiwania	74
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	75
7.4.3. Badania włączone	77
7.5. III etap przeglądu – porównanie pośrednie.....	80
7.5.1. Strategia wyszukiwania	80
7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	80
7.5.3. Badania włączone	81
7.6. Dane uzupełniające do II etapu przeglądu.....	84

7.7. Ocena jakości badań.....	85
7.8. Analiza statystyczna.....	85
7.9. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych 88	
7.10. Włączone badania pierwotne	88
7.10.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	88
7.10.2. Punkty końcowe	92
7.11. Ocena skuteczności ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem	97
7.11.1. Ocena skuteczności ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii	97
7.11.2. Ocena skuteczności praktycznej ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem – badanie obserwacyjne	101
7.12. Podsumowanie oceny skuteczności.....	102
7.13. Ocena bezpieczeństwa ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii.....	106
7.13.1. Zdarzenia niepożądane	107
7.14. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	114
7.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	120
7.15.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	120
7.15.2. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków	120
7.15.3. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	121
7.15.4. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	129

7.15.5. Podsumowanie.....	130
8. Ograniczenia.....	130
9. Podsumowanie i wnioski końcowe	132
10. Dyskusja	135
11. Załączniki	139
11.1. Wyniki badania ankietowego.....	139
Ekspert nr 1	150
Ekspert nr 2.....	140
Ekspert nr 3.....	150
11.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	170
11.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	174
11.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	177
11.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	179
11.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	180
11.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	189
11.8. Skale oceny jakości badań.....	193
12. Spis tabel	197
13. Spis rysunków	200
14. Bibliografia.....	201

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
AGO	niem. <i>Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie</i> – grupa robocza towarzystwa onkologii ginekologicznej w Niemczech
Als	ang. <i>aromatase inhibitors</i> – inhibitory aromatazy
AJCC	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i> – Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BCG	ang. <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> – szczepionka przeciw gruźlicy opracowana we Francji przez Alberta Calmette'a i Camille'a Guérina
BRCA1	ang. <i>breast cancer gene 1</i> – ludzki gen supresorowy znajdujący się na długim ramieniu 17. chromosomu w <i>locus 17q21gen</i>
BRCA2	ang. <i>breast cancer gene 2</i> – ludzki gen zlokalizowany na chromosomie 13.
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CT	ang. <i>computer tomography</i> – tomografia komputerowa
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CYP	cytochrom P450
DCIS	ang. <i>ductal carcinoma in situ</i> – przewodowy rak przedinwazyjny
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala oceniająca sprawność chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> – Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka
ER	ang. <i>estrogen receptor</i> – receptory estrogenowe
ESO-ESMO	ang. <i>European School of Oncology – European Society for Medical Oncology</i> – Europejska Szkoła Onkologii – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
EVE	ang. <i>everolimus</i> – ewerolimus
EXE	ang. <i>exemestane</i> – eksemestan
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Skrót	Rozwinięcie
FDG	ang. <i>fludeoxyglucose</i> – fludeoksyglukoza
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
FKBP	ang. <i>final concentration binding protein-12</i> – białka wiążące FK506
FLV	ang. <i>fulvestrant</i> – fulwestrant
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GHS	ang. <i>Global Health Status</i> – globalny stan zdrowia
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HE	hematoksylina
HER	ang. <i>human epidermal growth factor receptor</i> – ludzki nabłonkowy czynnik wzrostu
HER2	ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> – ludzki nabłonkowy czynnik wzrostu typu 2
HMMC	ang. <i>Hertfordshire Medicines Management Committee</i> – komisja oceny technologii medycznych w Hertfordshire, podjednostka brytyjskiej Narodowej Służby Zdrowia
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRQoL	ang. <i>health-related quality of life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HTH	ang. <i>hormone therapy</i> – terapia hormonalna
ICD	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHC	ang. <i>immunohistochemistry</i> – badanie immunohistochemiczne
INR	ang. <i>international normalized ratio</i> – znormalizowany czas protrombinowy
IP	indeks proliferacyjny
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe
LCIS	ang. <i>lobular carcinoma in situ</i> – zrazikowy rak przedinwazyjny
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MIB	ang. <i>molecular immunology borstel</i> – przeciwciało przeciwko białku Ki-67
MMG	ang. <i>mammography</i> – mammografia
MR	ang. <i>magnetic resonans</i> – rezonans magentyczny
mTOR	ang. <i>mammalian target of rapamycin</i> – ssaczy cel rapamycyny
mTORC1	ang. <i>mTOR kinase 1</i> – 1. kinaza mTOR
MZ	Ministerstwo Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> – Narodowy Instytut Raka
NHMRC	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i> – Państwowa Rada ds. Zdrowia i Badań Medycznych z Australii
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – Narodowe Instytuty Zdrowia, część Ministerstwa Zdrowia i Pomocy Humanitarnej Stanów Zjednoczonych
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – rak naciekający bez specjalnego typu
NSAI	ang. <i>non-steroidal aromatase inhibitors</i> – niesteroidowe inhibitory aromatazy
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
pCODR	ang. <i>the pan-Canadian Oncology Drug Review</i> – instytucja powołana przez kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia odpowiedzialna za ocenę dowodów klinicznych oraz efektywności ekonomicznej nowych leków
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa emisyjna tomografia
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PgP	wielolekowa pompa glikoproteiny P
PgR	ang. <i>progesterone receptor</i> – receptory progesteronowe
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Skrót	Rozwinięcie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PS	ang. <i>performance status</i> – stan sprawności
PUO	Polska Unia Onkologii
QLQ-C	ang. <i>quality of life questionnaires of cancer patients</i> – kwestionariusze służące do pomiaru jakości życia u chorych leczonych z powodu nowotworu
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SIOG-EUSOMA	ang. <i>Society of Geriatric Oncology – European Society of Breast Cancer Specialists</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej – Europejskie Towarzystwo Mastologiczne
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SNB	ang. <i>sentinel node biopsy</i> – biopsja węzła wartowniczego
TDD	ang. <i>time to definitive deterioration</i> – czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNM	ang. <i>tumor, nodus, metastases</i> – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu na podstawie wielkości guza, przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych
TP53	ang. <i>tumor protein 53</i> – gen kodujący białko p53
UICC	fr. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> – Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ang. <i>ultrasonography</i> – ultrasonografia
VEGF	ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, u kobiet po menopauzie na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz opinii ekspertów klinicznych. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPARATORÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych, rekomendacji dotyczących finansowania terapii w leczeniu kobiet po menopauzie, chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2* – ludzki nabłonkowy czynnik wzrostu typu 2),

bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej oraz na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich klinicystów, jako komparatory uznano eksemestan, fulwestrant lub tamoksyfen w monoterapii, stanowiące jednocześnie refundowane technologie opcjonalne.

Nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających, kryteria włączenia do analizy. Ze względu na brak przeglądów systematycznych odnoszących się do analizy problemu, podjęto decyzję o wykonaniu przeglądu systematycznego w oparciu o wyniki badań pierwotnych.

Do analizy włączono:

- ⊗ badanie eksperymentalne, randomizowane BOLERO-2 (publikacja pełnotekstowa Beck 2014 oraz abstrakt konferencyjny Rugo 2013), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewerolimusu (EVE, ang. *everolimus*) skojarzonego z eksemestanem (EXE, ang. *exemestane*) względem eksemestanu w monoterapii w I linii leczenia kobiet po menopauzie, chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, u których wystąpił nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach przedoperacyjnej i/lub uzupełniającej terapii. Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono wyników dla populacji docelowej w odniesieniu do istotnego klinicznie punktu końcowego, jakim jest czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), zdecydowano się na przedstawienie wyników OS dla szerszej populacji chorych (analiza chorych we wszystkich liniach leczenia) – publikacja Piccart 2014. Ponadto dla populacji ogólnej, przedstawiono także wyniki dla punktów końcowych zbieżnych z przedstawionymi dla populacji docelowej – czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (publikacja Burris 2013) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (publikacja Yardley 2013).

Do analizy włączono również 1 badanie, nieopublikowane w pełnym tekście:

- ⊗ badanie obserwacyjne, jednoramienne BRAWO (publikacja Jackish 2014), dotyczące oceny skuteczności terapii EVE+EXE u kobiet po menopauzie chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 (przedstawiono dane jedynie dla populacji docelowej – chore w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi).

Ponadto w celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa, do analizy włączono:

- ⊗ 1 doniesienie ze strony FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków): dokument zawierający charakterystykę produktu Afinitor®, z którego uwzględniono ostrzeżenia dotyczące stosowania leku;
- ⊗ *Charakterystykę Produktu Leczniczego Afinitor®*;
- ⊗ informacje opublikowane na stronie *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*.

Nie odnaleziono badań na podstawie których możliwe było wykonanie porównania oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji z fulwestranem lub tamoksyfenem stosowanych w monoterapii.

Ocena skuteczności

Na podstawie badania *BOLERO-2* (publikacja *Beck 2014*) wykazano istotną statystycznie przewagę EVE+EXE w populacji docelowej w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) względem EXE w monoterapii w czasie 18-miesięcznego okresu obserwacji, zarówno w ocenie lokalnej badaczy (11,50 vs. 4,07 m-cy), jak i w dodatkowej ocenie wykonanej w niezależnym laboratorium (15,24 vs. 4,21 m-cy). Analizę PFS w centralnym ośrodku badawczym przeprowadzono w ramach analizy dodatkowej, jednak z uwagi na jej niezależny charakter, mogła stanowić bardziej obiektywną ocenę wyników.

Ze względu na fakt, iż nie udało się odnaleźć wyników dotyczących OS dla populacji docelowej (I linia leczenia po progresji lub niepowodzeniu stosowania niesteroidowych inhibitorów aromatazy), zdecydowano się na przedstawienie ostatecznych wyników OS, w szerszej populacji z badania *BOLERO-2* (wyniki dla wszystkich chorych, niezależnie od linii leczenia). Na podstawie publikacji *Piccart 2014* do tego badania, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego. Zauważono również (na podstawie wyników PFS dla populacji ogólnej w badaniu), iż mediana PFS w populacji docelowej w porównaniu z populacją chorych ogółem (niezależnie od linii leczenia), w grupie badanej była dłuższa o 3,7 miesiący (11,50 vs. 7,8 miesiący) w ocenie lokalnej oraz o 4,24 miesiący (15,24 vs. 11,0 miesiący) na podstawie oceny centralnej. W obydwu grupach okres obserwacji był zbliżony (odpowiednio 18 oraz 17,7 m-cy). W związku z powyższym można przypuszczać iż mediana czasu przeżycia całkowitego dla grupy chorych w I linii leczenia, w grupie EVE+EXE również będzie dłuższa.

Analiza uzyskanych wyników dotyczących oceny jakości życia chorych, wykazała, iż mediana czasu do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD, ang. *time to definitive deterioration*) była dłuższa dla grupy EVE+EXE w porównaniu z grupą kontrolną (11,07 vs. 7,23 miesiące). Istotną statystycznie przewagę interwencji badanej nad kontrolną zaobserwowano w odniesieniu do TDD dla szerszej populacji – wszystkie linie leczenia (8,3 vs. 5,8 miesiące).

Ocena skuteczności praktycznej

W badaniu jednoramiennym *BRAWO*, które posłużyło do oceny skuteczności praktycznej stosowania EVE+EXE w populacji docelowej, podano medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby równą 10,1 miesiąca, mierzoną w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Dodatkowo w analizie podgrup, raportowano dłuższą medianę PFS u chorych z okresem wolnym od progresji po terapii adjuwantowej dłuższym niż 12 miesięcy względem chorych, u których wystąpiła szybka progresja (≤ 12 miesięcy) – 14,0 vs 10,4 miesiące. Uzyskane wyniki były zbliżone do wartości zaprezentowanej w badaniu randomizowanym (jednak ważnym ograniczeniem porównywania wyników stanowił różny okres obserwacji w badaniach).

Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa wykonana na podstawie badania *BOLERO-2* (publikacje Beck 2014 oraz Rugo 2013) wykazała przewagę eksemestanu w monoterapii w porównaniu z EVE+EXE w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (wszystkie stopnie nasilenia) takich jak.: obniżenie apetytu, hiperglikemia, kaszel, nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wysypka, zmęczenie oraz spadek masy ciała oraz w odniesieniu do niektórych zdarzeń niepożądanych w 1. lub 2. stopniu nasilenia. Wykazano natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. oraz 4. stopnia nasilenia. Przedwczesne zakończenie leczenia w wyniku zdarzeń niepożądanych wynosiło 9% w grupie EVE+EXE i było nieznacznie wyższe niż w grupie kontrolnej leczonej EXE w monoterapii (3%).

W dokumentach włączonych w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa, zwraca się szczególną uwagę, że stosowanie ewerolimusu u chorych może wpływać na wystąpienie takich zdarzeń/działań niepożądanych jak m.in.: zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, zakażenia, nudności, zmniejszenie apetytu, nieinfekcyjne zapalenie płuc, progresję choroby nowotworowej, komplikacje dotyczące gojenia się ran, oraz zaburzenia w wynikach diagnostycznych (obniżone stężenie hemoglobiny, neutrofilii oraz liczby płytek krwi, a także

podwyższone stężenie kreatyniny, glukozy i lipidów). W związku z tym zaleca się monitorowanie stanu zdrowia przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w jego trakcie, a także zaprzestanie przyjmowania ewerolimusu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, bez objawowego zajęcia narządów mięszowych, u których wystąpił nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (letrozol lub anastrozol) stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. Profil bezpieczeństwa leczenia EVE+EXE wydaje się być akceptowalny. Należy jednakże pamiętać o wyżej opisanych ostrzeżeniach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, z którymi wiąże się konieczność monitorowania stanu zdrowia przed oraz podczas trwania terapii.

Główne wnioski z analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa wyciągnięto na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych.

Podsumowując, stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie terapii skojarzonej ewerolimusu z eksemestanem w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, bez objawowego zajęcia narządów mięszowych, u których wystąpił nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (letrozol lub anastrozol) stosowanym w ramach terapii uzupełniającej.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia kobiet po menopauzie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których wystąpił nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (letrozol lub anastrozol) stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
 - ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
 - ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊗ metodyki badań;
-

- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

- ⊛ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊛ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla ewerolimusu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor®* [4], stanowią kobiety po menopauzie chore na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 (HER2-ujemnych), bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych, u których wystąpił nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Na potrzeby składanego wniosku refundacyjnego populacja została zawężona do kobiet po menopauzie, chorych na zaawansowanego raka piersi, z ekspresją receptorów estrogenowych, HER2-ujemnych, bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy w ramach uzupełniającej terapii (w I linii leczenia choroby w stadium zaawansowanym).

3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak piersi (sutka) jest to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego i w obu umiejscowieniach może występować w postaci zmian o typie łagodnej hiperplazji, atypowej hiperplazji, raka *in situ* lub raka naciekającego [44,53].

3.2.1. Klasyfikacja histopatologiczna

Obecnie, rak piersi klasyfikuje się na podstawie histologicznej klasyfikacji wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*), która zawiera szczegółowe kryteria mikroskopowe umożliwiające podział raka piersi na określone typy, z podaniem numeru zgodnego z systemem Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-10, ang. *International Classification of Disease 10*). Najbardziej ogólny podział dzieli raki piersi na: raki przedinwazyjne (~20% zachorowań) oraz raki naciekające (~80% zachorowań) [21].

Uproszczoną klasyfikację histopatologiczną raków piersi wg WHO zaprezentowano w poniżej tabeli.

Tabela 1.
Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raków piersi (według WHO)

Raki przedinwazyjne	Raki inwazyjne (naciekające)
Rak przewodowy	Raki naciekające bez specjalnego typu (dawnej zwane rakiem przewodowym)
Rak zrazikowy	Rak zrazikowy
	Rak cewkowy
	Rak rdzeniasty
	Rak śluzowy
	Inne rzadkie typy

Źródło: opracowanie własne na podstawie [53]

Przewodowy rak przedinwazyjny

Przedinwazyjny rak przewodowy (DCIS, ang. *ductal carcinoma in situ*) nie stanowi jednolitego typu morfologicznego i biologicznego. Na podstawie budowy rozrostu w obrazie histologicznym można wyodrębnić następujące podtypy: lity, sitowaty, mikrobrodawkowaty lub brodawkowaty. W utkaniu DCIS ważne są również stopień atypii jądrowej oraz obecność martwicy. W wyniku upowszechnienia mammograficznych badań przesiewowych jest on coraz częściej rozpoznawany u kobiet chorych na nowotwór piersi [21].

Zrazikowy rak przedinwazyjny

Przedinwazyjny rak zrazikowy (LCIS, ang. *lobular carcinoma in situ*) cechuje się mikroskopowym monomorficznym rozrostem komórek (w przeciwieństwie do raka przewodowego). LCIS nie ma charakterystycznych objawów klinicznych i radiologicznych i wykrywany jest zazwyczaj przypadkowo podczas diagnostyki rozrostów o innym charakterze. W rzeczywistości nie jest on uznawany za nowotwór piersi, a stanowi jedynie morfologiczny wykładnik zwiększonego ryzyka wystąpienia raka w obu piersiach [21, 53].

Rak przewodowy

Rak naciekający bez specjalnego typu (NOS, ang. *not otherwise specified*) jest najczęściej występującym naciekającym rakiem piersi (65-80% przypadków). Wykazuje on dużą różnorodność w zakresie morfologii komórek nowotworowych oraz względem obecności struktur cewkowych lub gruczołowych. W wielu przypadkach stwierdza się zwiększoną konsystencję guza [21].

Rak zrazikowy

Rak zrazikowy jest drugim (10-20% przypadków) najczęstszym typem histologicznym raka piersi. Charakteryzuje się on względnie niewielkim polimorfizmem komórek nowotworowych oraz zazwyczaj ekspresją receptorów estrogenowych (ER, ang. *estrogen receptor*) i receptorów progesteronowych (PgR, ang. *progesterone receptor*). W przypadku raka zrazikowego rzadko obserwuje się ekspresję receptorów dla ludzkich naskórkowych czynników wzrostu typu 2 (HER2, ang. *human epidermal growth factor receptor 2*) [21].

Rak cewkowy

Rak cewkowy jest względnie rzadkim nowotworem piersi. Cechuje się on rozrostem komórek o małej atypii i tworzeniem struktur cewkowych w desmoplastycznym podścielisku. Rak ten występuje u około 10% wśród bezobjawowych guzów wykrytych mammograficznie. W przypadku raka cewkowego zwykle obserwuje się dodatni odczyn ER i PgR oraz niską ekspresję HER2 [21].

Rak rdzeniasty

Rak rdzeniasty cechuje się litym rozrostem komórek nowotworowych o znacznym polimorfizmie, tworzących struktury syncytialne. Rozrost nowotworowy ma charakter rozprężający, a lite pola komórek rakowych otoczone są naciekiem z komórek limfoidalnych. Raki rdzeniaste lub rdzeniastopodobne częściej występują u nosicieli genu BRCA1 (ang. *breast cancer gene 1*), chociaż stanowią one mniejszość w tej grupie chorych. W przypadku raków rdzeniastych rzadko obserwuje się ekspresję ER i PgR oraz nadekspresję receptorów HER2 [21].

Rak śluzowy

Rak śluzowy podobnie jak rak rdzeniasty jest rzadkim nowotworem piersi (1-2% przypadków). Cechuje się on obecnością śluzu zarówno w komórkach nowotworowych, jak i podścielisku. Rozpoznanie raka śluzowego polega na stwierdzeniu mikroskopowych cech typowych dla raka śluzotwórczego w ponad 75% utkania guza. Podobnie jak w przypadku raka rdzeniastego cechuje się on rozprężającym rozrostem, który w obrazie klinicznym i radiologicznym przypomina rozrost łagodny (np. gruczolakowłóknia) [21].

Podsumowując, wśród ww. typów histologicznych raka piersi ekspresję receptorów estrogenowych (przy równoczesnym braku nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 – HER2-ujemni) najczęściej obserwuje się w przypadku raka zrazikowego oraz cewkowego, rzadziej w przypadku raka rdzeniastego.

3.2.2. Stopień złośliwości histologicznej

Ze względu na wyraźne różnice w biologicznych cechach nowotworów piersi, oprócz klasyfikacji histopatologicznej określa się dodatkowo stopień ich histologicznej złośliwości (stopnia złośliwości histologicznej nie stosuje się dla raka rdzeniastego i mikroinwazyjnego).

W czasie oceny stopnia złośliwości nowotworu brane są pod uwagę następujące cechy nowotworu: stopień zróżnicowania komórek (stopień dojrzałości komórek), ich podobieństwo do komórek tkanki prawidłowej, z której pochodzą, wartość indeksów mitotycznych (ocena nasilenia proliferacji komórek mięszu guza), stopień polimorfizmu komórkowego oraz jądrowego, objętość obszarów martwicy, naciekanie tkanek otaczających, reakcję zrębu guza

(włóknienie w obrębie miększu guza), wielkość i liczbę jąderek, ogólną liczbę komórek oraz ich zagęszczenie i reakcję układu immunologicznego [37].

Obecnie, zalecane jest przez WHO i Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (AJCC, ang. *American Joint Committee on Cancer*) stosowanie klasyfikacji Blooma-Richardsona-Scarffa, zmodyfikowanej przez Elstona i Ellisa. Klasyfikacja ta uwzględnia:

- ⊗ tworzenie cewek:
 - ⊗ wyraźne >75%;
 - ⊗ umiarkowane 10-75%;
 - ⊗ nieznaczne <10%;
- ⊗ wielkość jąder komórkowych i ich polimorfizm (niewielki, umiarkowany, znaczny);
- ⊗ wskaźnik mitotyczny zależny od wielkości pola widzenia w mikroskopie [21, 53].

Na podstawie sumy punktów za poszczególne cechy opisane powyżej (od 1 do 3 pkt) wyróżnia się 3 stopnie złośliwości raka:

- ⊗ stopień I (3-5 punktów) – rak wysokozróżnicowany;
- ⊗ stopień II (6-7 punktów) – rak średniozróżnicowany;
- ⊗ stopień III (8-9 punktów) – rak niskozróżnicowany [21, 53].

3.2.3. Biologiczne podtypy nowotworu piersi

Postęp wiedzy na temat nowotworu piersi oraz rozwój technik biologii molekularnej umożliwił wyodrębnienie molekularnych podtypów raka piersi, różnicowanych na podstawie odpowiednich cech immunochemicznych i/lub genetycznych (badania ekspresji ER, PgR, HER2 oraz wskaźnika indeksu mitotycznego komórek (białko Ki-67), w którym oznacza się średnią liczbę figur podziałów mitotycznych w kilku polach widzenia mikroskopu świetlnego, przy odpowiednim powiększeniu). Na podstawie kombinacji cech takich jak: typ histologiczny, status receptorów ER/PgR, status HER2 oraz wskaźnik proliferacji, wyodrębniono 5 biologicznych podtypów raka piersi, które zostały przedstawione w poniższej tabeli [37, 53].

Tabela 2.
Definicja biologicznych podtypów raka piersi na podstawie badań immunohistochemicznych (wg zaleceń ustalonych na konferencji St. Gallen w 2013 r.)

Podtyp raka piersi		Definicja kliniczno-patologiczna	Uwagi
Luminalny A		ER+	Niskie ryzyko wznowy na podstawie testu wielogenowego (jeśli wykonanie testu jest możliwe)
		HER2-	
		Ki-67 <14%	
		PgR ≥20%	
	Korzystna sygnatura molekularna (jeśli jest możliwość jej oceny)		
Luminalny B	HER2-	ER/PgR+	Wysokie ryzyko wznowy na podstawie testu wielogenowego (jeśli wykonanie testu jest możliwe)
		HER2-	
		Ki-67 ≥14% lub PgR <20%	
	HER2+	ER+	brak
HER2+			
	Każde Ki-67 i PgR		
HER+ nie „luminalny”		ER/PgR-	brak
		HER2+	
Basal-like		„Potrójnie ujemny” bez specjalnego typu (dawny rak przewodowy)	Okolo 80% raków „potrójnie ujemnych” pokrywa się z <i>basal-like</i> , ale mieszczą się tu także typu o niskim ryzyku nawrotu (rak rdzeniasty i gruczołowo-torbielowy)
		ER/PgR-	
		HER2-	
Specjalne typy histologiczne		ER+ (rak sitowaty, cewkowy lub śluzowy)	brak
		ER- (rak apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo-torbielowy, metablastyczny)	

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [53]

Określenie podtypu biologicznego nowotworu pozwala wnioskować nie tylko o rokowaniu, ale umożliwia również wybranie skutecznej terapii (wybór terapii uzupełniającej) [40, 53].

3.3. Epidemiologia

Nowotwory piersi (C50 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10) u kobiet są najczęściej rozpoznawanymi nowotworami na świecie oraz stanowią najczęstszą przyczynę zgonów w wyniku nowotworu. Według oszacowań z 2008 roku na świecie u kobiet zdiagnozowano 1,38 miliona nowych przypadków raka piersi, co stanowiło około 23% wszystkich zachorowań na nowotwory u kobiet [34].

Występowanie nowotworów piersi obserwuje się z naczeniem częściej w krajach rozwiniętych, gdzie występuje ponad połowa przypadków zachorowań na ten nowotwór. Szacuje się, że w Europie, w roku 2008 wystąpiło blisko 36 000 nowych zachorowań na ten nowotwór, co stanowi 27,3% wszystkich nowotworów u kobiet, z kolei w Ameryce Północnej liczba nowych zachorowań w tym czasie wyniosła około 230 000 przypadków, co stanowi 31,3% zachorowań na nowotwory u kobiet. Nowotwory piersi są także coraz większym problemem w krajach rozwijających się [24, 34].

Również w Polsce rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet i jest uznawany jako druga najczęstsza przyczyna zgonów w wyniku nowotworów. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w Polsce na raka piersi w 2012 r. zachorowało 17 000 kobiet. Według danych KRN w ciągu ostatnich 30 lat zachorowalność na ten nowotwór wzrosła ponad dwukrotnie, a według danych z 2011 roku, rak piersi stanowił 23% wszystkich zachorowań na nowotwory u kobiet. Rak piersi u mężczyzn występuje rzadko – w 2012 roku zarejestrowano tylko 144 przypadki nowych zachorowań (dane dotyczące mężczyzn nie zostaną uwzględnione w szacowaniu populacji, ponieważ nie stanowią populacji docelowej w analizie) [21, 24].

Ryzyko zachorowania na nowotwór piersi rośnie wraz z wiekiem aż do połowy siódmej dekady życia (ponad 200/10 tys. kobiet), po czym maleje. Szacuje się, że około 80% zachorowań na ten nowotwór występuje u kobiet po 50. roku życia, przy czym blisko 50% zachorowań diagnozowane jest pomiędzy 50. a 69. rokiem życia [24, 40].

Wśród kobiet, u których zdiagnozowano nowotwory piersi w latach 2000-2002 wskaźniki rocznego przeżycia wynosiły 92,8%, z kolei w latach 2003-2005 były nieznacznie wyższe i wynosiły 93,2%. Z kolei odsetek przeżyć 5-letnich w chorych na nowotwory piersi w przeciągu pierwszej dekady XXI wzrósł nieznacznie z 75,0% w latach 2000-2002 do 77,2% w latach 2003-2005 [24].

Według danych statystycznych KRN z 2012 roku w Polsce zanotowano 5 574 zgonów u kobiet oraz 77 przypadków zgonów u mężczyzn w wyniku nowotworów piersi. Ryzyko zgonu w wyniku nowotworu piersi wzrasta systematycznie wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych. Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych piersi występuje po 50. roku życia (90%), przy czym odsetek zgonów w kolejnych 5-letnich grupach wiekowych utrzymuje się na zbliżonym poziomie stanowiącym około 10% zgonów [24].

W tabeli poniżej przedstawiono zachorowalność i umieralność na raka piersi w populacji kobiet w 2012 r. w Polsce.

Tabela 3.
Zachorowalność i umieralność na raka piersi w populacji kobiet w 2012 r. w Polsce

Czynnik	Liczba przypadków		
	≤54 lat	55-69 lat	≥70 lat
Zachorowalność			
Kobiety	5 268	7 672	3 882
Ogółem	16 822		
Umieralność			
Kobiety	957	2 125	2 492
Ogółem	5 574		

Zródło: opracowanie własne na podstawie [24]

W oparciu o informacje opublikowane przez KRN w 2012 roku, na nowotwór piersi w Polsce zachorowało 11 732 kobiet po menopauzie (≥55 lat) [24].

Populację docelową stanowiły chore w stadium zaawansowanym raka piersi (jako zaawansowane stadium raka uznaje się nowotwór w stadium od IIIB do IV – rak miejscowo zaawansowany oraz uogólniony). Stopień zaawansowania raka piersi oszacowano w oparciu o publikację *Krzyżak 2010* [25], której celem było określenie stopnia zaawansowania raka piersi w chwili rozpoznania w latach 2001-2002 u kobiet w województwie podlaskim. Według danych zaprezentowanych w badaniu u kobiet w przedziale wiekowym 50-69 największy odsetek (52,3%) stanowił nowotwór w miejscowo zaawansowanym stadium zaawansowania, a nowotwór uogólniony stanowił 12,0%. Rozkład stopnia zaawansowania w grupie chorych po 70. roku życia dla stadium regionalnego wynosił 50,4% oraz 22,4% dla stadium uogólnionego. Na podstawie powyżej informacji można oszacować, że obecnie w Polsce stwierdza się około 7 760 nowych zachorowań na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Odsetek chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ER+) przyjęto na podstawie publikacji *Piekarski 2005* [29]. Wśród kobiet po menopauzie odsetek chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatniego) wynosi łącznie 76%.

Zgodnie z publikacją *Rakha 2015* [32] odsetek chorych wykazujących nadekspresję HER2 znajduje się w przedziale 13%-20% i wynosi przeciętnie 15%. W związku z powyższym w analizie uwzględniono, że odsetek chorych bez amplifikacji lub nadmiernej ekspresji HER2 (HER2-ujemny) wynosi odpowiednio 85%.

Odsetek chorych bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych przyjęto na podstawie publikacji *Sharma 2013* [38] i wynosi on 74,35%. W publikacji tej przedstawiono charakterystykę chorych na przerzutowego raka piersi wykazującego hormonozależność oraz nadekspresję HER2, po menopauzie w momencie rozpoczęcia I linii leczenia. Ograniczeniem wykorzystania tej publikacji jest fakt, że chore uczestniczące w badaniu wykazywały nadekspresję HER2. Nowotwór piersi tego rodzaju charakteryzuje się większą agresywnością i inwazywnością niż nowotwór HER2-ujemny. Przyjęcie tych danych jest zatem obciążone ryzykiem niedoszacowania populacji docelowej. Z drugiej strony, w wyniku badania ankietowanego dostarczonego przez Zamawiającego [12] oszacowano, że odsetek chorych bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych wynosi 67,73%, jest zatem niższy niż we wskazanym wcześniej źródle. Biorąc pod uwagę, dane od Zamawiającego oraz dane z publikacji *Sharma 2013* w analizie uwzględniono wyższe wartości, co stanowi podejście konserwatywne.

Na podstawie tej samej publikacji postanowiono przyjąć odsetek chorych ze stanem sprawności wg klasyfikacji ECOG ≤ 2 w populacji chorych na raka piersi bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych i wyniósł on 97,67%. Ograniczenia związane z wykorzystaniem tych danych opisano w akapicie powyżej.

W celu oszacowania odsetka chorych bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, wykorzystano wyniki badania ankietowego dostarczonego przez Zamawiającego [12]. Odsetek ten wyniósł 91,36%. Potwierdzeniem przyjętego w analizie podstawowej odsetka chorych bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego może być odnaleziona publikacja *Niwińska 2009* [27]. Zgodnie z danymi przedstawionymi w powyżej wskazanej publikacji, jawne przerzuty do mózgu w przebiegu raka piersi stwierdza się u 6-16% chorych.

Zgodnie ze wskazaniem dla leku Afinitor®, zalecany jest on po leczeniu inhibitorami aromatazy w ramach terapii uzupełniającej. Aby oszacować odsetek chorych, u których występuje progresja w trakcie terapii uzupełniającej inhibitorami aromatazy lub w czasie do 12 miesięcy

po jej zakończeniu, uwzględniono następujące parametry: odsetek chorych, u których w momencie rozpoznania występował nowotwór zlokalizowany miejscowo¹, odsetek chorych na raka hormonozależnego, leczonych inhibitorami aromatazy w ramach terapii uzupełniającej oraz odsetek chorych, u których występują przerzuty odległe w trakcie terapii uzupełniającej. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Krzyżak 2010* [25], której celem było określenie stopnia zaawansowania raka piersi w chwili rozpoznania w latach 2001-2002 u kobiet w województwie podlaskim, ok. 12,6% chorych rozpoznawanych jest w stadium uogólnionym. W związku z tym odsetek chorych z chorobą zlokalizowaną miejscowo wynosi ok. 87,4%.

Według Krajowego Konsultanta w dziedzinie onkologii klinicznej spośród wszystkich kobiet z dodatnim stanem receptorów hormonalnych w ramach leczenia adjuwantowego hormonoterapię otrzymują praktycznie wszystkie chore z czego ok. 70% stosuje tamoksyfen, natomiast pozostałe ok. 30% chorych, inhibitory aromatazy. Niniejszą opinię otrzymano od Krajowego Konsultanta drogą poczty elektronicznej.

Odsetek chorych z nawrotami oszacowano na podstawie publikacji *ATAC trial group 2008* [3]. W badaniu tym przedstawiono krzywą Kapłana-Meiera dla punktu końcowego czas do nawrotu choroby (nie uwzględniający śmierci). Wykorzystując dane dotyczące liczby chorych w zestawie ryzyka oszacowano odsetki chorych, u których występuje nawrót w kolejnych latach terapii adjuwantowej. Oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Odsetek chorych z nawrotem w trakcie terapii uzupełniającej

Czas (lata) od rozpoczęcia terapii uzupełniającej	Liczba chorych w zestawie ryzyka	Odsetek chorych bez nawrotu	Odsetek chorych z nawrotem w każdym z lat
0	2618	1,00	0,00%
1	2541	0,97	2,94%
2	2453	0,94	3,36%
3	2361	0,90	3,51%
4	2278	0,87	3,17%
5	2159	0,82	4,55%
6	1995	0,76	6,26%
7	1801	0,69	7,41%

¹ Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii (*PUO 2013* [53]), leczenie w stadium uogólnienia nowotworu ma charakter paliatywny, a jego głównymi cechami są wydłużenie i poprawa jakości życia. W leczeniu stosowana jest zarówno chemioterapia jak i hormonoterapia.

Czas (lata) od rozpoczęcia terapii uzupełniającej	Liczba chorych w zestawie ryzyka	Odsetek chorych bez nawrotu	Odsetek chorych z nawrotem w każdym z lat
8	1492	0,57	11,80%

Zródło: opracowanie własne na podstawie *ATAC trial group 2008* [3]

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego *Symletro*® (letrozol) [9] terapię uzupełniającą należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Ansyn*® (anastrozol) [5], okres leczenia uzupełniającego wczesnego raka piersi powinien trwać 5 lat. W związku z powyższym, liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do *Programu lekowego* oszacowano biorąc pod uwagę zachorowalność na raka piersi z 6 lat poprzedzających rok, na który wykonywana jest prognoza (5 lat trwania terapii oraz 12 miesięcy po zakończeniu terapii zgodnie z projektem programu lekowego). Wielkość populacji docelowej w danym roku wyznacza suma iloczynów zachorowalności z 6 lat poprzedzających rok, na który wyznaczana jest prognoza, odpowiadających im odsetków chorych z nawrotami w każdym z lat (patrz Tabela 4) oraz wszystkich pozostałych parametrów wskazanych w niniejszym rozdziale.

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia zachorowania na raka piersi jest złożona i pomimo faktu, iż udało się zidentyfikować wiele czynników wpływających na ryzyko zachorowania na raka piersi, to u większości chorych przyczyny powstania nowotworu są nadal nieznane. Do najważniejszych czynników wystąpienia raka piersi należą:

- ⊗ wiek – wzrost zachorowalności obserwuje się u kobiet powyżej 35. r.ż., a szczyt zachorowalności obserwowany jest w grupie wiekowej: 50-70 lat;
- ⊗ płeć (kobiety są bardziej narażone na rozwój raka piersi);
- ⊗ czynniki genetyczne, w tym;
 - ⊗ występowanie raka piersi w rodzinie, zwłaszcza w przypadku pojawienia się nowotworu piersi u kobiet poniżej 35. r.ż.;
 - ⊗ nosicielstwo mutacji niektórych genów (szczególnie genu BRCA1, BRCA2 i TP53 - ang. *tumor protein 53*);

- ⊕ czynniki hormonalne:
 - ⊕ endogenne, do których należą: wczesna pierwsza miesiączka (<12. r.ż.) lub późna menopauza (>55. r.ż.), ale także brak potomstwa, późny wiek pierwszego porodu zakończony urodzeniem żywego dziecka (>30. r.ż.) oraz brak karmienia piersią;
 - ⊕ egzogenne, do których zalicza się stosowanie doustnej antykoncepcji lub długotrwała hormonalna terapia zastępcza;
 - ⊕ wysoka „gęstość piersi”;
- ⊕ palenie tytoniu (do 44. r.ż.);
- ⊕ otyłość (szczególnie u kobiet po menopauzie);
- ⊕ ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego;
- ⊕ występowanie niektórych łagodnych chorób rozrostowych piersi;
- ⊕ choroby proliferacyjne – obecność zmian rozrostowych typu hiperplazji (zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi), rozrost wewnątrzprzewodowy z atopią (stan przedrakowy);
- ⊕ wcześniejszy rak jednej piersi – w znaczący sposób zwiększa ryzyko zachorowania na nowotwór drugiego sutka;
- ⊕ wysoki status społeczno-ekonomiczny (wykształcenie);
- ⊕ przebyty rak *endometrium*, rak jajnika lub jelita grubego;
- ⊕ dieta – spożywanie nadmiernej ilości tłuszczów zwierzęcych oraz alkoholu [21, 23, 40, 44, 53].

Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi może zostać oszacowane przy użyciu metod statystycznych, wśród których na szczególną uwagę zasługuje skala ryzyka wg Gaila. Uwzględnia ona czynniki takie jak: wiek wystąpienia pierwszej miesiączki, liczbę wcześniej wykonywanych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w bioptatach pobranych z piersi; wiek pierwszego żywego porodu, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz ich wiek. Głównym zastosowaniem metody Gaila jest odnalezienie kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi i ich kwalifikacja do działań zapobiegawczych [53].

3.5. Patomechanizm

W przypadku rozwoju raka piersi niezwykle istotną rolę odgrywają receptory hormonalne (estrogenowe oraz progesteronowe) oraz nadmierna ekspresja receptora lub amplifikacja genu HER2 [13].

Odsetek nowotworów piersi z ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych jest zróżnicowany i zależy m.in. od zaawansowania raka piersi, wieku, stanu menopauzalnego oraz metod badawczych zastosowanych do jego rozpoznania [29].

Hormonozależny rak piersi jest to rak wykazujący ekspresję receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych. Za nowotwory piersi wykazujące obecność receptorów ER i PgR, Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka (EORTC – ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) uznaje nowotwory, w których stężenie poszczególnych białek receptorowych przekracza 10 fmol/mg białka. Na podstawie występowania ER i PgR w komórkach raka wyodrębniono 4 fenotypy raka piersi przedstawione w poniższej tabeli [29].

Tabela 5.
Podział raka piersi ze względu na obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych

Rodzaj fenotypu raka piersi	Populacja i częstość występowania [%]	
	Przed menopauzą	Po menopauzie
ER+/PgR+	52	41
ER+/PgR-	13	35
ER-/PgR+	12	1
ER-/PgR-	22	23

Źródło: opracowanie własne na podstawie [29]

Działanie estrogenów na komórki docelowe jest wynikiem jego połączenia ze specyficznymi sekwencjami kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA, ang. *deoxyribonucleic acid*), nazywanymi elementami odpowiedzi na estrogen, co stymuluje ekspresję genów oraz wywołuje przemianę protoonkogenów w onkogeny. W nowotworach piersi ER+, estrogen jest czynnikiem hamującym apoptozę i pobudzającym proliferację komórek nowotworowych, stymulującym tworzenie nowych naczyń krwionośnych oraz zwiększającym ruchliwość nieprawidłowych komórek [29].

W nowotworach piersi wiele genów przejawia aktywność zależną od ekspresji receptora estrogenowego. Uzyskanie informacji dotyczącej stanu funkcjonalnego receptorów ER/PgR jest istotne do oceny zasadności stosowania terapii hormonalnej [29].

Ocena receptorów estrogenowych oraz progesteronowych w raku piersi jest jednym z najważniejszych wskaźników markerowych. Potwierdzenie obecności tych receptorów ma

znaczenie prognostyczne (korelacja z niskim wskaźnikiem proliferacji komórek i wyższym poziomem ich zróżnicowania) oraz predykcyjne (większa wrażliwość na hormonoterapię). Guzy, w których nie stwierdzono ekspresji receptorów ER i PgR wykazują większą agresywność, o której świadczy m.in. częsta amplifikacja genu HER2 [45].

Białka receptorowe ludzkiego nabłonkowego czynnika wzrostu (HER, ang. *human epidermal growth factor receptor*) umieszczone są w błonach komórkowych, głównie komórek nabłonkowych, mezenchymalnych i nerwowych. Odgrywają one istotną rolę w rozwoju płodowym. W komórkach nabłonkowych dorosłego człowieka, ekspresja receptorów jest niska choć zróżnicowana (np. w komórkach nabłonkowych gruczołu piersiowego dominuje ilościowo receptor HER3). Zaburzenia ekspresji receptorów HER obserwowane są często w chorobach nowotworowych u ludzi, w szczególności w przebiegu nowotworów pochodzenia nabłonkowego [43].

Wiadomo obecnie, że zaburzenia w ekspresji czynników wzrostu oraz ich receptorów mają udział w progresji i utrzymaniu złośliwości raka piersi, np. nadekspresja receptora HER2. Nadekspresja receptorów HER2 związana jest z agresywnym klinicznie przebiegiem choroby, krótkim okresem wolnym do wznowy nowotworu, złą prognozą dla chorego oraz skłonnością do tworzenia przerzutów [43].

Innym ważnym czynnikiem prognostycznym jest wskaźnik proliferacji Ki-67. Ocena tego wskaźnika polega na określeniu w mikroskopie świetlnym odsetka komórek raka, które wybarwiły się przy zastosowaniu przeciwciała przeciwko Ki-67. Za kryterium odczynu dodatniego uznaje się wybarwienie $\geq 14\%$ komórek. Indeks proliferacyjny jest niezależnym czynnikiem rokowniczym w inwazyjnych rakach przewodowych sutka u kobiet oraz umożliwia wyodrębnienie chorych z gorszym rokowaniem w grupie z przerzutami do 1-3 pachowych węzłów chłonnych. W połączeniu z innymi czynnikami rokowniczymi może być on użyteczny w przewidywaniu obecności przerzutów do pachowych węzłów chłonnych [15, 53].



3.6. Objawy

Najczęstszym objawem raka piersi jest bezbolesny dość twardy guz, czasami o nierównej powierzchni i na ogół z dobrze wyczuwalnymi granicami lub zgrubienie w obrębie gruczołu piersiowego wyczuwalne palpacyjnie (u około 75% chorych, guz wyczuwalny jest w obrębie górnego zewnętrznego kwadratu). Zmianą tym mogą towarzyszyć inne liczne objawy makroskopowe, do których należą:

- ⊗ zaburzenia symetrii i deformacja piersi;
- ⊗ zmiana kształtu, wielkości lub sprężystości sutka;
- ⊗ zmiany skórne (wciągnięcie skóry lub brodawki, obrzęk, owrzodzenie, zaczerwienienie i zgrubienie skóry – objaw „skórki pomarańczowej”);
- ⊗ obecność guza w okolicy pachowej lub nadobojczykowej;
- ⊗ ból;
- ⊗ wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
- ⊗ wykwity o charakterze zmian krostkowych;
- ⊗ złuszczenie się skóry okolicy brodawki;
- ⊗ poszerzenie żył skóry sutka [21, 11, 44, 22].

Wiele z wymienionych powyżej objawów pojawia się dopiero w przypadku większego zaawansowania choroby [21, 22, 44].

U części chorych dochodzi do uogólnienia procesu chorobowego i wystąpienia przerzutów odległych, czyli do rozwoju przerzutowego (rozsiałego) raka piersi. Rozsiały rak piersi może być pierwszą manifestacją choroby (uogólnienie pierwotne) lub zostać stwierdzony po pewnym czasie od zakończenia leczenia pierwotnego [53].

3.7. Rozpoznanie

Podejrzanie raka piersi określa się w oparciu o stwierdzenie guzka w piersi (często wykrywany przez chorą) lub zmian skórnych, albo nieprawidłowej zmiany w obrazie mammograficznym (badania przesiewowe). Rozpoznanie nowotworu potwierdza się w badaniu cytologicznym lub histologicznym bioptatu pobranego z piersi (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub gruboigłowa) [44].

Wstępne badania diagnostyczne u chorych na raka piersi obejmują w każdym przypadku:

- ⊗ badanie podmiotowe – wywiad rodziny oraz określenie stanu menopauzalnego;
- ⊗ badanie fizykalne – ocena obu piersi (palpacyjna ocena piersi) i okolicznych węzłów chłonnych (obustronna ocena okolic pachowych i podobojczykowych);
- ⊗ badania laboratoryjne (morfologia krwi, wskaźniki określające czynność nerek i wątroby, aktywność fosfatazy zasadowej oraz stężenie wapnia);
- ⊗ badania obrazowe piersi (mammografia, ultrasonografia, rezonans magnetyczny, pozytonowa tomografia emisyjna);
- ⊗ rentgenografię klatki piersiowej;
- ⊗ badanie ginekologiczne;
- ⊗ scyntyografię kości i badanie ultrasonograficzne lub tomografię komputerową (CT, ang. *computer tomography*) jamy brzusznej i miednicy mniejszej (u chorych na zaawansowany nowotwór piersi – stopień III) [53].

Badania pomocnicze, w tym badania obrazowe i laboratoryjne, mają na celu określenie stopnia zaawansowania choroby, wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia, oceny wyników leczenia oraz monitorowania przebiegu choroby [21, 44].

3.7.1. Zaawansowanie kliniczne

Podobnie jak w przypadku innych litych nowotworów ocena stopnia zaawansowania raka piersi jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym (stopnia zagrożenia nowotworem lub przerzutami) co ma istotne znaczenie w doborze odpowiedniego leczenia [21].

Ocenę zaawansowania raka piersi dokonuje się zgodnie z przyjętą klasyfikacją TNM, w której łączy się ocenę guza (T, ang. *tumor*), pobliskich węzłów chłonnych (N, ang. *node*) i przerzutów do narządów odległych (M, ang. *metastases*), a poszczególnym połączeniom przypisuje się różne stopnie zaawansowania. Pogrupowane stadia opisuje się przy użyciu cyfry 0 oraz rzymskich cyfr od I do IV. U chorych poddanych doszczętnemu leczeniu chirurgicznemu, należy dodatkowo ocenić stopień TNM w klasyfikacji histopatologicznej (pTNM) [2, 21, 26, 44].

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę poszczególnych poziomów zaawansowania oraz klasyfikację pTNM raka piersi według VII edycji klasyfikacji Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów (UICC, fr. *Union Internationale Contre le Cancer*).

Tabela 6.
Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), okolicznych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą zlokalizować się przerzuty (M) w raku piersi

TNM		Definicja poziomu zaawansowania
T		Guz pierwotny
TX		Nie można ocenić guza
T0		Brak obecności guza
Tis		Rak in situ
Tis	Tis (DCIS)	Rak przewodowy in situ
	Tis (LCIS)	Rak zrazikowy in situ
	Tis (Paget)	Rak Pageta (bez raka naciekającego ani in situ w piersi)
T1		Rak naciekający ≤20 mm
T1	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
T3		Rak naciekający >50 mm
T4		Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nie naciekanie wyłącznie skóry właściwej)
T4	T4a	Naciek ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)
	T4b	Owrodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
	T4c	T4a + T4b
	T4d	Rak zapalny
N		Regionalne węzły chłonna
NX		Nie można ocenić węzłów
N0		Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N0	N0(i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE* i IHC*
	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 biologii molekularnej)
	N0 (mol+)	Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE8 i IHC
N1		Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1	N1mi	Mikroprzerzuty >0,2 mm lub > 200 komórek w 1–3 węzłach chłonnych
	N1a	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej w jednym >2 mm)

TNM		Definicja poziomu zaawansowania
	N1b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SNB)
	N1c	N1a + N1b
N2		Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych
N2	N2a	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej w jednym >2 mm)
	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
N3	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
M		Przerzuty odległe
M0		Brak przerzutów do narządów odległych
M0(i+)		Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych ≤0,2 mm (lub ≤200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
M1		Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

HE — hematoksylina i eozyna; IHC ang. *immunohistochemistry* — badanie immunohistochemiczne; SNB ang. *sentinel node biopsy* - biopsja węzła wartowniczego

Źródło: opracowanie własne na podstawie [53]

Tabela 7.
Stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi według klasyfikacji pTNM

Stopień zaawansowania		Guz pierwotny	Regionalne węzły chłonne	Przerzuty odległe
0		Tis	N0	M0
I	A	T1	N0	M0
	B	T0	N1mi	M0
		T1	N1mi	M0
II	A	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
	B	T2	N0	M0
		T2	N1	M0
		T3	N0	M0

Stopień zaawansowania		Guz pierwotny	Regionalne węzły chłonne	Przerzuty odległe
III	A	T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1	M0
		T3	N2	M0
	B	T4	N0	M0
		T4	N1	M0
		T4	N2	M0
C	Każde T	N3	M0	
IV	Każde T	Każde N	M1	

Zródło: opracowanie na podstawie [53]

3.7.2. Stan sprawności

Stan sprawności (PS, ang. *performance status*) jest metodą oceny poziomu samodzielnego funkcjonowania oraz zdolności wykonywania czynności osobistych. PS jest ważnym czynnikiem prognostycznym przeżycia w przebiegu licznych nowotworów, m.in. nowotworu piersi, jajnika czy nowotworu płuc. Ponadto stan sprawności brany jest pod uwagę przy planowaniu oraz ocenie badań klinicznych, a także przy wyborze leczenia [41].

Stan sprawności oceniany jest przy użyciu wielu skal, z których najszerzej stosowana jest skala Karnofsky'ego oraz skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG – skala oceniająca sprawność chorych opracowana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii) [41].

Skala Karnofsky'ego przedstawiona jest w procentach, gdzie 0 oznacza zgon, natomiast 100% brak jakichkolwiek objawów choroby. Z kolei skala ECOG jest skalą punktową, w której 0 oznacza prawidłową sprawność bez oznak choroby, a 5 oznacza zgon [41, 44, 48].

W poniższych tabelach przedstawiono stan sprawności w skali ECOG oraz w skali Karnofsky'ego.

Tabela 8.
Skala sprawności ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	Zgon

Źródło: opracowanie własne na podstawie [44]

Tabela 9.
Skala sprawności Karnofsky'ego

Stopień sprawności (%)	Definicja
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	Zdolność wykonywania czynności osobistych, brak zdolności do normalnej aktywności lub pracy
60	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, chory może samodzielnie sprostać tylko najbardziej osobistym potrzebom
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji, nie ma jednak ryzyka zgonu
20	Stan poważnej choroby, konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	Agonia, szybko postępująca choroba, nasilenie procesów prowadzących do zgonu
0	Zgon

Źródło: opracowanie własne na podstawie [48]

3.7.3. Badania histologiczne oraz cytologiczne

Badanie mikroskopowe jest najistotniejszym elementem w diagnostyce nowotworów piersi, ze względu na fakt, iż jako jedyne pozwala nie tylko na wykrycie raka piersi, ale umożliwia także jego pełne rozpoznanie. Mikroskopowe rozpoznanie raka piersi jest bezwzględnym warunkiem rozpoczęcia leczenia. Materiał do badania mikroskopowego powinien być uzyskany przed rozpoczęciem leczenia, najlepiej przy użyciu biopsji gruboigłowej lub mammotomicznej.

Jednak gdy nie jest to możliwe materiał, należy pobrać metodą aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej. U chorych z dużymi guzami operacyjnymi lub w stadium miejscowo zaawansowanym, u których planowane jest leczenie systemowe, zaleca się biopsję gruboigłową, otwartą lub mammotomiczną. Uzyskanie materiału tkankowego umożliwia dokładniejszą ocenę stanu ER, PgR oraz HER2, co ma szczególnie duże znaczenie w przypadku leczenia systemowego [53].

Dla dalszego postępowania niezbędna jest również dokumentacja histopatologiczna, z oceną statusu: ER, PgR oraz HER2. Ekspresję receptorów hormonalnych (estrogenowych i progesteronowych) ocenia się w jądrach komórkowych metodą immunohistochemiczną (IHC) w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie. Zalecaną metodą stosowaną do oceny ekspresji ER i PgR jest tzw. wskaźnik Allreda (ang. *Allred score*). Umożliwia on półilościową, sześciostopniową ocenę ekspresji odsetka komórek dodatnich oraz czterostopniową ocenę intensywności. Całkowita wartość wskaźnika jest sumą wartości stopnia odsetka komórek dodatnich i stopnia intensywności odczynu [26].

Stan receptora HER2 oceniany jest metodą IHC w czterostopniowej skali (HER2 od 0 do 3+). Wyniki 0 oraz 1+ określone są jako ujemne, a 3+ jako dodatni. Otrzymany w badaniu IHC wynik 2+ jest określany jako graniczny lub niejednoznaczny i wymaga oceny liczby kopii genu HER2 metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, ang. *fluorescent in situ hybridization*) [26].

Indeks proliferacyjny (IP) oznacza się z wykorzystaniem przeciwciała przeciwko białku Ki-67. Białko Ki-67 jest białkiem jądrowym, którego ekspresję obserwuje się w późnej fazie G₁, S, G₂ oraz M cyklu komórkowego. Badanie IP ekspresji Ki-67 wykonuje się na świeżo mrożonym materiale pobranym od chorej (co znacznie ogranicza analizę). Przeciwciałem skierowanym przeciwko epitopom białka Ki-67, które można stosować w materiale utrwalonym w formalinie i zatopionym w parafinie jest MIB-1 (ang. *molecular immunology borstel*). Pozwala to na retrospektywną analizę wyników leczenia oraz wartości prognostycznej oznaczenia IP [15].

3.7.4. Badania obrazowe

Mammografia

Mammografia (MMG, ang. *mammography*), jest podstawowym badaniem służącym do rozpoznawania raka piersi. Stosuje się ją w przypadkach klinicznego podejrzenia chorób piersi

i w badaniach przesiewowych. Czułość i swoistość badania MMG wynosi odpowiednio 52-94% oraz 75-98%. Gęsta, gruczołowa budowa piersi, typowa dla kobiet poniżej 40. roku życia oraz u niektórych starszych kobiet (stosowanie suplementacji hormonalnej lub obecność nasilonych zmian włóknisto-torbielowatych), ogranicza skuteczność MMG (u tych kobiet pierwszym badaniem powinna być ultrasonografia) [21, 44].

Ultrasonografia

Ultrasonografia (USG ang. *ultrasonography*) zwykle stanowi uzupełnienie mammografii. Umożliwia rozpoznawanie torbieli i włókniakoguczołaków. USG jest przydatną techniką badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej. Badanie USG obejmuje badanie obu piersi oraz okolic pachowych pod i nadobojczykowych. Powinny je poprzedzać: wywiad, badanie fizykalne oraz analiza wyników wcześniejszych badań obrazowych (np. MMG). Czułość tej metody zależy od jakości sprzętu oraz doświadczenia przeprowadzającego je lekarza, przy czym obraz USG nowotworu piersi jest bardzo zróżnicowany [21, 44].

Elastosonografia

Elastonografia jest techniką uzupełniającą badanie USG. Polega ona na określeniu stopnia odkształcenia tkanek poddanych kompresji na podstawie porównania twardości tkanek oraz założenia odmiennej podatności na odkształcenie zmian łagodnych i złośliwych [21].

Pozytonowa emisyjna tomografia

Pozytonowa emisyjna tomografia (PET, ang. *positron emission tomography*) z użyciem fludeoksyglukozy (^{18}FDG , ang. *fludeoxyglucose*) stosowana jest przede wszystkim w celu identyfikacji przerzutów odległych do innych narządów. Badanie ^{18}FDG -PET nie znajduje zastosowania w wykrywaniu raka piersi z powodu niskiej czułości (64%) w wykrywaniu zmian o średnicy mniejszej niż 1 cm oraz nowotworów o niskim metabolizmie glukozy (np. rak zrazikowy o dobrym zróżnicowaniu) [21].

Rezonans magnetyczny

Rezonans magnetyczny (MR, ang. *magnetic resonans*) dzięki bardzo dobrej rozdzielczości tkankowej oraz czasowej, umożliwia dokładne zobrazowanie morfologii piersi, w tym zaburzeń jej architektury i wykrycie małych guzków. Badania MR standardowo wykonuje się jedynie u kobiet należących do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na nowotwór

piersi (np. z mutacją genów BRCA1 i BRCA2) oraz u kobiet z podejrzeniem raka piersi poddanych w przeszłości zabiegom plastycznym dotyczącym piersi (np. implantacja protezy). Rola badań MR stopniowo zwiększa się, zwłaszcza w ocenie rozległości naciekania nowotworu [44, 53].

3.7.5. Diagnostyka laboratoryjna

Oznaczenie surowiczych markerów nowotworowych nie jest obecnie zalecane w rutynowej praktyce klinicznej ze względu na brak wystarczających danych dotyczących roli tych markerów w rozpoznaniu raka piersi. Markery surowicze wykorzystuje się w monitorowaniu choroby i ustaleniu rokowania [44].

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Rak piersi niepoddawany leczeniu prowadzi do zgonu. Rozwój choroby różni się w zależności od cech biologicznych nowotworu [44].

Rokowanie dla chorych na nowotwór piersi uzależnione jest przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Większość nawrotów choroby (85%) występuje w czasie pierwszych 5 lat od zakończenia leczenia. Odsetek 5-letnich przeżyć zależy od stopnia zaawansowania nowotworu i wynosi odpowiednio: 95% (stadium I), 50% (stadium II), 25% (stadium III) oraz poniżej 25% (stadium IV). Średni odsetek przeżyć 5-letnich zaobserwowany w Polsce wynosi 74%, uwzględniając przy tym fakt, iż przeżycie w przypadku chorych w stadium zaawansowanym choroby prawdopodobnie nie przekracza 25% [44].

Do najważniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczych (określenie ryzyka nawrotu lub zgonu) należą:

- ⊗ status ER i PgR;
- ⊗ wielkość guza;
- ⊗ typ histologiczny i stopień złośliwości raka;
- ⊗ liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy;
- ⊗ naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- ⊗ status HER2;
- ⊗ stopień proliferacji na podstawie wskaźnika;

- ⊗ stan marginesu chirurgicznego i obecność komponentu wewnątrzprzewodowego (chore poddane leczeniu oszczędzającemu) [53].

Ekspresja ER i PgR jest silnym czynnikiem prognostycznym. U chorych z ekspresją receptorów ER i PgR obserwuje się dłuższy czas przeżycia całkowitego oraz czas wolny od progresji choroby. Dodatkowo zaobserwowano, iż łączna ekspresja ER i PgR w nowotworze piersi zwiększa prawdopodobieństwo odpowiedzi na hormonoterapię. Odsetek odpowiedzi na leczenie u chorych ER+/PgR+ wynosi 73%, mniejszy odsetek odpowiedzi obserwuje się natomiast u chorych ER+/PgR-, u których wynosi on 40%. Pomimo silnego związku z ekspresją receptorów hormonalnych, a odpowiedzią na leczenie, u 50% chorych z nowotworem piersi obserwuje się brak odpowiedzi na leczenie antyestrogenami. Za brak odpowiedzi na zastosowane leczenie, odpowiedzialne są najprawdopodobniej mutacje genu ER, które prowadzą do powstawania białek receptorowych o zmienionej strukturze [29].

Brak ekspresji receptora HER2 jest pozytywnym czynnikiem prognostycznym. Chore HER2- wykazują dłuższy czas przeżycia, rzadsze występowanie przerzutów do narządów trzewnych oraz wolniejszy i mniej agresywny rozwój choroby [23].

3.9. Leczenie

3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje:

- ⊗ Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów) z 2015 roku, dotyczące leczenia raka piersi [60];
- ⊗ Wytyczne *Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie* (AGO – grupa robocza towarzystwa onkologii ginekologicznej w Niemczech) z 2014 roku, dotyczące stosowania terapii hormonalnej i terapii celowanej u chorych na rozsiały raka piersi [50];
- ⊗ Wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) z 2014 roku, dotyczące stosowania chemioterapii oraz terapii celowanej w leczeniu kobiet na zaawansowanego raka piersi, bez nadekspresji HER2/neu [61];

- ⊗ Wytyczne *European School of Oncology – European Society for Medical Oncology* (ESO-ESMO – Europejska Szkoła Onkologii – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z 2014 roku, dotyczące leczenia zaawansowanego raka piersi [52];
- ⊗ Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2014 roku, dotyczące przerzutowego raka piersi [60];
- ⊗ Wytyczne *Society of Geriatric Oncology – European Society of Breast Cancer Specialists* (SIOG-EUSOMA – Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej – Europejskie Towarzystwo Mastologiczne) z 2012 roku, dotyczące postępowania u chorych na raka piersi w starszym wieku [51].

Poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące postępowania w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi (w przypadku gdy u chorych doszło do nawrotu choroby w trakcie lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej oraz bez względu na wcześniejszą terapię jeżeli w wytycznych nie została ona jednoznacznie określona) u kobiet z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemnych. Ponadto, przedstawiono informacje dotyczące wyłącznie kobiet po menopauzie lub wszystkich kobiet bez względu na wiek (jeżeli w wytycznych nie wyszczególniono tej grupy chorych).

Na podstawie wszystkich odnalezionych wytycznych, jako zalecaną terapię pierwszego wyboru rozsialego raka piersi u kobiet z ekspresją receptorów hormonalnych uznaje się terapię hormonalną (HTH, ang. *hormone therapy*).

U kobiet po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI, ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*) stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, najnowsze wytyczne wydane przez AGO 2014, ESO-ESMO 2014 oraz NCCN 2015, zalecają rozważenie podawania ewerolimusu (EVE, ang. *everolimus*) skojarzonego z eksemestanem (EXE, ang. *exemestane*) jako jedną z opcji leczenia.

Według wytycznych wydanych przez AGO z 2014 roku, w I linii leczenia przerzutowego raka piersi u kobiet po menopauzie, stosujących inhibitory aromatazy (AIs, ang. *aromatase inhibitors*) w ramach terapii adjuwantowej, zaleca się również stosowanie tamoksyfenu, fulwestrantu (FLV, ang. *fulvestrant*), leków z grupy AIs (anastrozol, letrozol i eksemestan) lub tamoksyfenu w skojarzeniu z ewerolimusem. Dodatkowo NCCN 2015, wśród leków zalecanych u kobiet po menopauzie, chorych na uogólnionego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, niepoddanych uprzednio hormonoterapii w okresie 1 roku,

w ramach terapii systemowej, wymienia także toramifen, octan megastrołu, palbociklyb w skojarzeniu z letrozolem, fluoksymesteron oraz etynyloestradiol. Wytyczne wydane przez NICE 2014 odnośnie leczenia kobiet niepoddanych uprzednio hormonoterapii lub po terapii tamoksyfenem odnoszą się jedynie do stosowania leków z grupy AIs.

Ponadto według wytycznych AGO 2014 oraz ESO-ESMO 2014 rodzaj zalecanej terapii powinien być dostosowany do czasu trwania terapii adjuwantowej.

Wytyczne wydane przez SIOG-EUSOMA w 2012 roku, opisujące standardy postępowania w populacji geriatrycznej kobiet chorych na raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, w ramach hormonoterapii, w szczególności zalecają podawanie chorym tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy.

Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
NCCN 2015 [60]	<p>U kobiet po menopauzie, chorych na przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, nie poddanych uprzednio hormonoterapii w ramach terapii systemowej, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ niesteroidowych inhibitorów aromatazy (letrozol, anastrozol); ⊕ steroidowych inhibitorów aromatazy (eksemestan); ⊕ ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem (w przypadku chorych spełniających kryteria włączenia dla badania <i>BOLERO-2</i>: progresja w czasie 12 miesięcy trwania lub po zakończeniu terapii NSAI lub progresja po leczeniu tamoksyfenem); ⊕ palbociklyb w skojarzeniu z letrozolem (w przypadku chorych nie poddanych uprzednio leczeniu systemowemu); ⊕ fulwestrantu; ⊕ tamoksyfenu lub toremifenu; ⊕ octanu megastrołu; ⊕ fluoksymesteronu; ⊕ etynyloestradiolu. 	2A
AGO 2014 [50]	Zalecaną terapią pierwszego wyboru rozsianego raka piersi u kobiet z ekspresją receptorów hormonalnych stanowi terapia hormonalna.	++
	<p>W I linii leczenia przerzutowego raka piersi u kobiet po menopauzie, stosujących inhibitory aromatazy w ramach terapii adjuwantowej, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem (nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy po leczeniu NSAI w ramach terapii adjuwantowej); ⊕ tamoksyfenu; ⊕ fulwestrantu w dawce 500 mg; 	++

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ steroidowych inhibitorów aromatazy po uprzednim stosowaniu niesteroidowych inhibitorów aromatazy (lub odwrotnie); ⊕ tamoksyfenu w skojarzeniu z ewerolimusem. 	+
	<p>W zależności od czasu trwania, jaki upłynął od zakończenia leczenia inhibitorami aromatazy stosowanymi w ramach leczenia uzupełniającego (terapia adjuwantowa), zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem (nawrót w czasie 12 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego); ⊕ fulwestrantu lub tamoksyfenu (nawrót po 12 miesiącach od zakończenia leczenia uzupełniającego). 	b/d
ASCO 2014 [61]	Standardem postępowania terapeutycznego w I linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego i/lub przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, jest terapia hormonalna (z wyjątkiem sytuacji zagrożenia życia chorej lub podejrzenia oporności na leczenie hormonalne).	Silna rekomendacja/ umiarkowane dowody
ESO-ESMO 2014 [52]	Rodzaj terapii hormonalnej w I linii (inhibitory aromatazy lub tamoksyfen), kobiet po menopauzie, chorych na przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, HER2-ujemnych powinien być dobierany w zależności od rodzaju oraz długości leczenia hormonalnego w ramach terapii adjuwantowej.	IA
	W leczeniu kobiet chorych na przerzutowego raka piersi rozważa się również stosowanie fulwestrantu w wysokich dawkach.	IB
	<p>Ewerolimus podawany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy stanowi opcję leczenia u niektórych kobiet po menopauzie, u których wystąpiła progresja po leczeniu NSAI, ponieważ wydłuża on czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>) o 5 miesięcy. Ww. terapia powoduje również wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (o 4,4 miesiące), jednakże zmiana ta nie jest istotna statystycznie.</p> <p>Decyzja o rozpoczęciu terapii powinna zostać podjęta indywidualnie w przypadku każdej chorej, po uwzględnieniu wystąpienia potencjalnej toksyczności związanej ze stosowaniem ww. terapii skojarzonej.</p> <p>Obecnie, brak jest odpowiednich wskaźników służących do prawidłowego zidentyfikowania chorego należącego do tej grupy.</p>	IB
NICE 2014 [59]	W I linii leczenia przerzutowego raka piersi u kobiet z ekspresją receptorów estrogenowych (ER+) zaleca się wdrożenie hormonoterapii.	b/d
	W I linii leczenia u chorych na przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych (ER+), u których nastąpiła konieczność natychmiastowego leczenia związana z zagrożeniem życia lub wymagane jest szybkie złagodzenie objawów zajęcia narządów wewnętrznych, należy wprowadzić chemioterapię.	b/d
	Leczenie inhibitorami aromatazy (zarówno steroidowymi jak i niesteroidowymi) zaleca się u kobiet po menopauzie, z ekspresją receptorów estrogenowych (ER+), niepoddanych uprzednio hormonoterapii lub po terapii tamoksyfenem.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
SIOG-EUSOMA 2012 [51]	<p>W przypadku chorych na raka piersi w starszym wieku, hormonoterapia w I linii leczenia powinna być podawana jedynie u chorych ze statusem ER+, u których stwierdza się krótką przewidywaną długość życia (<2-3 lat) oraz które nie kwalifikują się lub nie wyraziły zgody na operację chirurgiczną (ocena powinna zostać przeprowadzona przez doświadczonego geriatrę).</p> <p>Uwzględniając potencjalną możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zalecane jest stosowanie w ramach ww. terapii tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy.</p>	b/d
	W leczeniu kobiet w starszym wieku, chorych na rozszanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, zalecane jest stosowanie hormonoterapii.	b/d

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

NCCN 2015

Poziom rekomendacji:

2A – rekomendacja oparta na dowodach o niskiej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednomyślnego stanowiska NCCN

Wytyczne AGO 2014:

Poziomy rekomendacji:

Poziom ++ – interwencja o wysokich korzyściach dla chorego, może być rekomendowana bez ograniczeń oraz powinna być dostępna dla chorego

Poziom + – interwencja o ograniczonych korzyściach, może być dostępna dla chorego

Wytyczne AGO 2014:

Poziomy rekomendacji:

Silna rekomendacja – rekomendacja oparta na dowodach naukowych oraz opinii ekspertów

Siła dowodu:

Umiarkowane dowody – dowody oparte na przeglądzie systematycznym wydanym przez NCCN

Wytyczne ESO-ESMO 2014:

Poziomy rekomendacji/siła dowodu:

IA – silna rekomendacja, silne dowody pochodzące z badań randomizowanych bez istotnych ograniczeń metodologicznych lub silne dowody z badań obserwacyjnych, udowodniona skuteczność przewyższająca ryzyko oraz niekorzystne efekty zdrowotne,

IB – silna rekomendacja, umiarkowane dowody pochodzące z badań randomizowanych z istotnymi ograniczeniami metodologicznymi (niespójne wyniki, pośrednie lub nieprecyzyjne błędy metodologiczne) lub silne dowody z badań obserwacyjnych, udowodniona skuteczność przewyższająca ryzyko oraz niekorzystne efekty zdrowotne

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych [50, 51, 52, 59, 60, 61]

3.9.2. Zagraniczne rekomendacje finansowe

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne rekomendacje finansowe.

Rekomendacje dla EVE:

- ⊕ Rekomendacje *Haute Autorité de Santé* (HAS – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z roku 2013, dotyczące finansowania EVE+EXE [54, 55];

-
- ⊗ Rekomendacja NICE z roku 2013, dotycząca finansowania EVE+EXE [57];
 - ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC – australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z roku 2013, dotycząca finansowania EVE+EXE [63];
 - ⊗ Rekomendacja *The pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR – instytucja powołana przez kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia odpowiedzialne za ocenę dowodów klinicznych oraz efektywności ekonomicznej nowych leków) z roku 2013, dotycząca finansowania EVE+EXE [62];
 - ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z roku 2013, dotycząca finansowania EVE+EXE [66].

Rekomendacje dla FLV:

- ⊗ Rekomendacja *Hertfordshire Medicines Management Committee* (HMMC – komisja oceny technologii medycznych w Hertfordshire, podjednostka brytyjskiej Narodowej Służby Zdrowia) z roku 2012, dotycząca finansowania FLV [56];
- ⊗ Rekomendacja NICE z roku 2011, dotycząca finansowania FLV [58];
- ⊗ Rekomendacja SMC z roku 2004, dotycząca finansowania FLV [67].

Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące finansowania ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na zaawansowanego raka piersi, z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemnych, u których występuje wznowa lub progresja po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy oraz rekomendacje dotyczące finansowania fulwestrantu w leczeniu kobiet po menopauzie, chorych na zaawansowanego raka piersi, u których występuje wznowa lub progresja po stosowaniu terapii antyestrogenowej.

Terapia skojarzona ewerolimusem w połączeniu z eksemestanem uzyskała pozytywną rekomendację HAS 2013, PBAC 2013 oraz pCODR 2013 w leczeniu kobiet po menopauzie, chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-, u których występuje wznowa lub progresja po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Dodatkowym warunkiem podawania EVE+EXE jest brak objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych (HAS 2013), uzyskanie odpowiedzi na wcześniejsze leczenie NSAI (PBAC 2013) oraz wynik stanu sprawności w skali ECOG ≤ 2 (pCORD 2013).

Odnaleziono również 2 negatywne rekomendacje dla terapii EVE+EXE wydane w 2013 roku przez NICE oraz SMC, związane z wysokim kosztem tej terapii (wynik analizy efektywności kosztowej).

Fulwestrant otrzymał 3 negatywne rekomendacje wydane przez HMMC w 2012 roku (rekomendacja wydana w oparciu o rekomendacje NICE 2011), NICE w 2011 roku oraz SMC w 2004 roku, we wskazaniu leczenia kobiet po menopauzie, chorych na zaawansowanego raka piersi, u których występuje wznowa lub progresja po stosowaniu terapii antyestrogenowej. Powodem negatywnych rekomendacji był brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności stosowania fulwestrantu w ww. wskazaniu.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji finansowych

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
EVE+EXE		
HAS 2013 [54, 55]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest włączenie na listę leków refundowanych (w ramach hospitalizacji) ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestaniem w leczeniu kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-, po menopauzie, bez objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych, u których występuje wznowa lub progresja po leczeniu NSAI.</p> <p>Powód: terapia skojarzona EVE+EXE stanowi jedną z opcji terapeutycznych stosowanych w ww. wskazaniu. Nie mniej jednak z uwagi na wykazany niski stosunek korzyści efektywności klinicznej do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, Komisja oczekuje na pojawienie się nowych danych medycznych z badania <i>BOLERO-6</i>, które mogą wpłynąć na decyzję o dalszym finansowaniu.</p>
PBAC 2013 [63]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest włączenie na listę leków refundowanych ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestaniem w leczeniu kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-, po menopauzie, u których występuje wznowa lub progresja po leczeniu NSAI (chore, u których stwierdzono odpowiedź na wcześniejsze leczenie NSAI).</p> <p>Powód: wynik oceny skuteczności i kosztów leczenia (producent zaoferował dodatkowe obniżenie ceny leku). Ponadto wymagane jest dostarczenie ostatecznych danych dotyczących czasu przeżycia całkowitego chorych z badania <i>BOLERO-2</i>.</p>
pCODR 2013 [62]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestaniem w leczeniu kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-, po menopauzie, z wynikiem stanu sprawności w skali ECOG ≤ 2, u których występuje wznowa lub progresja po leczeniu NSAI, wyłącznie w sytuacji, gdy stosowanie eksemestanu nie jest przeciwwskazane.</p> <p>Powód: wynik oceny skuteczności i kosztów leczenia, jednakże Komisja zwraca uwagę na prawdopodobny brak opłacalności ewerolimusu przy zaproponowanej cenie leku.</p>
NICE 2013 [57]	Negatywna	<p>Rekomendacja: finansowanie ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z eksemestaniem nie jest rekomendowane w leczeniu kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-, po menopauzie, u których występuje wznowa lub progresja po leczeniu NSAI. Kobiety otrzymujące ewerolimus w leczeniu zaawansowanego raka piersi powinny kontynuować terapię do momentu podjęcia decyzji przez klinicystę o jej zakończeniu.</p> <p>Powód: wynik oceny efektywności kosztowej terapii.</p>
SMC 2013 [66]	Negatywna	<p>Rekomendacja: finansowanie ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z eksemestaniem nie jest rekomendowane w leczeniu kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-, po menopauzie, bez objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych, u których występuje wznowa lub progresja po leczeniu NSAI.</p> <p>Powód: wynik oceny efektywności kosztowej terapii.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Fulwestrant		
HMMC 2012 [56]	Negatywna	<p>Rekomendacja: finansowanie fulwestrantu nie jest rekomendowane jako terapia alternatywna w stosunku do Als, w leczeniu kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi (ER+), po menopauzie, u których występuje wznowa lub progresja po stosowaniu antyestrogenów w ramach terapii adjuwantowej.</p> <p>Powód: brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności stosowania fulwestrantu w ww. wskazaniu w porównaniu z wysokim kosztem analizowanej terapii (rekomendacja wydana w oparciu o rekomendację NICE wydane w 2011 roku [57]).</p>
NICE 2011 [58]	Negatywna	<p>Rekomendacja: finansowanie fulwestrantu nie jest rekomendowane jako terapia alternatywna w stosunku do Als, w leczeniu kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi (ER+), po menopauzie, u których występuje wznowa lub progresja po stosowaniu antyestrogenów w ramach terapii adjuwantowej. Kobiety otrzymujące fulwestrant w ww. wskazaniu powinny mieć możliwość kontynuowania terapii do momentu podjęcia decyzji przez klinicystę o jej zakończeniu.</p> <p>Powód: Komisja uznała, że brak jest wystarczających dowodów dotyczących skuteczności stosowania fulwestrantu w ww. wskazaniu.</p>
SMC 2004 [67]	Negatywna	<p>Rekomendacja: finansowanie fulwestrantu nie jest rekomendowane w leczeniu kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi po menopauzie, u których występuje wznowa lub progresja po stosowaniu terapii antyestrogenowej.</p> <p>Powód: nie wykazano wyższej skuteczności fulwestrantu względem inhibitorów aromatazy w ramach analizy skuteczności ww. leków po niepowodzeniu leczeniem tamoksyfenem. Ponadto wykazano, iż terapia fulwestrantem generuje 4-krotnie wyższe koszty względem inhibitorów aromatazy. Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności fulwestrantu stosowanego po niepowodzeniu Als pochodzących z randomizowanych badań klinicznych.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [54, 55, 56, 57, 58, 62, 63, 66, 67]

3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 dokument, opublikowany przez polską organizację, opisujący aktualne wytyczne kliniczne:

- ⊕ Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2013 roku (aktualizacja 3.12.2014 r.), dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (rak piersi) [53].

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące postępowania w leczeniu zaawansowanego raka piersi, u kobiet z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemnych, zarówno dotyczące leczenia chorych, u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub po leczeniu

niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, a także bez względu na wcześniejszą terapię, jeżeli nie została ona jednoznacznie określona.

Zalecenia PUO dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień III)

Wskazania do pooperacyjnego systemowego leczenia należy określić na podstawie oceny czynników wymienionych w odniesieniu do chorych we wcześniejszych stadiach (zwłaszcza ekspresji ER/PgR i HER2) oraz dodatkowo oceny odpowiedzi na systemowe leczenie indukcyjne. U chorych z ekspresją ER/PgR należy zastosować uzupełniającą HTH według ogólnie przyjętych zasad. U chorych w stopniu III poddanych leczeniu operacyjnemu należy zawsze zastosować uzupełniającą radioterapię z objęciem ściany klatki piersiowej i okolicy nadobojczykowej.

Zalecenia PUO dotyczące leczenia miejscowych lub regionalnych nawrotów raka piersi

U chorych z miejscowymi lub regionalnymi nawrotami raka piersi, z ekspresją ER/PgR celowe jest zastosowanie uzupełniającej HTH. Natomiast wyłączone leczenie systemowe tej grupy chorych jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania jednej z metod postępowania miejscowego.

Zalecenia PUO dotyczące leczenia uogólnionego raka piersi (stopień IV)

Czynnikami, które decydują o wyborze leczenia chorych w stopniu IV, są:

- ⊗ liczba, objętość i umiejscowienie zmian nowotworowych;
 - ⊗ obecność i nasilenie dolegliwości związanych z nowotworem;
 - ⊗ ekspresja ER/PgR i status HER2 w ognisku pierwotnym i przerzutowym;
 - ⊗ czas wolny od nawrotu po pierwotnym leczeniu;
 - ⊗ dynamika rozwoju zmian nowotworowych;
 - ⊗ rodzaj pierwotnego leczenia raka piersi i odpowiedź na nie (o ile jest znana);
 - ⊗ wiek i stan menopauzalny;
 - ⊗ przebyte i współistniejące choroby oraz ich leczenie;
 - ⊗ stan ogólnej sprawności;
 - ⊗ preferencje chorej i uwarunkowania psychosocjalne;
 - ⊗ uwarunkowania farmakoekonomiczne i możliwości finansowania.
-

U chorych ER/PgR+, w przypadku braku masywnego/objawowego zajęcia narządów wewnętrznych oraz braku ekspresji HER2, terapią pierwszego wyboru jest hormonoterapia.

U chorych po menopauzie w I linii leczenia stosuje się tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy. W leczeniu II linii, w zależności od leczenia I linii, podaje się niesteroidowe (anastrozol lub letrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy, tamoksyfen lub fulwestrant.

Brakuje jednoznacznych danych na temat optymalnego leczenia chorych z progresją po wcześniejszym leczeniu (uzupełniającym lub w okresie rozsiewu) niesteroidowym inhibitorem aromatazy. W takich sytuacjach można jednak rozważyć podanie tamoksyfenu lub eksemestanu. Połączenie eksemestanu z ewerolimusem wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z wyłączną hormonoterapią. Leczenie to może być rozważane u chorych z nawrotem, w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu uzupełniającego leczenia niesteroidowym inhibitorem aromatazy oraz u chorych z progresją podczas i po paliatywnej hormonoterapii tą grupą leków.

3.9.4. Polskie rekomendacje finansowe

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty, opublikowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), opisujące aktualne rekomendacje Prezesa AOTMiT oraz stanowiska Rady Przejrzystości AOTMiT.

Rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości dla ewerolimusu:

- ⊗ Rekomendacja Prezesa AOTM nr 84/2013 z dnia 22 czerwca 2013 roku, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor® (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestaniem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)” [64];
- ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2013 z dnia 22 lipca 2013 w sprawie oceny leku Afinitor® (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów

hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)” [68];

- ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2013 z dnia 22 lipca 2013 w sprawie oceny leku Afinitor® (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598 we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)” [69].

Rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości dla anastrozolu:

- ⊗ Rekomendacja Prezesa AOTM nr 145/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50” [65];
- ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 145/2013 z dnia z dnia 21 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50” [70].

Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące finansowania ewerolimusu stosowanego u kobiet po menopauzie, chorych na zaawansowanego raka piersi, z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, u których występuje nawrót po wcześniejszym leczeniu (należy zwrócić uwagę na fakt, iż rekomendacje te uwzględniają szerszą populację chorych – także chore poddawane uprzednio leczeniu w ramach terapii zaawansowanego stadium raka piersi). Przedstawiono również rekomendacje dotyczące finansowania anastrozolu w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi u kobiet z przeciwwskazaniem do stosowania tamoksyfenu (rekomendacje te mogą dotyczyć zarówno

leczenia uzupełniającego, jak i I linii leczenia systemowego po uprzedniej terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej).

W 2013 roku Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację dotyczącą finansowania ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestanem w ramach programu lekowego: *Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, Afinitorem® (ewerolimusem), w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C 50)*, w oparciu o dwa Stanowiska Rady Przejrzystości z 2013 roku, uzasadniając swoją decyzję brakiem dowodów korzystnego wpływu tej technologii na przeżycie całkowite i jakość życia chorych, a także ze względu na wykazany brak efektywności kosztowej leku.

Prezes Agencji w tym samym roku (również w oparciu o stanowisko Rady Przejrzystości) wydał negatywną rekomendację w sprawie usunięcia anastrozolu z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „*Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50*”. Decyzja została podjęta w oparciu o udokumentowaną skuteczność anastrozolu w omawianym wskazaniu.

Podsumowanie polskich rekomendacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Podsumowanie polskich rekomendacji finansowych

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
EVE		
Prezes AOTMiT 2013 [64]	Negatywna	<p>Rekomendacja: Prezes nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor® (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe są niewystarczające dla wskazania skuteczności terapii ewerolimusem we wnioskowanym wskazaniu. Dostępne badanie randomizowane wykazuje skuteczność wnioskowanej technologii dla drugorzędowych punktów końcowych, natomiast nie podano informacji dla punktów końcowych pierwszorzędowych. Z uwagi na brak dowodów korzystnego wpływu tej technologii na przeżycie całkowite i jakość życia chorych, a także ze względu na wykazany brak efektywności kosztowej, finansowanie terapii ewerolimusem ze środków publicznych jest niezasadne.</p>
Rada Przejrzystości AOTMiT 2013 [68, 69]	Negatywna	<p>Rekomendacja: Rada negatywnie opiniuje wniosek o objęcie finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego (kod EAN 5909990711567 i 5909990711568) we wskazaniu "Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, Afinitorem® (ewerolimusem), w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C 50)".</p> <p>Uzasadnienie: brak wystarczających dowodów dla stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem na korzystny wpływ na przeżycie całkowite oraz niekorzystną efektywność kosztową. Rada Przejrzystości dopuszcza zmianę decyzji po opublikowaniu nowych danych naukowych dotyczących przeżycia całkowitego i jakości życia.</p>
Anastrozol		
Prezes AOTMiT 2013 [65]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
Rada Przejrzystości AOTMiT 2013 [70]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”.</p> <p>Uzasadnienie: Anastrozol ma udokumentowaną skuteczność w omawianym wskazaniu i terapia nim rekomendowana jest przez wielu międzynarodowych i polskich ekspertów.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [64, 65, 68, 69, 70]

3.9.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych² w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 11.1). Kolejność nazwisk wskazana w niniejszym rozdziale nie musi odpowiadać kolejności odpowiedzi ekspertów przedstawionych w załączniku. Przypisanie odpowiedzi ekspertów do nazwisk zostało utajnione.

Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w lutym 2015 roku, ustalono, iż terapiami stosowanymi obecnie w Polsce, w leczeniu chorych na raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji *HER2*, kobiet po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych (ang. *visceral crisis*), u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii są:

- ⊗ eksemestan – 30% chorych;
- ⊗ fulwestrant – 20-40% chorych;
- ⊗ tamoksyfen – 30-50% chorych;
- ⊗ chemioterapia – 0-10% chorych.

²



Wszyscy eksperci kliniczni, do których skierowano ankietę, wyrazili zgodną opinię co do stosowania eksemestanu, fulwestrantu oraz tamoksyfenu jako aktualnej praktyki klinicznej ww. populacji, natomiast chemioterapia została uwzględniona tylko przez jednego eksperta.

4. Interwencja – ewerolimus

Produkt leczniczy Afinitor® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 3 sierpnia 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Novartis Europharm Limited. Afinitor® dostępny jest w postaci tabletek w dawce 2,5 mg, 5 mg oraz 10 mg (opakowania 30 oraz 90 tabletek) [4].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) ewerolimus należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe; inhibitory kinaz białkowych; kod ATC: L 01 XE 10 [4].

4.1. Działanie leku

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem ssaczego celu rapamycyny (mTOR ang., *mammalian target of rapamycin*), będącym kluczową kinazą serynowo-treoninową, której nasilenie aktywności zaobserwowano w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się międzykomórkowym białkiem FKBP-12 (ang. *final concentration binding protein-12*), tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1, ang. *mTOR kinase 1*). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 oraz białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny E4, które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, anagiogenezie oraz glikolizie. Uważa się, iż substrat rybosomalnej kinazy S6 fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną ze aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*), który nasila procesy angiogenezy guza [4].

Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów oraz komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, iż ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* oraz *in vivo* [4].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Afinitor® wskazany jest:

- ⊗ w zaawansowanym raku piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowymi inhibitorami aromatazy;
- ⊗ w nowotworach neuroendokrynnych trzustki;
- ⊗ w raku nerkowokomórkowym [4].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie produktem Afinitor® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [4].

Afinitor® podawany jest w postaci tabletek w dawkach 2,5 mg, 5 mg oraz 10 mg. Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie powinno być kontynuowane tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów niemożliwej do zaakceptowania toksyczności [4].

Produkt leczniczy Afinitor® należy podawać doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez. Lek należy połykać w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać [4].

W przypadku wystąpienia poważnych i/lub niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może wystąpić konieczność redukcji dawkowania i/lub tymczasowego przerwania leczenia produktem Afinitor®. Dostosowywanie dawki zazwyczaj nie jest wymagane w przypadku wystąpienia działań niepożądanych 1. stopnia. W przypadku konieczności zmniejszenia dawki, zalecana dawka to 5 mg/dobę (dawka nie może być mniejsza niż 5 mg/dobę) [4].

W poniższej tabeli zestawiono zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Tabela 13.
Zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Afinitor®

Działanie niepożądane	Nasilenie	Zalecenia dotyczące dostosowania dawki produktu Afinitor®
Nieinfekcyjne zapalenie płuc	2. stopień	Rozważyć przerwanie leczenia, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznović leczenie w dawce 5 mg. Zakończyć leczenie, jeśli poprawa nie nastąpi w ciągu 4 tygodni.
	3. stopień	Przerwać leczenie do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznović podawanie produktu leczniczego Afinitor w dawce 5 mg. Rozważyć wznowienie leczenia w dawce 5 mg. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć zakończenie leczenia.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Zapalenie jamy ustnej	2. stopień	Okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznović leczenie w tej samej dawce. W przypadku nawrotu zapalenia jamy ustnej 2. stopnia przerwać podawanie produktu leczniczego, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznović leczenie w dawce 5 mg.
	3. stopień	Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego, aż do złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznović leczenie w dawce 5 mg.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Inne niehematologiczne objawy toksyczności (z wyjątkiem zaburzeń metabolicznych)	2. stopień	Jeśli objawy toksyczności są tolerowane, nie ma konieczności dostosowania dawki. Jeśli objawy toksyczności nie są tolerowane, należy okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznović leczenie w tej samej dawce. Jeśli objawy toksyczności 2. stopnia wystąpią ponownie, należy przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznović leczenie w dawce 5 mg.
	3. stopień	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Rozważyć wznowienie leczenia w dawce 5 mg. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć zakończenie leczenia.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Zaburzenia metaboliczne (np. hiperglikemia, dyslipidemia)	2. stopień	Brak konieczności dostosowania dawki.
	3. stopień	Okresowo przerwać leczenie. Wznović leczenie w dawce 5 mg.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Trombocytopenia	2. stopień (<75, ≥50 x 10 ⁹ /l)	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia (≥75 x 10 ⁹ /l). Wznović leczenie w tej samej dawce.

Działanie niepożądane	Nasilenie	Zalecenia dotyczące dostosowania dawki produktu Afinitor®
	3. i 4. stopień (<math><50 \times 10^9/l</math>)	Okresowo przerwać leczenie, aż do złagodzenia objawów do ≤ 1 stopnia ($\geq 75 \times 10^9/l$). Wznović leczenie w dawce 5 mg.
Neutropenia	2. stopień ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Brak konieczności dostosowania dawki
	3. stopień (<math><1, \geq 0,5 \times 10^9/l</math>)	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 2 stopnia ($\geq 1 \times 10^9/l$). Wznović leczenie w tej samej dawce.
	4. stopień (<math><0, 5 \times 10^9/l</math>)	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 2 stopnia ($\geq 1 \times 10^9/l$). Wznović leczenie w dawce 5 mg.
Gorączka neutropeniczna	3. stopień	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 2 stopnia ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) i ustąpienia gorączki. Wznović leczenie w dawce 5 mg.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.

* Stopniowanie nasilenia objawów według *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* wersja 3.0

Źródło: opracowanie własne na podstawie [4]

5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań [35] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [46] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych (przedstawionych w rozdziałach 3.9.1 oraz 3.9.3) opisujących aktualne standardy

postępowania w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii, na podstawie rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych u chorych w ww. wskazaniu oraz na podstawie opinii ekspertów.

Według odnalezionych wytycznych zagranicznych, u kobiet po menopauzie, które w ramach leczenia adjuwantowego stosowały inhibitory aromatazy w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi zaleca się stosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestaniem, tamoksyfenu, fulwestrantu, leków z grupy inhibitorów aromatazy lub terapii skojarzonej tamoksyfenu z ewerolimusem (AGO 2014 [50]). Z kolei u chorych, które nie były podane wcześniejszej hormonoterapii w ramach leczenia systemowego oprócz ww. leków, mogą być także stosowane: toramifen, octan megestrolu, palbociklyb w skojarzeniu z letrozolem, fluksymestron oraz etynyloestradiol (NCCN 2015 [60]). Odnaleziono również zalecenia dotyczące postępowania w populacji geriatrycznej chorych na nowotwory piersi, w których w ramach hormonoterapii zalecane jest stosowanie tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy (SIOG-EUSOMA 2012 [51]).

Według polskich wytycznych PUO z 2014 roku, w leczeniu chorych z progresją po wcześniejszym leczeniu (uzupełniającym lub w okresie rozsiewu) niesteroidowym inhibitorem aromatazy nie ma jednoznacznych danych na temat optymalnego sposobu leczenia jednak, można rozważyć podanie tamoksyfenu lub eksemestanu, a także leczenie skojarzone ewerolimusem z eksemestaniem (leczenie to może być rozważane u chorych z nawrotem w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu uzupełniającego leczenia niesteroidowym inhibitorem aromatazy).

Ewerolimus w skojarzeniu z eksemestaniem otrzymał 3 pozytywne rekomendacje zagraniczne dotyczące finansowania leczenia zaawansowanego rak piersi u chorych po menopauzie z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-, u których wystąpiła wznowa lub progresja choroby po leczeniu NSAI [54, 55, 62, 63]. Fulwestrant otrzymał 3 negatywne rekomendacje [56, 58, 67], we wskazaniu leczenia kobiet po menopauzie, chorych na zaawansowanego raka piersi, u których występuje wznowa lub progresja po stosowaniu terapii antyestrogenowej. Powodem negatywnych rekomendacji był brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności stosowania fulwestrantu w ww. wskazaniu. Ponadto, Prezes AOTMiT wydał

pozytywną rekomendację dotyczącą dalszego finansowania anastrozolu w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi w I linii.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi i rekomendacjami w przypadku wystąpienia nawrotu choroby po zastosowaniu NSAI najczęściej rekomendowane jest stosowanie fulwestrantu, tamoksyfenu lub steroidowych inhibitorów aromatazy (eksemestanu). Biorąc pod uwagę powyższe, mogą one stanowić potencjalne komparatory dla ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestaniem w populacji docelowej.

Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych potwierdzają stosowanie w praktyce klinicznej w Polsce głównie eksemestanu, fulwestrantu oraz tamoksyfenu w populacji docelowej. Potwierdzają również, iż ewerolimus w skojarzeniu z eksemestaniem w przypadku utworzenia wnioskowanego *Programu lekowego* będzie stanowił technologią opcjonalną dla ww. leków.

Uwzględniając powyższą informację oraz biorąc pod uwagę fakt, iż wszystkie ww. terapie stanowiące potencjalne komparatory w niniejszej analizie, są w Polsce finansowane ze środków publicznych w leczeniu raka piersi (szczegółowa analiza systemu refundacji znajduje się w rozdziale 5.2), a także uwzględniając opinię ekspertów dotyczącą terapii raka piersi, za zasadne uznano, iż komparatorami dla ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestaniem w leczeniu zaawansowanego raka piersi, u kobiet po menopauzie z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy w ramach uzupełniającej terapii, **są eksemestan, fulwestrant oraz tamoksyfen podawane w monoterapii.**

5.1. Eksemestan

Eksemestan jest substancją czynną trzech zarejestrowanych na terenie Polski produktów leczniczych: Etadron®, Glandex® oraz Symex®. Ze względu na fakt, iż wymienione produkty lecznicze nie różnią się zarejestrowanym wskazaniem dlatego postanowiono opis eksemestanu na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Symex®*.

Produkt leczniczy Symex® został dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 20 kwietnia 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma SymPhar Sp. z o.o. Produkt jest dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawce 25 mg [8].

Według klasyfikacji ATC eksemestan należy do grupy farmakoterapeutycznej: steroidowy inhibitor aromatazy, lek przeciwnowotworowy, kod ATC: L 02 BG 06 [8].

5.1.1. Działanie leku

Eksemestan jest nieodwracalnym steroidowym inhibitorem aromatazy, zbliżonym strukturalnie do naturalnie występującego androstendionu. U kobiet po menopauzie estrogeny są wytwarzane głównie w tkankach obwodowych z androgenów w wyniku ich konwersji z udziałem enzymu aromatazy. Zmniejszenie stężenia estrogenów przez hamowanie aromatazy, stanowi skuteczny i wybiórczy sposób leczenia hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie. W ww. populacji chorych EXE już od dawki 5 mg istotnie zmniejsza stężenie estrogenów w surowicy krwi, powodując maksymalną supresję (>90%) po podaniu dawki 10-25 mg. W organizmie kobiet po menopauzie, chorych na nowotwór piersi, leczonych EXE w dawce 25 mg/dobę całkowita aromatyzacja ulegała zmniejszeniu o 98% [8].

Eksemestan nie wykazuje żadnej aktywności estrogenowej lub progesteronowej. Po podaniu dużych dawek tej substancji obserwowano niewielką aktywność androgenową, która najprawdopodobniej związana była z działaniem 17-hydro-pochodnej eksemestanu. W badaniach klinicznych, w których chore otrzymywały EXE wielokrotnie w ciągu doby, nie wykazano jego wpływu na nadnerczową syntezę kortyzolu lub aldosteronu (mierzoną przed i po teście prowokacji hormonu adrenokortykotropowego), co świadczy o jego wybiórczym działaniu w odniesieniu do innych enzymów uczestniczących w procesie steroidogenezy. W związku z powyższym nie jest konieczna substytucja glikokortykosteroidami lub mineralokortykosteroidami. Nawet po podaniu małych dawek produktu obserwowano niezależne od dawki oraz niewielkie zwiększenie aktywności hormonu luteinizującego i hormonu folikulotropowego w surowicy, jednakże dla produktów tej grupy farmakologicznej jest to spodziewane działanie, wynikające najprawdopodobniej z pętli sprzężenia zwrotnego na poziomie przysadki, kiedy to zmniejszenie stężenia estrogenów stymuluje wydzielanie gonadotropin, również u kobiet po menopauzie [8].

5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Eksemestan wskazany jest w leczeniu:

- ⊕ zaawansowanego raka piersi w kobiet w okresie naturalnego lub wywołanego leczeniem stanu po menopauzie, u których choroba uległa postępowi po zastosowaniu
-

terapii przeciwestrogenowej (nie wykazano skuteczności eksemestanu u chorych, u których nie wykryto receptorów ER w komórkach guza);

- ⊕ uzupełniającym u kobiet po menopauzie z inwazyjnym wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów estrogenowych po 2-3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem [8].

5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Eksemestan zalecany jest u kobiet po menopauzie, chorych na zaawansowanego raka piersi w dawce 25 mg/dobę. Lek powinien być przyjmowany w czasie posiłku [8].

Leczenie eksemestanem powinno być kontynuowane do czasu stwierdzenia wyraźnej progresji guza [8].

Chorzy z niewydolnością nerek lub wątroby nie wymagają modyfikacji dawkowania [8].

5.2. Fulwestrant

Produkt leczniczy Faslodex® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 10 marca 2004 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AstraZeneca UK Limited. Produkt jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawkce w dawce 250 mg [6].

Według klasyfikacji ATC fulwestrant należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogeny, kod ATC: L 02 BA 03 [6].

5.2.1. Działanie leku

Fulwestrant jest kompetencyjnym antagonistą receptora estrogenowego, wykazuje powinowactwo porównywalne z estradiolem. Fulwestrant blokuje troficzne działanie estrogenów nie wykazując nawet częściowego działania agonistycznego. Mechanizm działania polega na zmniejszeniu ilości białka receptorowego receptora estrogenowego. W przypadku leczenia neoadjuwantowego guzów piersi u kobiet wykazano także, że fulwestrant w dawce 500 mg w większym stopniu ogranicza ekspresję receptora estrogenowego i markera proliferacji Ki67 niż fulwestrant w dawce 250 mg [6].

5.2.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Faslodex® wskazany jest:

- ⊕ w leczeniu raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie w przypadku, gdy nastąpił nawrót choroby podczas lub po zakończeniu leczenia uzupełniającego lekiem z grupy antyestrogenów lub gdy nastąpiła progresja choroby podczas leczenia lekiem z grupy antyestrogenów [6].

5.2.3. Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka leku to 500 mg, podawana w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki leku [6].

Chorzy z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek lub wątroby nie wymagają modyfikacji dawkowania. Zaleca się ostrożne stosowanie leku w przypadku chorych z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji na fulwestrant oraz u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [6].

Produkt leczniczy Faslodex® należy podawać powoli (czas jednego wstrzyknięcia 1-2 minuty), domięśniowo w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 5 ml, każde w inny pośladek [6].

5.3. Tamoksyfen

Tamoksyfen jest substancją czynną produktów leczniczych m.in. preparatu Nolvadex D®, Tamoxifen-EGIS®, Tamoxifen Sandoz® oraz Tamoxifen Ebewe 20®. Ze względu na fakt, iż wymienione produkty lecznicze nie różnią się zarejestrowanym wskazaniem dlatego opis tamoksyfenu postanowiono przedstawić na podstawie produktu leczniczego Nolvadex D® [7].

Produkt leczniczy Nolvadex D® został dopuszczony na terenie Polski dnia 28 lipca 1992 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AstraZeneca UK Ltd. Produkt jest dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawce 20 mg [7].

Według klasyfikacji ATC eksemestan należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogen, kod ATC: L 02 BA 01 [7].

5.3.1. Działanie leku

Tamoksyfen jest niesteroidową pochodną trifenyloetyleny. Zależnie od tkanki działa jako antagonistą lub agonistą estrogenów. U kobiet z rakiem piersi, tamoksyfen działa przede wszystkim jako antyestrogen. Wiążąc się z receptorem estrogenowym w guzie, uniemożliwia wiązanie się estrogenów z tym receptorem. W badaniach klinicznych u części chorych, pomimo braku receptora estrogenowego w guzie, tamoksyfen wykazuje również korzystne działanie kliniczne. W tych przypadkach mechanizm działania tamoksyfenu jest prawdopodobnie inny [7].

5.3.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Nolvadex D® wskazany jest w leczeniu raka piersi [7].

5.3.3. Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka dobową wynosi 20 mg. Podczas stosowania produktu leczniczego Nolvadex D® w większych dawkach nie stwierdzono dodatkowych korzyści takich, jak opóźnienie nawrotu choroby lub poprawa przeżycia chorych [7].

6. Analiza systemu refundacji

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.* stwierdzono, że eksemestan, anastrozol i letrozol są obecnie finansowane w leczeniu zaawansowanego raka piersi w drugim rzucie hormonoterapii. Natomiast tamoksyfen oraz fulwestrant są finansowane w ramach leczenia złośliwych nowotworów sutka i znajdują się na liście *leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*. Tamoksyfen znajduje się ponadto na liście *leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym* i jest finansowany w leczeniu nowotworów złośliwych.

Anastrozol oraz letrozol nie zostały uznane za potencjalny komparator, ponieważ nie są zalecaną terapią po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu z ich zastosowaniem w ramach wcześniejszej terapii (neo)adjuwantowej.

Ewerolimus nie jest obecnie finansowany w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Wnioskowanym sposobem finansowania ewerolimusu jest utworzenie nowego *Programu lekowego*.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły dotycząc finansowania eksemestanu, fulwestrantu oraz tamoksyfenu.

Tabela 14.
Szczegóły dotyczące finansowania eksemestanu, fulwestrantu oraz tamoksyfenu ze środków publicznych w Polsce

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Eksemestan	Etadron, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inhibitory enzymów – doustne inhibitory aromatazy	64,80	68,04	78,10	Bezpłatny
	Glandex, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.		83,83	88,02	78,10	Bezpłatny
	Symex, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.		63,72	66,91	78,10	Bezpłatny
Fulwestrant	Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz. po 5 ml + 2 igły z syst.osł.	1019.0, Fulwestrant	2700,00	2835,00	2835,00	Bezpłatny
Tamoksyfen	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	1036.0, Tamoxifenum	17,28	18,14	10,50	Bezpłatny
	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl.		10,00	10,50	10,50	Bezpłatny
	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	17,28	21,74	14,10	Bezpłatny
	Tamoxifen Sandoz, tabl. powl., 0,02 g	30 tabl.		10,00	14,10	14,10	Bezpłatny
	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl.		10,00	14,10	14,10	Bezpłatny
	Tamoxifen-Ebewe 20, tabl., 20 mg	30 tabl.		10,00	14,10	14,10	Bezpłatny

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [28]

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMIT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health* (NIH – Narodowe Instytuty Zdrowia, część Ministerstwa Zdrowia i Pomocy Humanitarnej Stanów Zjednoczonych).

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), *Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków*, FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLWMIpB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (DL, MM). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (KD) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 7.3.2 i 7.4.2.

7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (zaawansowany, rak piersi) oraz interwencji badanej (ewerolimus). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: *ab* (ang. *abstract* – streszczenie), *ti* (ang. *title* – tytuł), *ot* (ang. *original title* – oryginalny tytuł), *kw* (ang. *key word* – słowo kluczowe) i *tn* (ang. *trade name* – nazwa handlowa). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej (ewerolimus), nazwy handlowej interwencji badanej (Afinitor®) oraz populacji (nowotwór), w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.5.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne³ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [35]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** kobiety po menopauzie, chore na zaawansowanego raka piersi (stadium IIIB-IV) z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych⁴, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii (I linia leczenia choroby w zaawansowanym stadium);
- ⊕ **interwencja:** ewerolimus w postaci tabletek (10 mg/kg m.c. na dobę, podawany doustnie) w skojarzeniu z eksemestaniem w postaci tabletek (25 mg/dobę, podawany doustnie);
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. II linia leczenia, chore z nadmierną ekspresją lub amplifikacją HER2;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka:** opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

³ przeglądy spełniające kryteria Cook [11]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączenia i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

⁴



7.3.3. Badania włączone

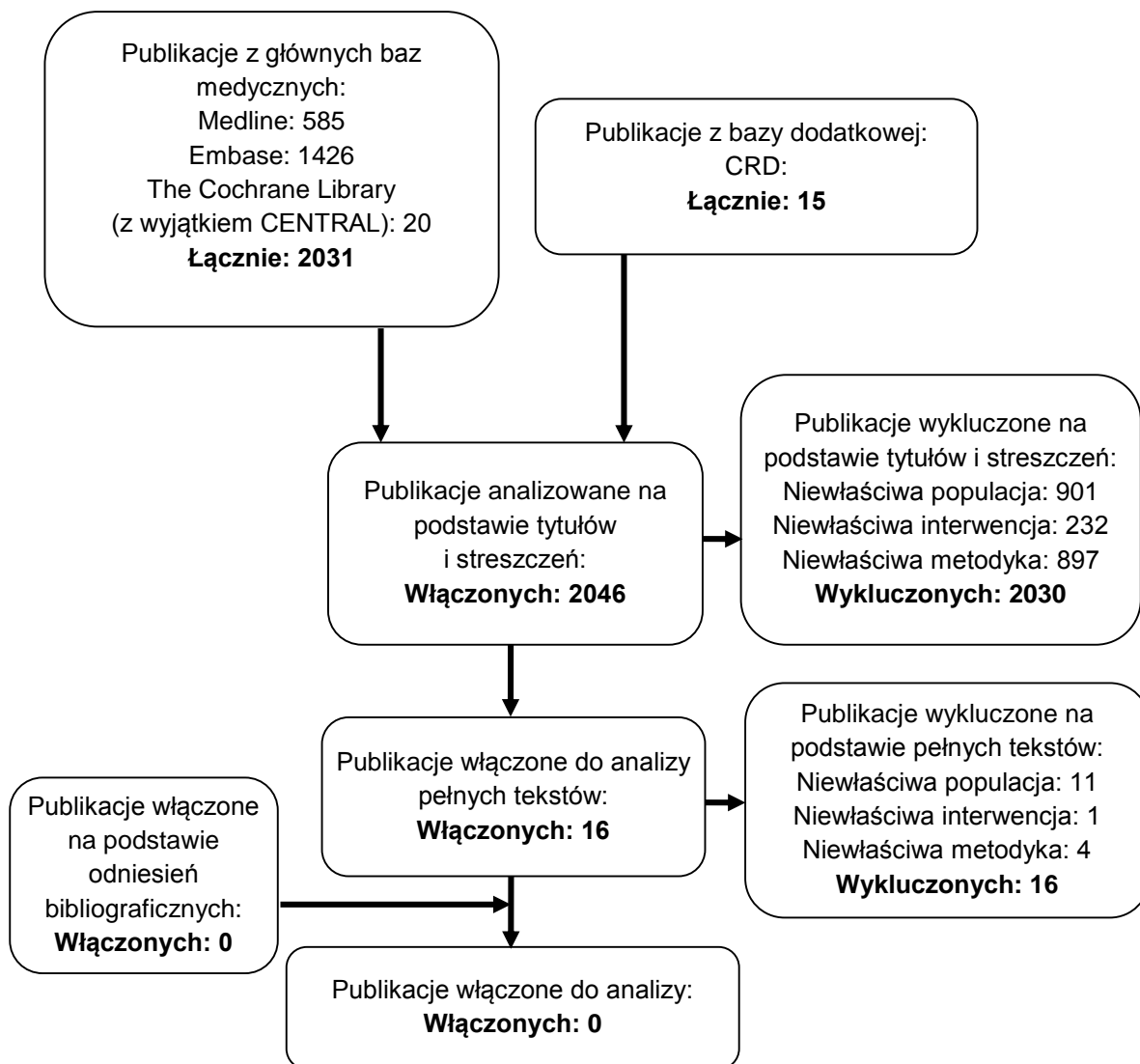
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2031 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 15 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), dlatego też zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [30]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

7.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale poniżej (Rozdział 7.4.2). Szczegółowy opis strategii przedstawiono w powyższym rozdziale (Rozdział 7.3.1).

W bazie The Cochrane Library wykorzystano podział trafień pod względem metodyki (uwzględniono wyłącznie bazę CENTRAL, która zawiera tylko badania pierwotne).

Na stronach EMA i FDA zastosowano czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej (ewerolimus) oraz nazwę handlową interwencji badanej (Afinitor®). Ze względu na bardzo dużą liczbę trafień strategię zawężono do populacji (nowotwór). Na stronie *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz URPLW MiPB zastosowano strategię wykorzystującą jedynie nazwę substancji czynnej (ewerolimus) oraz nazwę handlową interwencji badanej (Afinitor®).

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem u chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku. Ze względu na bardzo dużą liczbę trafień dla interwencji badanej wyszukiwanie zawężono do populacji (rak piersi).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.5.

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** kobiety po menopauzie, chore na zaawansowanego raka piersi (stadium IIIB-IV) z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, bez objawowego zajęcia narządów mięszszowych⁵, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii (I linia leczenia choroby w zaawansowanym stadium);
- ⊗ **interwencja:** ewerolimus w postaci tabletek (10 mg/kg m.c. na dobę, podawany doustnie) w skojarzeniu z eksemestanem w postaci tabletek (25 mg/dobę, podawany doustnie);
- ⊗ **komparator:**
 - ⊗ eksemestan w postaci tabletek, 25 mg/dobę, podawany doustnie;
 - ⊗ fulwestrant w postaci roztworu do wstrzykiwań, 500 mg raz na miesiąc (z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki leku), podawany domięśniowo;
 - ⊗ tamoksyfen w postaci tabletek, 20 mg/dobę, podawany doustnie;
 - ⊗ dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator;

- ⊗ brak – w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy;
- ⊗ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:** badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji⁶), badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie, publikacje (pełnotekstowe i nieopublikowane w pełnym tekście) w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. II linia leczenia, chore z nadmierną ekspresją lub amplifikacją HER2;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparator:**
 - ⊗ niezgodny z założonym, inny niż wyżej wymieniony;
 - ⊗ nie dotyczy, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator oraz w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊗ **punkty końcowe:** nie dotyczy⁷;
- ⊗ **metodyka:** opracowania wtórne, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

⁶ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

⁷ Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2107 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 84 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 606 publikacji;
- ⊕ stronę internetową *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych*, w której odnaleziono 2 rekordy;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, w której nie odnaleziono publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 9 publikacji, w tym 2 publikacje odnalezione na podstawie odniesień bibliograficznych.

Do analizy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *BOLERO-2* (publikacja pełnotekstowa *Beck 2014* [72] oraz abstrakt konferencyjny *Rugo 2013* [78]) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii, u kobiet po menopauzie chorych na zaawansowanego i/lub uogólnionego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 w I linii leczenia po niepowodzeniu leczenia uzupełniającego niesteroidowym inhibitorem aromatazy. W analizie wykorzystano również dane dotyczące tego badania zawarte w głównej publikacji do badania (publikacja *Baselga 2012* [73]), odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego oraz w protokole do tego badania (publikacja *Bauly 2010* [71]) odnalezionego na podstawie odniesień bibliograficznych (publikacje te stanowiły jedynie uzupełnienie opisu metodyki badania).

Nie odnaleziono natomiast, żadnego badania porównującego skuteczność i/lub bezpieczeństwo ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestanem względem fulwestrantu lub tamoksyfenu w monoterapii, w związku z czym postanowiono przeprowadzić kolejny etap przeglądu w celu wyszukania badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego badanej interwencji z fulwestrantem i/lub tamoksyfenem.

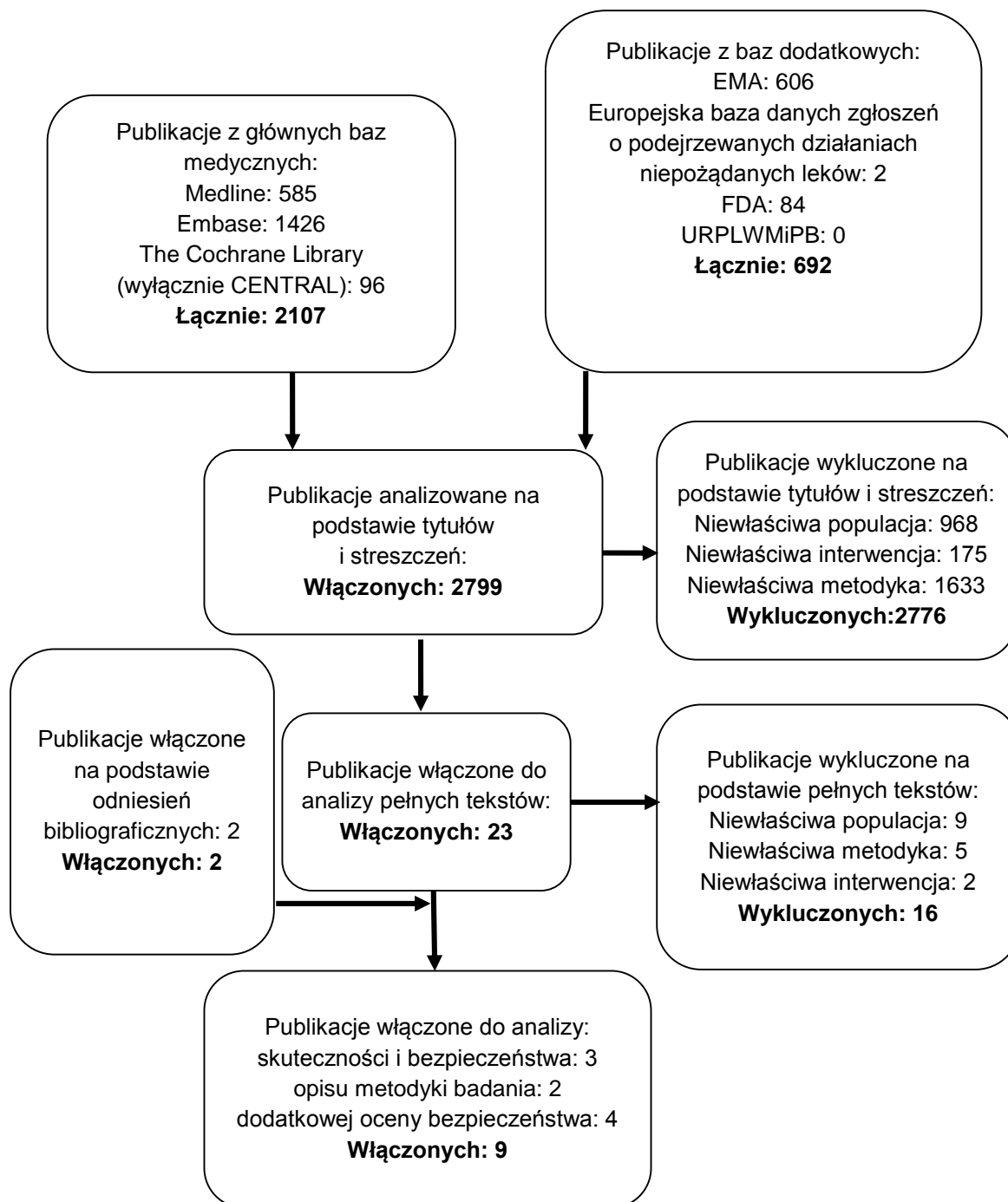
Ponadto, włączono także abstrakt konferencyjny odnaleziony na podstawie odniesień bibliograficznych, będący najnowszą odnalezioną publikacją do obserwacyjnego, jednoramiennego badania *BRAWO* (publikacja *Jackish 2014* [76]), na podstawie którego możliwa jest ocena efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

W wyniku przeszukania baz dodatkowych do analizy włączono 4 publikacje zawierające dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa: 1 raport *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii) [75], dane ze strony *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków* [14], *ChPL Afinitor®* [4] oraz dokument wydany przez *FDA 2014* [17].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 7 publikacji (w tym 6 publikacji opisujących trwające badania kliniczne oraz 1 publikację dotyczącą zakończonego badania klinicznego) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania EVE+EXE w populacji kobiet po menopauzie, chorych na nowotwór piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2. Nie odnaleziono informacji dotyczącej analizowanej linii leczenia, dlatego można przypuszczać, że wyniki na ich podstawie mogą dotyczyć wszystkich linii leczenia. Badania przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.2.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [30]

7.5. III etap przeglądu – porównanie pośrednie

7.5.1. Strategia wyszukiwania

Trzeci etap przeglądu systematycznego przeprowadzono w celu odnalezienia badań randomizowanych dla tamoksyfenu oraz fulwestrantu, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego terapii skojarzonej przy wykorzystaniu ewerolimusu i eksemestanu względem tych komparatorów.

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (zaawansowany, rak piersi), interwencji badanej (fulwestrant, tamoksyfen) oraz wspólnego komparatora (eksemestan). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania randomizowane). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.4.

7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chore na zaawansowanego raka piersi (stadium IIIB-IV) z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych⁸, u których występuje nawrót po

leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii (I linia leczenia choroby w zaawansowanym stadium);

⊕ **interwencja:**

- ⊕ fulwestrant w postaci roztworu do wstrzykiwań, 500 mg raz na miesiąc (z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki leku), podawany domięśniowo;
- ⊕ tamoksyfen w postaci tabletek, 20 mg/dobę, podawany doustnie;

⊕ **komparator:** interwencja stanowiąca wspólną referencję z badaniami odnalezionymi w II etapie przeglądu systematycznego, tj.: eksemestan w postaci tabletek, 25 mg/dobę, podawany doustnie;

⊕ **punkty końcowe:** zbieżne z punktami końcowymi z badań odnalezionych w II etapie przeglądu systematycznego;

⊕ **metodyka:** badania randomizowane, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. II linia leczenia, chore z nadmierną ekspresją lub amplifikacji HER2;

⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;

⊕ **komparator:** niezgodny z założonym, inny niż wyżej wymieniony;

⊕ **punkty końcowe:** inne niż w badaniach odnalezionych w II etapie przeglądu systematycznego;

⊕ **metodyka:** badania inne niż randomizowane, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.5.3. Badania włączone

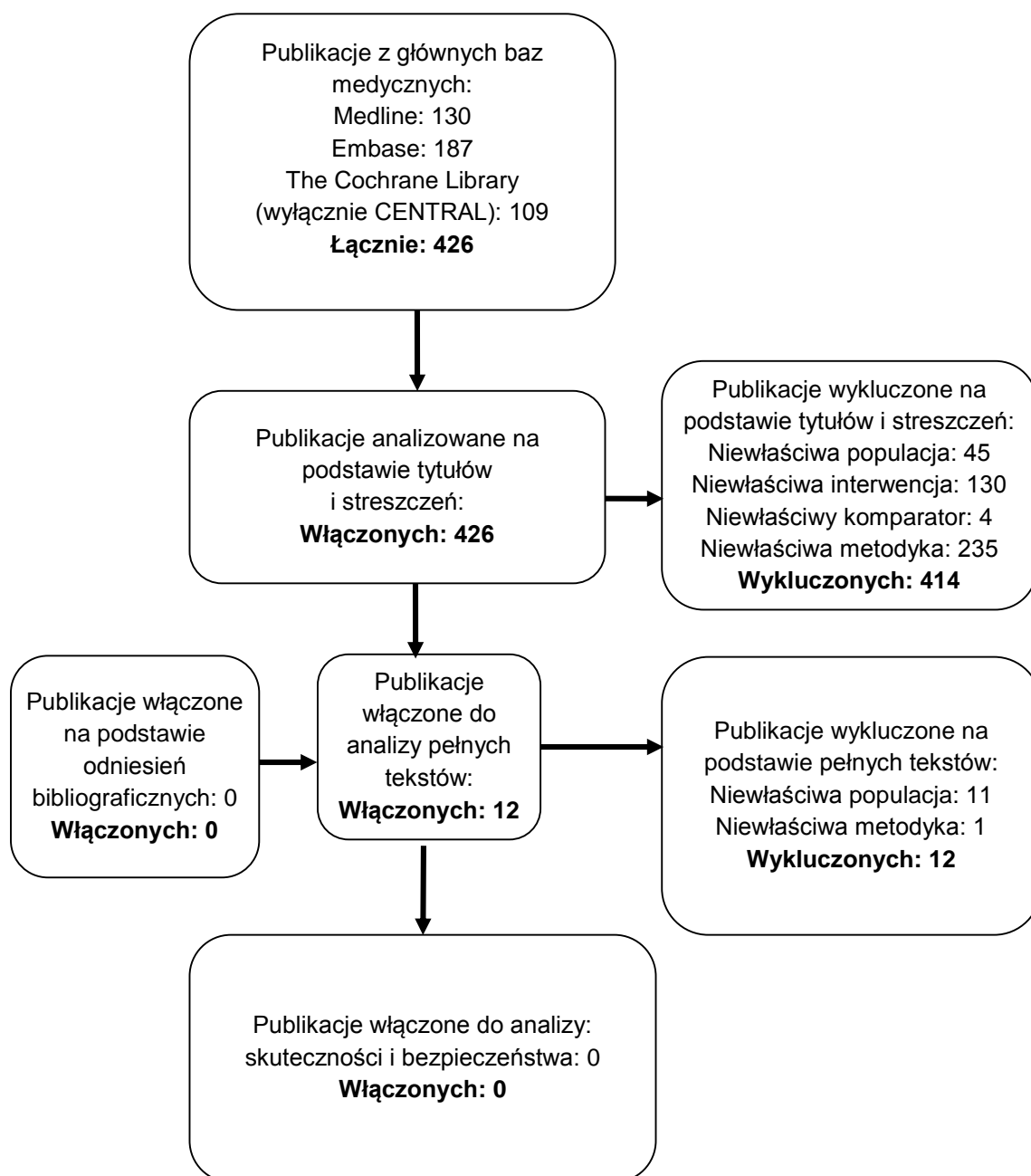
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 426 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji, która mogłaby posłużyć do wykonania porównania pośredniego. Głównymi przyczynami wykluczenia badań na tym etapie przeglądu było m.in.:

- ⊗ niezgodność populacji w badaniach względem populacji w badaniu *BOLERO-2* (brak informacji o występowaniu ekspresji receptora HER2 u chorych, brak informacji o wcześniejszym leczeniu letrozolem i/lub anastrozolem, wyższy odsetek chorych z wynikiem ECOG=2);
- ⊗ uprzednie stosowanie chemioterapii w ramach systemowego leczenia raka w stadium zaawansowanym u pewnego odsetka chorych;
- ⊗ brak wyodrębnionych wyników dla chorych w I linii leczenia raka w stadium zaawansowanym;
- ⊗ podawanie leków w dawkach niezgodnych z ChPL (w badaniach *EFECT* oraz *SoFEA*, fulwestrant podawano w dawce niższej o połowę w porównaniu z zalecaną dawką (250 mg vs. 500 mg)).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [30]

7.6. Dane uzupełniające do II etapu przeglądu

W II etapie przeglądu systematycznego, odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia opisane w rozdziale 7.4.2 (badanie *BOLERO-2*), dzięki któremu możliwe jest przeprowadzenie porównania bezpośredniego analizowanej interwencji z wybranym komparatorem (eksemestanem). Porównanie (zarówno bezpośrednio jak i pośrednie) z pozostałymi komparatorami nie jest możliwe, ze względu na brak badań spełniających kryteria włączenia do analizy opisane w rozdziale 7.4.2 i 7.5.2.

Populację docelową w niniejszej analizie dla produktu Afinitor®, stanowią chore, u których wystąpił nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii (I linia leczenia choroby w stadium zaawansowanym). W badaniu *BOLERO-2* analizowano stosowanie ewerolimusu w szerszej populacji, którą stanowiły chore zarówno w I jak i w kolejnych liniach leczenia, natomiast wyniki dla chorych w I linii leczenia choroby w stadium zaawansowanym przedstawiono w ramach dodatkowej analizy podgrup. W związku z powyższym, wyniki dla populacji docelowej odnaleziono jedynie dla następujących punktów końcowych (publikacje *Beck 2014* oraz *Rugo 2013*):

- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*);
- ⊗ czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD, ang. *time to definitive deterioration*) – definiowany jako czas do obniżenia o 5% jakości życia związanej ze zdrowiem, względem wartości początkowej bez późniejszego wzrostu powyżej tego progu;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Ponieważ nie odnaleziono wyników dla punktu końcowego: czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) dla populacji docelowej (I linia leczenia), w celu uzupełnienia analizy o klinicznie istotne punkty końcowe, postanowiono dodatkowo przedstawić wyniki dla szerszej populacji (wszystkie linie leczenia), w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Ponadto, w celu jak najszerszego przedstawienia wyników, postanowiono również zaprezentować wyniki dla populacji ogólnej, dotyczące punktów końcowych zbieżnych z punktami końcowymi analizowanymi w populacji docelowej. Umożliwi to zestawienie otrzymanych wyników oraz wykonanie oceny w jaki sposób zawężenie populacji (I linia leczenia) wpływa na wyniki analizy skuteczności.

W związku z powyższym, do analizy włączono dodatkowo 3 publikacje do badania *BOLERO-2*, w których przedstawiono następujące punkty końcowe dla populacji ogólnej (niezależnie od linii leczenia):

- ⊗ czas przeżycia całkowitego – publikacja *Piccart 2014* [77];
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby – publikacja *Yardley 2013* [79];
- ⊗ czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD) – publikacja *Burris 2013* [74].

Powyższe publikacje, w których przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej, zostały odnalezione w ramach systematycznego przeglądu literatury wykonanego w II etapie analizy (rozdział 7.4). Wskutek zastosowania szerokiej strategii wyszukiwania (brak ograniczenia do linii leczenia) opisanej w rozdziale 11.4, możliwe było odnalezienie wszystkich publikacji do badania *BOLERO-2* oraz wybranie spośród nich, tych, w których podano wyniki dotyczące ww. punktów końcowych dla wszystkich chorych ogółem (niezależnie od linii leczenia).

Wyniki z badania *BOLERO-2* dotyczące populacji ogólnej (niezależnie od linii leczenia), zostaną przedstawiono w ramach głównej analizy skuteczności w rozdziale 7.11.

7.7. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [11]. W załączniku 11.8 (Tabela 34) przedstawiono opis kryteriów.

Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [20]. Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [47] badania jednoramienne zarówno w skali NOS jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [31]. W załączniku 11.8 przedstawiono wzory skali (Tabela 35, Tabela 36, Tabela 37).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [18] (Tabela 38 w załączniku 11.8).

7.8. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz

Microsoft Excel 2013. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*)⁹ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

⁹ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Tabela 15.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

7.9. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia i wykluczenia badań podanych w rozdziale 7.3.2.

7.10. Włączone badania pierwotne

7.10.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono 1 badanie randomizowane podwójnie zaślepione (*BOLERO-2*: publikacje *Beck 2014* [72] oraz *Rugo 2013* [78]) spełniające kryteria włączenia określone w rozdziale 7.4.2, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z eksemestanem względem monoterapii eksemestanem. W ramach uzupełnienia wyników dotyczących skuteczności z tego badania, do analizy włączono również 3 dodatkowe publikacje: *Piccart 2014* [77], *Burris 2013* [74] oraz *Yardley 2013* [79]. W celu uzupełnienia opisu metodyki badań do analizy włączono również 2 publikacje do tego badania (publikacje *Baselga 2012* [73], *Bauly 2010* [71]). Ponadto, do analizy włączono 1 prospektywne badanie jednoramienne – obserwacyjne badanie *BRAWO* (publikacja *Jackisch 2014* [76]) mające na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z eksemestanem w populacji docelowej.

W badaniu *BOLERO-2* podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania *BOLERO-2* oraz *BRAWO* zostały zaklasyfikowane odpowiednio do kategorii IIA oraz IVC wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji badania *BOLERO-2* oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów. Jakość danych w badaniu jednoramiennym określono w skali NICE, której wynik w badaniu *BRAWO* wyniósł 6 (brak przedstawienia jasnej definicji punktów końcowych oraz brak informacji czy chorzy włączani byli kolejno do badania) na 8 możliwych do uzyskania punktów. Ponadto w badaniu *BRAWO* jakość danych oceniono za pomocą kwestionariusza NOS, w którym dobór próby oceniono na 4 gwiazdki, a punkty końcowe na 2 gwiazdki.

Obydwa włączone badania były sponsorowane przez Novartis Pharmaceuticals oraz były prowadzone w więcej niż jednym ośrodku. Badanie *BOLERO-2* prowadzono w 189 ośrodkach w 24 krajach, natomiast badanie *BRAWO* w 400 ośrodkach w Niemczech.

W przedstawionych badaniach populację stanowiły kobiety po menopauzie chore na miejscowo zaawansowanego i/lub rozsiańego raka piersi, u których nie stwierdzono nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 (HER2-). W badaniu *BOLERO-2* włączano wyłącznie chore z ekspresją receptorów estrogenowych, natomiast w badaniu *BRAWO* uczestniczyły chore z ekspresją receptorów hormonalnych (estrogenowych i/lub progesteronowych). U wszystkich chorych stwierdzono oporność na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (letrozol, anastrozol). W badaniach uczestniczyły chore u których terapię stosowano w I, II lub w kolejnych liniach leczenia, stosujące NSAI jako terapię uzupełniającą lub terapię systemową zaawansowanego raka piersi. Chore mogły otrzymywać inne terapie systemowe lub wspomagające przed rozpoczęciem badania. Jedynie w badaniu *BOLERO-2* przedstawiono dane demograficzne dla chorych w I linii leczenia (po stosowaniu NSAI w ramach przedoperacyjnej i/lub uzupełniającej terapii). W badaniu *BRAWO* dane zostały przedstawione dla wszystkich chorych łącznie, niezależnie od linii leczenia. W badaniu *BOLERO-2* w grupie chorych leczonych w I linii, 21% chorych w grupie badanej oraz 22% chorych w grupie kontrolnej otrzymywało uprzednio tamoksyfen, odpowiednio 1% oraz 3% chorych otrzymywało toramifen. Dodatkowo w grupie kontrolnej 3% chorych otrzymywało wcześniej antagonistę hormonu uwalniającego hormon luteinizujący. Ponadto, 74% chorych w grupie EVE+EXE oraz 76% chorych w grupie PLC+EXE otrzymywało uprzednio chemioterapię w ramach terapii uzupełniającej.

W badaniu *BOLERO-2* u wszystkich chorych stan sprawności w skali ECOG nie mógł być wyższy niż 2. Zarówno w badaniu *BOLERO-2* jak i w badaniu *BRAWO* jednym z kryteriów wykluczenia chorego była obecność objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych (w badaniu *BOLERO-2* definiowanych m.in. za pomocą parametrów enzymów wątrobowych, stężenia bilirubiny we krwi, obecności przerzutów do centralnego układu nerwowego, znaczącego objawowego pogorszenia funkcji płuc oraz innych objawów o ciężkim nasileniu lub niestabilnych klinicznie). Zgodnie z ustaleniami pomiędzy Podmiotem Odpowiedzialnym, a EMA, tak definiowaną populację chorych – bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych, stanowią chore, u których chemioterapia nie stanowi preferowanej opcji terapeutycznej.

Terapię we włączonych badaniach stanowił ewerolimus w dawce 10 mg/dobę w skojarzeniu z eksemestanem w dawce 25 mg/dobę. Oba leki podawano doustnie w postaci tabletek.

W badaniu *BOLERO-2* grupa kontrolna otrzymywała eksemestan podawany identycznie jak w grupie badanej oraz placebo (PLC) imitujące ewerolimus w postaci tabletek. Jednakże 13,3% chorych populacji ogółem w badaniu *BRAWO* rozpoczęło terapię ewerolimusem w niższej dawce wynoszącej 5 mg (mediana względnej intensywności dawek leku wynosiła 88,1% – nie podano powodu zastosowania obniżonej dawki leku oraz informacji czy dawka ta została zwiększona w trakcie trwania leczenia).

Mediana okresu obserwacji w badaniu *BOLERO-2* wynosiła 17,7 miesięcy (publikacja *Yardley 2013*), 18 miesięcy (publikacja *Beck 2014*, *Burris 2013* oraz *Rugo 2013*) oraz 39,3 miesiące (publikacja *Piccart 2014*). W badaniu *BRAWO* okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.

Liczebność populacji w obu badaniach była stosunkowo wysoka i wynosiła 724 chorych w badaniu *BOLERO-2* (137 chorych w I linii leczenia) oraz 500 chorych w badaniu *BRAWO* (131 chorych w I linii leczenia).

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 11.6).

Tabela 16.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badania	<i>BOLERO-2</i>	<i>BRAWO</i>
Metodyka	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe
Okres obserwacji	<u>Mediana okresu obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ publikacja <i>Yardley 2013</i> – 17,7 miesięcy; ⊗ publikacje <i>Beck 2014</i>, <i>Burris 2013</i> oraz <i>Rugo 2013</i> – 18 miesięcy; ⊗ publikacja <i>Piccart 2014</i> – 39,3 miesięcy. 	Czas trwania okresu obserwacji: 12 miesięcy
Liczba chorych	<u>Populacja ogółem:</u> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ grupa badana: N= 485; ⊗ grupa kontrolna: N=239. <u>Populacja docelowa (I linia leczenia):</u> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ grupa badana: N= 100; ⊗ grupa kontrolna: N=37. 	<u>Populacja ogółem:</u> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ N=500. <u>Populacja docelowa (I linia leczenia):</u> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ N=131.
Populacja	Kobiety po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, HER2-ujemne, oporne na wcześniejsze leczenie letrozolem lub anastrozolem z wynikiem sprawności w skali ECOG ≤2 oraz bez objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych.	Kobiety po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemne, oporne na wcześniejsze leczenie letrozolem lub anastrozolem, bez objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych.

Badania	<i>BOLERO-2</i>	<i>BRAWO</i>
Interwencja badana	EVE 10 mg/dobę p.o. w skojarzeniu z EXE 25 mg/dobę p.o.	EVE 5 lub 10 mg/dobę p.o. w skojarzeniu z EXE p.o.
Interwencja kontrolna	PLC p.o. w skojarzeniu z EXE 25 mg/dobę p.o.	Brak
Skala Jadad/ Skala NOS/ Skala NICE	Skala Jadad: 5/5	Skala NOS: Dobór próby**** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** Skala NICE: 6/8
Klasyfikacja AOTMIT	IIA	IVC
Sponsor	Novartis Pharmaceuticals	Novartis Pharmaceuticals
Liczba ośrodków	189 ośrodków (24 państwa)	400 (Niemcy)
Podejście do testowania hipotezy	<i>superiority</i>	n/d

Źródło: opracowanie własne

7.10.2. Punkty końcowe

W niniejszej analizie wykonano porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii na podstawie wyników dla populacji docelowej, jaką są chore po menopauzie, na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, po wystąpieniu nawrotu po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy w ramach uzupełniającej terapii (I linia leczenia choroby w stadium zaawansowanym). W tym celu przedstawiono porównanie bezpośrednie EVE+EXE względem PLC+EXE na podstawie podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania *BOLERO-2* (publikacje *Beck 2014* oraz *Rugo 2013*) w podgrupie chorych w I linii leczenia, oceniając następujące punkty końcowe:

- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS – ang. *progression-free survival*);
- ⊗ czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD – ang. *time to definitive deterioration*);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane ogółem oraz w 1., 2., 3 i 4 stopniu nasilenia).

Mając na uwadze fakt, iż nie odnaleziono wyników dla punktu końcowego: czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) dla populacji docelowej (I linia leczenia), w celu uzupełnienia analizy o klinicznie istotne punkty końcowe, postanowiono dodatkowo przedstawić wyniki dla szerszej populacji ogólnej (niezależnie od linii leczenia), w odniesieniu do tego punktu końcowego. Postanowiono również zaprezentować wyniki dla populacji ogólnej, dotyczące punktów końcowych dotyczących skuteczności, zbieżnych z punktami końcowymi analizowanymi w populacji docelowej. Biorąc pod uwagę powyższe, w ramach głównej analizy postanowiono przedstawić wyniki dla populacji ogólnej z badania *BOLERO-2*, dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS) – publikacja *Piccart 2014*;
- ⊗ czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD) – publikacja *Burriss 2013*;
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) – publikacja *Yardley 2013*.

Dodatkowo, odnaleziono 1 doniesienie konferencyjne dotyczące obserwacyjnego badania jednoramiennego (badanie *BRAWO* – publikacja *Jackisch 2014*), dzięki któremu możliwe

będzie wykonanie analizy skuteczności praktycznej badanej interwencji w populacji docelowej, dla punktu końcowego:

- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).

Podsumowując, w obydwu włączonych badaniach podano wyniki dotyczące czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianego w oparciu o system RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe) wersję 1.0. W badaniu *BOLERO-2* oceny PFS dokonywano lokalnie (w każdym ośrodku) oraz przez niezależne laboratorium centralne. Analizę PFS w centralnym ośrodku badawczym przeprowadzono w ramach analizy dodatkowej, jednak z uwagi na jej niezależny charakter, mogła stanowić bardziej obiektywną ocenę wyników.

Czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia w badaniu *BOLERO-2* (wynik dla I linii leczenia oraz dla populacji dla wszystkich linii ogółem) oceniano przy użyciu kwestionariusza QLQ-C30 (ang. *quality of life questionnaires of cancer patients* – kwestionariusze służące do pomiaru jakości życia chorych leczonych z powodu nowotworu) opracowanego przez EORTAC dla chorych na nowotwory. Kwestionariusz ten składa się z 30 elementów połączonych w 15 podskal, w tym skali globalnej oceny stanu zdrowia (GHS, ang. *Global Health Status*), gdzie wyższe wyniki (zakres 0 do 100) wskazują lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL, ang. *Health Related Quality Of Life*).

Ponadto dla populacji ogólnej (publikacja *Piccart 2014*) oceniano czas przeżycia całkowitego definiowany jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu.

Stopnie nasilenia (ang. *severity*) zdarzeń niepożądanych ocenianych na podstawie publikacji *Back 2014* oraz *Rugo 2013* zdefiniowano wg powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 3.0.

Siłę interwencji określano przyjmując arbitralnie założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT podaje się dla określonego okresu czasu.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych wraz z definicjami, interpretacją i oceną istotności klinicznej.

Tabela 17.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *BOLERO-2* (publikacje *Beck 2014*, *Piccart 2014*, *Burriss 2013*, *Yardley 2013* oraz *Rugo 2013*), *BRAWO* (publikacja *Jackisch 2014*)

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność – oceniane punkty końcowe				
Czas przeżycia całkowitego (OS)	<i>BOLERO-2</i> (publikacja <i>Piccart 2014</i>)	Oceniano w czasie 39,3 miesiąca. Definiowany jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze było leczenie.	OS jest uznany za punkt istotny klinicznie, ze względu fakt, iż umożliwia on obiektywną i niepodważalną ocenę skuteczności leczenia [36]. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	<i>BOLERO-2</i> (publikacje <i>Beck 2014</i> , <i>Yardley 2013</i>)	Oceniano w czasie: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 17,7 miesięcy (publikacja <i>Yardley 2013</i>); ⊗ 18 miesięcy (publikacja <i>Beck 2014</i>). Definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. PFS oceniany przez badaczy lokalnych oraz centralnie (analiza dodatkowa) zgodnie z RECIST v1.0	Im dłuższy czas do wystąpienia progresji choroby, tym skuteczniejsze było leczenie.	Ze względu na fakt, iż PFS uwzględnia zgon chorego z jakiegokolwiek przyczyny może on wpływać na istotny klinicznie punkt końcowy. W badaniach RCT u chorych na nowotwory, PFS może być stosowany jako surogat dla OS o ograniczonej istotności klinicznej [49]. Według FDA poprawa PFS oznacza bezpośrednie lub pośrednie korzyści kliniczne w zależności od mocy wyniku [16].
	<i>BRAWO</i>	Nie podano definicji. Oceniano po 12 miesiącach.		Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest uznawana za istotną klinicznie, wartość ta najprawdopodobniej zależy od wielu czynników.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD)	BOLERO-2 (publikacje Beck 2014, Burris 2013)	<p>Oceniano w czasie 18 miesięcy.</p> <p>Czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia definiowany jako czas do obniżenia o 5% HRQoL, względem wartości początkowej bez późniejszego wzrostu powyżej tego progu.</p> <p>Jakość życia oceniano względem wartości początkowej co 6 tyg. do progresji choroby i/lub przerwania leczenia. HRQLQ oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 v3.0. Kwestionariusz ten składa się z 30 elementów połączonych w 15 podskal, w tym skali GHS, gdzie wyższe wyniki (zakres 0 do 100) wskazują lepszy HRQoL.</p>	Im dłuższy czas do pogorszenia stanu zdrowia, tym skuteczniejsze było leczenie.	Jakość życia jest uznana za punkt istotny klinicznie.
Profil bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa	BOLERO-2 (publikacja Beck 2014, Rugo 2013)	<p>Według Cochrane Handbook [19] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE wersja 3.0; nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach: 1 - łagodny; 2 - umiarkowany; 3 - ciężki; 4 - zagrażający życiu; 5 - śmiertelny.</p> <p>Oceniano w czasie 18 miesięcy.</p>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Zdarzenia/działania niepożądane są istotne klinicznie [10].

Źródło: opracowanie własne

7.11. Ocena skuteczności ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem

7.11.1. Ocena skuteczności ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii

Na podstawie badania *BOLERO-2* (publikacje *Beck 2014*, *Piccart 2014*, *Burriss 2013* oraz *Yardley 2013*) przedstawiono następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

- ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*);
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*);
- ⊗ czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD, ang. *time to definitive deterioration*).

Dla zmiennych ciągłych ocenianych w badaniu podawano parametr HR, jeżeli był on wskazany w badaniu. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. czas przeżycia wolny od progresji choroby), wartość parametru HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Przykładowo, dla punktu końcowego czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianego centralnie u chorych w I linii leczenia, wartość parametru HR wyniosła 0,32 (95% CI: 0,18; 0,57), oznacza to, że podanie chorym ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu (w zależności od tego co wystąpi jako pierwsze) o 68% w porównaniu z zastosowaniem eksemestanu w monoterapii.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametru HR zamieszczono w rozdziale 7.8.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.11.1.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Na podstawie badania *BOLERO-2* (publikacja *Beck 2014*) stwierdzono, iż mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla chorych, u których nawrót raka piersi wystąpił w czasie lub po leczeniu uzupełniającym, była istotna statycznie wyższa w grupie badanej względem grupy kontrolnej i na podstawie lokalnej oceny badaczy mediana PFS wynosiła odpowiednio 11,50 oraz 4,07 miesięcy. Wynik dodatkowej analizy na podstawie niezależnej oceny centralnej wynosił odpowiednio 15,24 oraz 4,21 miesięcy.

Ponadto, na podstawie wyników dla wszystkich chorych ogółem (niezależnie od linii leczenia), przedstawionych w publikacji *Yardley 2013*, mediana PFS na podstawie lokalnej oceny badaczy wynosiła 7,8 miesięcy w grupie badanej i 3,2 miesięcy w grupie kontrolnej, natomiast na podstawie niezależnej oceny centralnej wynosiła odpowiednio 11,0 miesięcy oraz 4,1 miesięcy. Mediana okresu obserwacji dla tej grupy chorych wynosiła 17,7 miesięcy.

Na podstawie powyższych wyników dotyczących obydwu populacji, wykazano iż mediana PFS w populacji docelowej w porównaniu z populacją chorych ogółem (niezależnie od linii leczenia), w grupie badanej była dłuższa o 3,7 miesięcy w ocenie lokalnej oraz o 4,24 miesięcy według oceny centralnej, natomiast w grupie kontrolnej wyniki były zbliżone – różnica o 0,87 miesiąca (ocena lokalna) oraz o 0,11 miesiąca (ocena centralna), przy zbliżonych okresach obserwacji. Wskazuje to jak znacząco większe korzyści zdrowotne obserwowane są podczas stosowania EVE+EXE w populacji docelowej w porównaniu z populacją ogólną.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania *BOLERO-2* (publikacje *Beck 2014* oraz *Yardley 2013*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana	EVE+EXE		PLC+EXE		HR (95% CI)	IS
		Mediana [m-ce]	N	Mediana [m-ce]	N		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – na podstawie lokalnej oceny badaczy							
Chorzy w I linii leczenia							
<i>BOLERO-2</i> (<i>Beck 2014</i>)	18 m-cy	11,50	100	4,07	37	0,39 (0,25; 0,62)	TAK
Chorzy ogółem – niezależnie od linii leczenia							
<i>BOLERO-2</i> (<i>Yardley 2013</i>)	17,7 m-cy	7,8	485	3,2	239	0,45 (0,38; 0,54)	TAK

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana	EVE+EXE		PLC+EXE		HR (95% CI)	IS
		Mediana [m-ce]	N	Mediana [m-ce]	N		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – na podstawie niezależnej oceny centralnej							
Chorzy w I linii leczenia							
<i>BOLERO-2 (Beck 2014)</i>	18 m-cy	15,24	100	4,21	37	0,32 (0,18; 0,57)	TAK
Chorzy ogółem – niezależnie od linii leczenia							
<i>BOLERO-2 (Yardley 2013)</i>	17,7 m-cy	11,0	485	4,1	239	0,38 (0,31; 0,48)	TAK

Źródło: opracowanie własne

7.11.1.2. Jakość życia – czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia

W badaniu podano, iż mediana czasu do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia była dłuższa dla grupy otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z grupą otrzymującą eksemestan w monoterapii u chorych w I linii (11,07 vs. 7,23 miesiące). Niemniej jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Początkowa wartość ogólnego stanu zdrowia wśród chorych leczonych w I linii była zbliżona między grupami.

W celu uzupełnienia analizy, postanowiono również przedstawić wyniki analizowanego punktu końcowego dla populacji chorych ogółem (niezależnie od linii leczenia). Na podstawie odnalezionej publikacji *Burris 2013*, stwierdzono, iż w grupie badanej, czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia był istotnie statystycznie dłuższy w porównaniu do grupy kontrolnej (8,3 vs. 5,8 miesiące).

Brak różnicy pomiędzy grupami dla wyniku w populacji docelowej, mógł wiązać się z mniejszą liczebnością grup chorych w grupach, która utrudniała wykazanie istotności statystycznej różnicy. Ponadto należy mieć na uwadze, że mediana czasu do pogorszenia oceny jakości życia dla pierwszej linii leczenia w grupie badanej była dłuższa niż dla populacji ogólnej, a różnica median pomiędzy grupą badaną i kontrolną wynosiła 3,84 miesiąca natomiast dla populacji ogółem jedynie 2,5 miesiąca.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD) na podstawie badania BOLERO-2 (publikacje Beck 2014 oraz Burris 2013)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana	EVE+EXE		PLC+EXE		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
Czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD)							
Chorzy w I linii leczenia							
<i>BOLERO-2 (Beck 2014)</i>	18 m-cy	11,07 (b/d)*	100	7,23 (b/d)*	37	0,69 (0,39; 1,22)	NIE
Chorzy ogółem – niezależnie od linii leczenia							
<i>BOLERO-2 (Burris 2013)</i>	18 m-cy	8,3 (7,0; 9,7)**	485	5,8 (4,2; 7,2)**	239	0,74 (0,58; 0,95)	TAK

*średnia wartość początkowa dla ogólnego stanu zdrowia w grupie EVE+EXE wynosiła 62,8 pkt, natomiast w grupie PLC+EXE 63,4 pkt

**średnia wartość początkowa dla ogólnego stanu zdrowia w grupie EVE+EXE wynosiła 64,7 pkt, natomiast w grupie PLC+EXE 65,3 pkt

Źródło: opracowanie własne

7.11.1.3. Czas przeżycia całkowitego

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji, przedstawiającej wyniki dotyczące przeżycia całkowitego – OS w populacji docelowej, tj. I linia leczenia, u chorych, u których stwierdzono nawrót po stosowaniu niesteroidowych inhibitorów aromatazy w ramach terapii uzupełniającej. W publikacji *Piccart 2014* do badania *BOLERO-2* odnaleziono natomiast ostateczne wyniki dotyczące czasu przeżycia całkowitego w szerszej populacji chorych, **niezależnie od linii leczenia**. Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, iż badanie *BOLERO-2* stanowi podstawę niniejszej analizy, uznano za zasadne przedstawienie wyników dotyczących OS dla populacji ogólnej.

Czas przeżycia całkowitego w populacji ogólnej u chorych w grupie badanej był dłuższy i wynosił 31,0 miesięcy, natomiast w grupie kontrolnej wynosił 26,6 miesięcy. Niemniej jednak, na podstawie wartości parametru HR, nie wykazano różnicy istotnej statystycznie między grupami.

Mając na uwadze wyniki dla PFS, dla którego w populacji docelowej (I linia) wyniki były znacząco lepsze niż w populacji ogólnej, należy się spodziewać, że podobna zależność byłaby odnotowana dla czasu przeżycia całkowitego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania *BOLERO-2* (publikacja *Piccart 2014*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana	EVE+EXE		PLC+EXE		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
Czas przeżycia całkowitego – chorzy ogółem (niezależnie od linii leczenia)							
<i>BOLERO-2</i> (<i>Piccart 2014</i>)	39,3 m-cy	31,0 (28,0; 34,6)	485	26,6 (22,6; 33,1)	239	0,89 (0,73; 1,10)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.11.2. Ocena skuteczności praktycznej ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem – badanie obserwacyjne

W ramach oceny skuteczności praktycznej, przedstawiono wyniki dla podgrupy chorych leczonych EVE+EXE w I linii, z obserwacyjnego badania jednoramiennego *BRAWO*, w odniesieniu do punktu końcowego: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).

Wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

7.11.2.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Na podstawie badania *BRAWO* czas przeżycia wolny od progresji choroby w grupie chorych stosujących ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia, w momencie odcięcia danych po 12 miesiącach obserwacji wynosił 10,1 miesiący. W podgrupie chorych, u których stwierdzono szybką progresję choroby (≤ 12 miesięcy) po zastosowaniu terapii adjuwantowej mediana PFS wynosiła 10,4 miesiące, natomiast w podgrupie chorych, u których okres wolny od nawrotu choroby trwał dłużej niż 12 miesięcy, mediana PFS wynosiła 14,0 miesiący.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania *BRAWO*

Badanie	Okres obserwacji, mediana	EVE+EXE	
		Mediana (95% CI)	N
Czas przeżycia wolny od progresji choroby			
<i>BRAWO</i>	12 m-cy	10,1 (6,7; 17,6)	131

Badanie	Okres obserwacji, mediana	EVE+EXE	
		Mediana (95% CI)	N
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – chorzy z progresją ≤12 miesięcy po terapii adjuwantowej			
<i>BRAWO</i>	12 m-cy	10,4 (6,0; nie osiągnięto)	54*
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – chorzy z progresją >12 miesięcy po terapii adjuwantowej			
<i>BRAWO</i>	12 m-cy	14,0 (4,0; nie osiągnięto)	29*

*oszacowanie czasu do progresji choroby po terapii adjuwantowej nie było możliwe dla 48 chorych

Źródło: opracowanie własne

7.12. Podsumowanie oceny skuteczności

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii oceniono według zaleceń GRADE [18].

Waga analizowanych punktów końcowych została oceniona jako krytyczna, w przypadku czasu przeżycia całkowitego i czasu do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (istotne klinicznie punkty końcowe) oraz jako wysoka, w przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, ze względu na fakt, iż jest to punkt końcowy, który może być powiązany z czasem przeżycia całkowitego i stanowi istotny wyznacznik skuteczności leczenia.

Jakość danych dla badań włączonych do analizy skuteczności uznano za:

- ⊕ wysoką w przypadku badania *BOLERO-2* (w metodyce badania nie odnotowano żadnych poważnych ograniczeń, które mogłyby świadczyć o jego niskiej wiarygodności);
- ⊕ bardzo niską w przypadku badania *BRAWO*:
 - ⊗ metodyka badania (badanie obserwacyjne jednoramienne);
 - ⊗ brak jasnych definicji dotyczących punktów końcowych.

W badaniu *BOLERO-2* w populacji chorych, u których nawrót choroby wystąpił w czasie lub po leczeniu (neo)adjuwantowym z użyciem niesteroidowych inhibitorów aromatazy, możliwe było bezpośrednie porównanie EVE+EXE względem PLC+EXE, w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia. Analiza wyników wykazała, iż stosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w porównaniu do monoterapii przy zastosowaniu eksemestanu, istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby. W ocenie czasu do

ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia w podgrupie chorych w I linii leczenia, nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami.

Ze względu na fakt, iż niemożliwe było przedstawienie wyników dla populacji docelowej w odniesieniu do istotnego klinicznie punktu końcowego, jakim jest czas przeżycia całkowitego, zdecydowano się na przedstawienie wyników OS dla szerszej populacji chorych (analiza chorych bez względu na linię leczenia). Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie EVE+EXE względem PLC+EXE była dłuższa, niemniej jednak nie była ona statystycznie istotna. Dodatkowo dla populacji ogółem, przedstawiono wyniki dla czasu do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Na podstawie przedstawionych danych wykazano, znamienne statystyczną przewagę interwencji badanej względem interwencji kontrolnej w odniesieniu do obydwóch analizowanych punktów końcowych.

W ramach oceny skuteczności praktycznej ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem do analizy włączono doniesienie konferencyjne dla jednoramiennego badania obserwacyjnego *BRAWO*. W analizowanym badaniu czas przeżycia wolny od progresji choroby po 12 miesiącach wyniósł 10,1 miesiący. W analizie podgrup raportowano dłuższą medianę PFS u chorych z okresem wolnym od progresji po terapii adjuwantowej dłuższym niż 12 miesięcy względem chorych, u których wystąpiła szybka progresja (≤ 12 miesięcy) – 14,0 vs 10,4 miesiący. Uzyskane wyniki PFS były zbliżone do wyników z badania randomizowanego (jednak porównanie było ograniczone ze względu na różny okres obserwacji w badaniach).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie wyników skuteczności dla ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu jedynie dla badania dwuramiennego *BOLERO-2*.

Tabela 22.

Podsumowanie skuteczności dla porównania EVE+EXE względem PLC+EXE na podstawie badania *BOLERO-2* (publikacje *Beck 2014*, *Piccart 2014*, *Burris 2013* oraz *Yardley 2013*)

Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla EVE+EXE (przewaga EVE+EXE)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla EVE+EXE (przewaga PLC+EXE)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)		
Chorzy w I linii leczenia						
Czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia	18 m-cy	n/d	n/d	0,69 (0,39; 1,22)	Wysoka	Krytyczna
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (oceniany lokalnie)	18 m-cy	0,39 (0,25; 0,62)	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (oceniany centralnie)	18 m-cy	0,32 (0,18; 0,57)	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Chorzy ogółem (niezależnie od linii leczenia)						
Czas przeżycia całkowitego	39,3 m-cy	n/d	n/d	0,89 (0,73; 1,10)	Wysoka	Krytyczna
Czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia	18 m-cy	0,74 (0,58; 0,95)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla EVE+EXE (przewaga EVE+EXE)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla EVE+EXE (przewaga PLC+EXE)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (oceniany lokalnie)	17,7 m-cy	0,45 (0,38; 0,54)	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (oceniany centralnie)	17,7 m-cy	0,38 (0,31; 0,48)	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Źródło: opracowanie własne

7.13. Ocena bezpieczeństwa ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii

Według Cochrane Handbook [19] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA (ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)).

W badaniu *BOLERO-2* (publikacja *Beck 2014* oraz *Rugo 2013*) oceniano następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w poszczególnych stopniach nasilenia (1., 2., 3. lub 4. stopień).

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku, gdy wartość parametru OR wynosi więcej niż 1, a przedział ufności nie zawiera 1 wskazuje to na istotną statystycznie różnicę występowania zdarzeń niepożądanych w grupie badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego: częstość występowania obniżonego apetytu (wszystkie stopnie nasilenia ogółem) w czasie 18 miesięcy, wartość parametru OR wyniosła 3,21 (95% CI: 1,04; 9,89), co oznacza że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestanem jest 3,21 razy większa w porównaniu do grupy leczonej eksemestanem w monoterapii. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wyniosła 0,17 (95% CI: 0,04; 0,31) co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 17% wyższe w grupie leczonej EVE+EXE niż w grupie EXE+PLC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności można stwierdzić, iż różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wyniosła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że podanie 5 chorym terapii skojarzonej EVE+EXE zamiast EXE w monoterapii, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku wystąpienia obniżenia apetytu w czasie 18 miesięcy.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD i NNH zamieszczono w rozdziale 7.8.

7.13.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *BOLERO-2* u większości chorych, u których nawrót choroby nastąpił po lub w trakcie leczenia uzupełniającego, raportowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany (tj. nasilenie 1. lub 2. stopnia) i były podatne na leczenie.

Istotne różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą chorych leczonych EVE+EXE, a PLC+EXE (częstsze występowanie zdarzeń w grupie badanej) odnotowano w przypadku zdarzeń ogółem (we wszystkich stopniach nasilenia) tj.: obniżenie apetytu, hiperglikemia, kaszel, nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wysypka, zmęczenie oraz spadek masy ciała. Na podstawie analizy częstości występowania zdarzeń w zależności od stopnia ich nasilenia, wykazano, iż istotnie częściej raportowanymi zdarzeniami w grupie EVE+EXE względem PLC+EXE w 1. stopniu nasilenia były: obniżony apetyt, kaszel, nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wysypka oraz spadek masy ciała, natomiast w 2. stopniu nasilenia: nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej oraz wysypka. Niemniej jednak nie odnotowano różnic istotnych statycznie między grupami w odniesieniu do żadnego zdarzenia niepożądanego występującego w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Przedwczesne zakończenie leczenia w wyniku zdarzeń niepożądanych było nieznacznie wyższe w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (9%) niż w grupie kontrolnej (3%) leczonej eksemestanem w monoterapii.

Większość chorych uczestnicząca w badaniu wymagała jednorazowej redukcji dawki lub czasowego przerwania stosowanych leków. W grupie EVE+EXE u 74% chorych przynajmniej raz zmniejszono dawkę lub przerwano stosowanie ewerolimusu. W przypadku eksemestanu wartość ta wynosiła 23%. Natomiast w grupie kontrolnej redukcji dawki placebo lub eksemestanu wymagało odpowiednio 32% chorych i 19% chorych.

Dodatkowo, w publikacji podano, iż mediana czasu ekspozycji na ewerolimus wynosiła 31,1 tyg. (zakres: 1,0; 109,4 tyg.) i była nieznacznie dłuższa w porównaniu z czasem ekspozycji dla populacji ogólnej w badaniu – 23,9 tyg. (zakres: 1,0; 123,3 tyg.), podczas gdy mediana względnego nasilenie dawki wynosiła 85% i była porównywalna z wartością dla całej populacji z badania (86%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia na podstawie badania *BOLERO-2* (publikacja Beck 2014 oraz Rugo 2013)

Badanie (publikacje)	Okres obserwacji, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EVE+EXE*		PLC+EXE		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
<i>BOLERO-2</i> (Beck 2014, Rugo 2013)	18 m-cy	Obniżony apetyt	Ogółem	28 (28,0)	100	4 (10,8)	37	3,21 (1,04; 9,89)	0,17 (0,04; 0,31)	5 (3; 25)	TAK
			1. stopień	23 (23,0)	100	3 (8,1)	37	3,39 (0,95; 12,04)	0,15 (0,03; 0,27)	6 (3; 33)	TAK
			2. stopień	5 (5,0)	100	1 (2,7)	37	1,89 (0,21; 16,78)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
			3. stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			4. stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Hiperglikemia**	Ogółem	17 (17,0)	100	1 (2,7)	37	7,37 (0,95; 57,53)	0,14 (0,05; 0,23)	7 (4; 20)	TAK
			1. stopień	5 (5,0)	100	0 (0,0)	37	4,10 (0,55; 30,43)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
			2. stopień	4 (4,0)	100	0 (0,0)	37	4,06 (0,44; 37,82)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
			3. stopień	7 (7,0)	100	1 (2,7)	37	2,71 (0,32; 22,81)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
			4. stopień	1 (1,0)	100	0 (0,0)	37	3,94 (0,05; 325,17)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacje)	Okres obserwacji, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EVE+EXE*		PLC+EXE		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
<i>BOLERO-2 (Beck 2014, Rugo 2013)</i>	18 m-cy	Kaszel	Ogółem	26 (26,0)	100	3 (8,1)	37	3,98 (1,13; 14,07)	0,18 (0,06; 0,30)	5 (3; 16)	TAK
			1. stopień	22 (22,0)	100	1 (2,7)	37	10,15 (1,32; 78,29)	0,19 (0,10; 0,29)	5 (3; 10)	TAK
			2. stopień	4 (4,0)	100	2 (5,4)	37	0,73 (0,13; 4,16)	-0,01 (-0,10; 0,07)	n/d	NIE
			3. stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			4. stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Nieinfekcyjne zapalenie płuc**	Ogółem	22 (22,0)	100	0 (0,0)	37	5,05 (1,82; 14,06)	0,22 (0,13; 0,31)	4 (3; 7)	TAK
			1. stopień	11 (11,0)	100	0 (0,0)	37	4,39 (1,10; 17,49)	0,11 (0,04; 0,18)	9 (5; 25)	TAK
			2. stopień	10 (10,0)	100	0 (0,0)	37	4,34 (1,02; 18,39)	0,10 (0,03; 0,17)	10 (5; 33)	TAK
			3. stopień	1 (1,0)	100	0 (0,0)	37	3,94 (0,05; 325,17)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			4. stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
<i>BOLERO-2 (Beck 2014, Rugo 2013)</i>	18 m-cy	Zapalenie jamy ustnej	Ogółem	68 (68,0)	100	8 (21,6)	37	7,70 (3,17; 18,73)	0,46 (0,30; 0,62)	2 (1; 3)	TAK
			1. stopień	38 (38,0)	100	6 (16,2)	37	3,17 (1,21; 8,29)	0,22 (0,07; 0,37)	4 (2; 14)	TAK

Badanie (publikacje)	Okres obserwacji, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EVE+EXE*		PLC+EXE		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			2. stopień	26 (26,0)	100	2 (5,4)	37	6,15 (1,38; 27,37)	0,21 (0,09; 0,32)	4 (3; 11)	TAK
			3. stopień	4 (4,0)	100	0 (0,0)	37	4,06 (0,44; 37,82)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
			4. stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Biegunka	Ogółem	40 (40,0)	100	8 (21,6)	37	2,42 (1,00; 5,82)	0,18 (0,02; 0,35)	5 (2; 50)	TAK
			1. stopień	31 (31,0)	100	4 (10,8)	37	3,71 (1,21; 11,37)	0,20 (0,07; 0,34)	5 (2; 14)	TAK
			2. stopień	5 (5,0)	100	4 (10,8)	37	0,43 (0,11; 1,71)	-0,06 (-0,17; 0,05)	n/d	NIE
			3. stopień	3 (3,0)	100	0 (0,0)	37	4,02 (0,31; 52,35)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
			4. stopień	1 (1,0)	100	0 (0,0)	37	3,94 (0,05; 325,17)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
		Nudności	Ogółem	28 (28,0)	100	11 (29,7)	37	0,92 (0,40; 2,11)	-0,02 (-0,19; 0,15)	n/d	NIE
			1. stopień	19 (19,0)	100	8 (21,6)	37	0,85 (0,34; 2,15)	-0,03 (-0,18; 0,13)	n/d	NIE
			2. stopień	8 (8,0)	100	2 (5,4)	37	1,52 (0,31; 7,52)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE
			3. stopień	0 (0,0)	100	1 (2,7)	37	0,02 (0,0003; 2,04)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
			4. stopień	1 (1,0)	100	0 (0,0)	37	3,94 (0,05; 325,17)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacje)	Okres obserwacji, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EVE+EXE*		PLC+EXE		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
<i>BOLERO-2</i> (Beck 2014, Rugo 2013)	18 m-cy	Wysypka	Ogółem	37 (37,0)	100	3 (8,1)	37	6,66 (1,91; 23,19)	0,29 (0,16; 0,42)	3 (2; 6)	TAK
			1. stopień	24 (24,0)	100	2 (5,4)	37	5,53 (1,24; 24,69)	0,19 (0,07; 0,30)	5 (3; 14)	TAK
			2. stopień	13 (13,0)	100	1 (2,7)	37	5,38 (0,68; 42,66)	0,10 (0,02; 0,19)	10 (5; 50)	TAK
			3. stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			4. stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
<i>BOLERO-2</i> (Beck 2014, Rugo 2013)	18 m-cy	Zmęczenie	Ogółem	32 (32,0)	100	6 (16,2)	37	2,43 (0,92; 6,41)	0,16 (0,01; 0,31)	6 (3; 100)	TAK
			1. stopień	17 (17,0)	100	3 (8,1)	37	2,32 (0,64; 8,44)	0,09 (-0,03; 0,20)	n/d	NIE
			2. stopień	12 (12,0)	100	2 (5,4)	37	2,39 (0,51; 11,21)	0,07 (-0,03; 0,16)	n/d	NIE
			3. stopień	3 (3,0)	100	1 (2,7)	37	1,11 (0,11; 11,05)	0,003 (-0,06; 0,07)	n/d	NIE
			4. stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
<i>BOLERO-2</i> (Beck 2014, Rugo 2013)	18 m-cy	Spadek masy ciała	Ogółem	30 (30,0)	100	4 (10,8)	37	3,54 (1,15; 10,86)	0,19 (0,06; 0,33)	5 (3; 16)	TAK
			1. stopień	13 (13,0)	100	1 (2,7)	37	5,38 (0,68; 42,66)	0,10 (0,02; 0,19)	10 (5; 50)	TAK

Badanie (publikacje)	Okres obserwacji, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EVE+EXE*		PLC+EXE		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			2. stopień	16 (16,0)	100	3 (8,1)	37	2,16 (0,59; 7,89)	0,08 (-0,03; 0,19)	n/d	NIE
			3. stopień	1 (1,0)	100	0 (0,0)	37	3,94 (0,05; 325,17)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			4. stopień	0 (0,0)	100	0 (0,0)	37	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

*w grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone przedstawiono jedynie zdarzenia o częstości występowania $\geq 25\%$

**szczególnie istotne zdarzenia niepożądane o częstości występowania $< 25\%$

Źródło: opracowanie własne

7.14. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestaniem w porównaniu z eksemestaniem w monoterapii w podgrupie chorych w I linii leczenia, zostało ocenione na podstawie międzynarodowego, podwójnie zaślepionego badania randomizowanego *BOLERO-2* (publikacja *Beck 2014* oraz *Rugo 2013*).

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania EVE+EXE względem PLC+EXE oceniono według zaleceń GRADE [18].

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Waga analizowanych punktów końcowych została oceniona jako krytyczna (zdarzenia niepożądane we wszystkich stopniach nasilenia oraz zdarzenia w 3. i 4. stopniu nasilenia) oraz jako wysoka (zdarzenia niepożądane w 1. oraz w 2. stopniu nasilenia), natomiast jakość danych uznano za wysoką (szczegółowa ocena w rozdziale 7.12).

Większość zdarzeń niepożądanych raportowanych miała charakter łagodny lub umiarkowany (tj. nasilenie 1. lub 2. stopnia). Przewagę leczenia eksemestaniem w monoterapii wykazano w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (bez względu na stopień nasilenia), tj. obniżenie apetytu, hiperglikemia, kaszel, nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wysypka, zmęczenie oraz spadek masy ciała. Ponadto, na podstawie analizy częstości występowania zdarzeń w zależności od stopnia ich nasilenia, przewagę leczenia eksemestaniem wykazano w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych występujących w 1. stopniu nasilenia (obniżony apetyt, kaszel, nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wysypka oraz spadek masy ciała), oraz w 2. stopniu nasilenia (nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej oraz wysypka). Niemniej jednak nie odnotowano różnic istotnych statycznie między grupami w odniesieniu do żadnego zdarzenia niepożądanego występującego w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Szczegółowe zestawienie porównania bezpieczeństwa ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestaniem względem eksemestanu przedstawiono w poniższej tabeli. W celu zachowania przejrzystości, jeśli w przypadku wszystkich działań niepożądanych z danej kategorii nie wykazano statycznie istotnych różnic, w tabeli podano tylko ogólny wniosek.

Tabela 24.

Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii na podstawie badania *BOLERO-2* (publikacja *Beck 2014* oraz *Rugo 2013*)*

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji mediana	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla EVE+EXE badanej (przewaga EVE+EXE)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla EVE+EXE (przewaga PLC+EXE)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR/RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
Obniżony apetyt	Ogółem	18 m-cy	n/d	3,21 (1,04; 9,89)	RD=0,17 (0,04; 0,31) NNH=5 (3; 25)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	1. stopień	18 m-cy	n/d	3,39 (0,95; 12,04)	RD=0,15 (0,03; 0,27) NNH=6 (3; 33)	n/d	Wysoka	Wysoka
	3. lub 4. stopień	18 m-cy	n/d		n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
	2. stopień							Wysoka
Hiperglikemia**	Ogółem	18 m-cy	n/d	7,37 (0,95; 57,53)	RD=0,14 (0,05; 0,23) NNH=7 (4; 20)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	3. lub 4. stopień	18 m-cy	n/d		n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
	1. lub 2. stopień							Wysoka

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji mediana	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla EVE+EXE badanej (przewaga EVE+EXE)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla EVE+EXE (przewaga PLC+EXE)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR/RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
Kaszel	Ogółem	18 m-cy	n/d	3,98 (1,13; 14,07)	RD=0,18 (0,06; 0,30) NNH=5 (3; 16)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	1. stopień	18 m-cy	n/d	10,15 (1,32; 78,29)	RD=0,19 (0,10; 0,29) NNH=5 (3; 10)	n/d	Wysoka	Wysoka
	3. lub 4. stopień	18 m-cy	n/d		n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
	2. stopień							Wysoka
Nieinfekcyjne zapalenie płuc**	Ogółem	18 m-cy	n/d	5,05 (1,82; 14,06)	RD=0,22 (0,13; 0,31) NNH=4 (3; 7)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	1. stopień	18 m-cy	n/d	4,39 (1,10; 17,49)	RD=0,11 (0,04; 0,18) NNH=9 (5; 25)	n/d	Wysoka	Wysoka
	2. stopień	18 m-cy	n/d	4,34 (1,02; 18,39)	RD=0,10 (0,03; 0,17) NNH=10 (5; 33)	n/d	Wysoka	Wysoka
	3. lub 4. stopień	18 m-cy	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji mediana	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla EVE+EXE badanej (przewaga EVE+EXE)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla EVE+EXE (przewaga PLC+EXE)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR/RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Zaburzenia żołądka i jelit								
Zapalenie jamy ustnej	Ogółem	18 m-cy	n/d	7,70 (3,17; 18,73)	RD=0,46 (0,30; 0,62) NNH=2 (1; 3)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	1. stopień	18 m-cy	n/d	3,17 (1,21; 8,29)	RD=0,22 (0,07; 0,37) NNH=4 (2; 14)	n/d	Wysoka	Wysoka
	2. stopień	18 m-cy	n/d	6,15 (1,38; 27,37)	RD=0,21 (0,09; 0,32) NNH=4 (3; 11)	n/d	Wysoka	Wysoka
	3. lub 4. stopień	18 m-cy	n/d	n/d		Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
Biegunka	Ogółem	18 m-cy	n/d	2,42 (1,00; 5,82)	RD=0,18 (0,02; 0,35) NNH=5 (2; 50)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	1. stopień	18 m-cy	n/d	3,71 (1,21; 11,37)	RD=0,20 (0,07; 0,34) NNH=5 (2; 14)	n/d	Wysoka	Wysoka
	3. lub 4. stopień	18 m-cy	n/d	n/d		Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
	2. stopień							Wysoka

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji mediana	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla EVE+EXE badanej (przewaga EVE+EXE)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla EVE+EXE (przewaga PLC+EXE)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR/RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Nudności	Ogółem	18 m-cy	n/d	n/d		Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
	3. lub 4. stopień							Krytyczna
	1. lub 2. stopień							Wysoka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
Wysypka	Ogółem	18 m-cy	n/d	6,66 (1,91; 23,19)	RD=0,29 (0,16; 0,42) NNH=3 (2; 6)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	1. stopień	18 m-cy	n/d	5,53 (1,24; 24,69)	RD=0,19 (0,07; 0,30) NNH=5 (3; 14)	n/d	Wysoka	Wysoka
	2. stopień	18 m-cy	n/d	5,38 (0,68; 42,66)	RD=0,10 (0,02; 0,19) NNH=10 (5; 50)	n/d	Wysoka	Wysoka
	3. lub 4. stopień	18 m-cy	n/d	n/d		Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji mediana	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla EVE+EXE badanej (przewaga EVE+EXE)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla EVE+EXE (przewaga PLC+EXE)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			OR/RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
Zmęczenie	Ogółem	18 m-cy	n/d	2,43 (0,92; 6,41)	RD=0,16 (0,01; 0,31) NNH=6 (3; 100)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	3. lub 4. stopień	18 m-cy	n/d		n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
	1. lub 2. stopień							Wysoka
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych								
Spadek masy ciała	Ogółem	18 m-cy	n/d	3,54 (1,15; 10,86)	RD=0,19 (0,06; 0,33) NNH=5 (3; 16)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	1. stopień	18 m-cy	n/d	5,38 (0,68; 42,66)	RD=0,10 (0,02; 0,19) NNH=10 (5; 50)	n/d	Wysoka	Wysoka
	3. lub 4. stopień	18 m-cy	n/d		n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
	2. stopień							Wysoka

*w grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone przedstawiono jedynie zdarzenia o częstości występowania $\geq 25\%$

**szczególnie istotne zdarzenia niepożądane o częstości występowania $< 25\%$

Źródło: opracowanie własne

7.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkową analizę bezpieczeństwa ewerolimusu wykonano na podstawie informacji zawartych w *ChPL Afinitor®*, w raporcie PRAC, dokumentu wydanego przez FDA oraz danych zamieszczonych na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*.

W wyniku przeszukiwania strony internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*, odnaleziono dwa rekordy (ewerolimus oraz Afinitor®), spełniające kryteria włączenia do dodatkowej analizy bezpieczeństwa. Jednakże uwzględniając fakt, iż ewerolimus zarejestrowany jest nie tylko w leczeniu nowotworów, ale również pod inną nazwą handlową, w profilaktyce odrzucenia przeszczepionego narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerki lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia, zdecydowano o wykorzystaniu jedynie danych o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Afinitor®.

7.15.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono 1 dokument opracowany przez PRAC, dotyczący stosowania ewerolimusu u chorych. W dokumencie tym podano, iż podczas stosowania ewerolimusu w hiszpańskiej bazie monitorowania bezpieczeństwa leków odnotowano 6 przypadków obrzęku limfatycznego. Komitet uznał za zasadne przedstawienie zbiorczych zestawień odnośnie częstości występowania obrzęku limfatycznego u chorych, w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa (PSUR, ang. *periodic safety update reports*) z danych zebranych do 31 marca 2015 roku [75].

7.15.2. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [14] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Afinitor® we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem,**

a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Najczęstsze, u co najmniej 1000 osób z danym zdarzeniem zgłaszane zdarzenia niepożądane dotyczyły:

- ⊗ nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) – zgłaszano, u co najmniej 100 osób z danym zdarzeniem m in. progresję choroby nowotworowej, przerzuty do wątroby, progresja nowotworu złośliwego;
- ⊗ zaburzeń żołądka i jelit – zgłaszano, u co najmniej 100 osób z danym zdarzeniem m.in.: biegunkę, krwawienie w obrębie żołądka i jelit, nudności, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, wymioty;
- ⊗ zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – zgłaszano, u co najmniej 100 osób z danym zdarzeniem m. in.: kaszel, duszności, śródmiąższową chorobę płuc, choroby płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie płuc;
- ⊗ zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – zgłaszano, u co najmniej 100 osób z danym zdarzeniem m. in.: zgon, nieskuteczność leku, gorączkę, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, apatię, obrzęk obwodowy, astenię (utrata ostrości widzenia);
- ⊗ zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych – zgłaszano, u co najmniej 100 osób z danym zdarzeniem m. in.: podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, obniżoną liczbą płytek krwi, podwyższone stężenie glukozy we krwi, obniżone stężenie hemoglobiny, spadek masy ciała;
- ⊗ zaburzeń skóry i tkanki podskórnej – zgłaszano, u co najmniej 100 osób z danym zdarzeniem) m. in.: wysypki [14].

7.15.3. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

7.15.3.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

W niniejszym podrozdziale przeanalizowano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności oraz częstość występowania działań niepożądanych przedstawione w *ChPL Afinitor®* [4].

Nieinfekcyjne zapalenie płuc

Nieinfekcyjne zapalenie płuc jest efektem klasowym pochodnych rapamycyny, w tym również ewerolimusu. Przypadki wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w tym śródmiąższowego

zapalenia płuc zostały opisane u chorych stosujących Afinitor®. Niektóre z zarejestrowanych przypadków nieinfekcyjnego zapalenia płuc były niekiedy ciężkie, a w rzadkich przypadkach, choroba ta prowadziła do zgonu [4].

Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u chorych z niespecyficznymi objawami ze strony układu oddechowego (niedotlenienie, wysięk do opłucnej, kaszel lub duszność) oraz u chorych, u których wykluczono (przy pomocy odpowiednich metod diagnostycznych) zakaźne, nowotworowe lub niemiedyczne przyczyny występujących objawów. W diagnostyce różnicowej nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy wykluczyć zakażenia oportunistyczne, do których należą pneumocytosowe zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (*carini*) [4].

W przypadku wystąpienia objawów o nasileniu umiarkowanym (2. stopnia) lub ciężkim (3. stopnia) należy rozważyć podawanie kortykosteroidów (u chorych otrzymujących leczenie kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi należy rozważyć profilaktykę pneumocystozowego zapalenia płuc), aż do momentu ustąpienia objawów klinicznych. U chorych, u których rozpoznano nieinfekcyjne zapalenie płuc, a jednocześnie objawy kliniczne są nieliczne lub nie występują, leczenie można kontynuować bez zmiany dawkowania. U chorych, u których konieczne jest podanie kortykosteroidów w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć profilaktykę pneumocytosowego zapalenia płuc [4].

Zakażenia

Ewerolimus ze względu na właściwości immunosupresyjne może zwiększać podatność na zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub pierwotniakowe, w tym również ryzyko zakażeń patogenami oportunistycznymi. U chorych leczonych produktem Afinitor® zaobserwowano występowanie zakażeń miejscowych i ogólnoustrojowych takich jak: zapalenia płuc, inne zakażenia bakteryjne, inwazyjne zakażenia grzybicza (aspergiloza, kandydoza), pneumocystosowe zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (*carini*) oraz zakażenia wirusowe (reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B). Niektóre z wymienionych zakażeń charakteryzowały się ciężkim przebiegiem (np. wystąpieniem posocznicy, niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do zgonu [4].

Ze względu na zwiększone ryzyko występowania zakażeń wszystkie istniejące zakażenia powinny zostać wyleczone przed podaniem produktu Afinitor®. Jeśli w czasie podawania leku rozpoznano zakażenie, należy natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie i rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania produktu Afinitor®. W przypadku rozwinięcia się inwazyjnego zakażenia grzybiczego leczenie ewerolimusem powinno zostać natychmiast przerwane, a chory powinien otrzymać odpowiednie leki przeciwgrzybicze [4].

Reakcje nadwrażliwości

U chorych przyjmujących ewerolimus obserwowano reakcje nadwrażliwości takie jak: anafilaksja, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk górnych dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddychania lub bez) [4].

Owrzodzenie jamy ustnej

U chorych leczonych ewerolimusem obserwowano owrzodzenia jamy ustnej, zapalenia jamy ustnej oraz zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. W przypadku wystąpienia powyższych działań niepożądanych zalecane jest leczenie miejscowe, należy unikać stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol, nadtlenki, jod lub wyciągi z tymianku, gdyż mogą one zaostrzać objawy [4].

Przypadki niewydolności nerek

U chorych leczonych produktem Afinitor® obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), z których niektóre zakończyły się zgonem chorego. Czynność nerek powinna być szczególnie kontrolowana u chorych, u których występują inne czynniki ryzyka mogące dodatkowo ją zaburzać [4].

Badania diagnostyczne

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu Afinitor® oraz okresowo w trakcie jego leczenia kontrolować następujące parametry laboratoryjne:

- ⊕ czynność nerek, w tym stężenie azotu mocznikowego we krwi, stężenie białka w moczu oraz kreatyniny w surowicy (zgłaszano przypadki zwiększonego stężenia kreatyniny w surowicy oraz białkomoczu);

- ⊕ stężenie glukozy we krwi na czczo (obserwowano przypadki hiperglikemii u chorych leczonych ewerolimusem). Częstsze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi zaleca się u chorych przyjmujących jednocześnie z produktem Afinitor® inne leki, które mogą spowodować hiperglikemię. U chorych, u których jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli glikemii przed rozpoczęciem leczenia produktem Afinitor®;
- ⊕ stężenie cholesterolu i trójglicerydów we krwi (zgłaszano przypadki dyslipidemii, w tym: hipercholesterolemii i hipertriglicydemii). Oprócz kontroli opisanych parametrów u tych chorych należy zastosować również odpowiednie leczenie;
- ⊕ wyniki morfologii krwi (obserwowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby limfocytów, neutrofilii i płytek krwi [4]).

Rakowiaki

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Afinitor® u chorych z rakowiakami nie została jednoznacznie potwierdzona w badaniach klinicznych [4].

Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Należy unikać równoczesnego stosowania produktu Afinitor® z inhibitorami oraz induktorami izoenzymu CYP3A4 i/lub wielolekowej pompy glikoproteiny P (PgP). W przypadku, gdy nie jest możliwe uniknięcie jednoczesnego stosowania produktu Afinitor® z umiarkowanymi inhibitorami (erytromycyna, werapamil, cyklosoryna – podawana doustnie, flukonazol, diltiazem, amprenawir, fosamprenawir, sok grejpfrutowy lub inne pokarmy wpływające na izoenzym CYP3A4/PgP) lub induktorami (ryfampicyna, deksametazon, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, efawirenz, newirapina, dziurawiec) izoenzymu CYP3A4 i/lub PgP, należy rozważyć dostosowanie dawki produktu Afinitor® w oparciu o przewidywaną powierzchnię pod krzywą zmian stężenia leku w czasie [4].

Nie zaleca się stosowania produktu Afinitor® z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worikonazol, telitromycyna, klarytromycyna, nefazodon, rytonawir, atazanawir, sakwinawir, darunawir, indinawir oraz nefinawir) ze względu na brak wystarczających danych pozwalających na dostawanie dawkowania do dramatycznego wzrostu stężenia ewerolimusu we krwi po podaniu tych substancji [4].

Należy zachować ostrożność stosując produkt Afinitor® w skojarzeniu z doustnymi substratami izoenzymu CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pimozydem, terfenadyną, astemizolem, cisaprydem, chinidyną lub pochodnymi alkaloidów sporyszu). W przypadkach, gdy Afinitor® podawany jest z substratami izoenzymu CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym należy monitorować chorego w kierunku działań niepożądanych opisanych w drukach informacyjnych doustnych substratów CYP3A4 [4].

Jednoczesne stosowanie ewerolimusu i eksemestanu powoduje zwiększenie stężenia minimalnego oraz stężenia po 2 godzinach od przyjęcia eksemestanu. U chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, otrzymujących EVE i EXE w skojarzeniu nie obserwowano częstszych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem eksemestanu. Wydaje się mało prawdopodobne, aby zwiększenie stężeń EXE miało wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku [4].

Jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny

U chorych leczonych jednocześnie inhibitorami konwertazy angiotensyny np. ramiprylem, może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami układu oddechowego lub bez) [4].

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Afinitor® u chorych z ciężkimi zaburzeniami wątroby, jest zalecane jedynie u chorych, u których potencjalne korzyści z leczenia przewyższają ryzyko jego stosowania [4].

Na chwilę obecną brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności klinicznej potwierdzających zalecenia dotyczące dostosowywania dawkowania leku, w przypadku działań niepożądanych [4].

Szczepienia

Ze względu na fakt, iż odpowiedź immunologiczna na szczepienie u chorych leczonych ewerolimusem może być zmniejszona, zastosowana szczepionka może być mniej skuteczna. U chorych leczonych produktem Afinitor® należy unikać podawania żywych szczepionek (np. donosowej szczepionki przeciw wirusowi polio, szczepionki przeciw żółtej febrze, ospie

wietrznej, durowi brzuszemu TY21 lub szczepionce przeciw gruźlicy (BCG – ang. *Bacillus Calmette-Guérin*) [4].

Laktoza

Produkt leczniczy Afinitor® nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [4].

Komplikacje związane z gojeniem się ran

Utrudnione gojenie się ran jest efektem klasowym dla pochodnych rapamycyny, w tym ewerolimusu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas przyjmowania produktu Afinitor® w okresie okołoperacyjnym [4].

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Afinitor® może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługę maszyn. Chorzy powinni zostać poinformowani, że w przypadku odczuwania zmęczenia w czasie leczenia produktem Afinitor®, powinni zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn [4].

Szczególne grupy chorych

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu Afinitor® u chorych w podeszłym wieku (≥ 65 r.ż.) oraz u chorych z zaburzeniami czynności nerek [4].

Chorzy z zaburzeniami czynności wątroby wymagają dostosowania dawki produktu Afinitor® zgodnie z ich stanem wątroby określonym wg skali Child-Pugh w następujący sposób:

- ⊕ łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka ewerolimusu 7,5 mg/dobę;
- ⊕ umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka ewerolimusu 5 mg/dobę;
- ⊕ ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) – stosowanie produktu Afinitor® zalecane jest tylko w przypadku, gdy pożądane korzyści z leczenia

przewyższają ryzyko z nim związane. Zaleca się stosowanie dawki nieprzekraczającej 2,5 mg/dobę [4].

7.15.3.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Badania dotyczące bezpieczeństwa zostały przeprowadzone na 2 470 chorych uczestniczących w 9 badaniach klinicznych zastosowaniem produktu Afinitor® (4 randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne III fazy oraz 5 badań otwartych fazy I i II w ramach zatwierdzonych wskazań) [4].

Najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi (występującymi $\geq 1/10$) były: zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, świąd, osłabienie, obrzęk obwodowy, hipercholesterolemia, krwawienie z nosa oraz ból głowy [4].

Wśród działań niepożądanych nasilenia 3. lub 4. (częstość występowania $\geq 1/100$ do $< 1/10$) najczęściej obserwowano występowanie: zapalenia jamy ustnej, niedokrwistości, hiperglikemii, zmęczenia, zakażeń, zapalenia płuc, biegunki, osłabienia, małopłytkowości, neutropenii, duszności, limfopenii, białkomoczu, krwotoków, hipofosfatemii, wysypki, nadciśnienia, wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej oraz zapalenia płuc [4].

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Afinitor® [4].

Tabela 25.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem Afinitor®

	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc (często)
	Półpasiec, posocznica (niezbyt często)
	Zakażenie oportunistyczne np. aspergiloza, kandydoza, pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii (carinii)</i> i zapalenie wątroby typu B (pojedyncze przypadki)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (bardzo często)
	Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, limfopenia

	Działania niepożądane
	Pancytopenia (niezbyt często)
	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (rzadko)
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (niezbyt często)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, hipercholesterolemia (bardzo często)
	Hipertriglicydemia, hipofosfatemia, cukrzyca, hiperlipidemia, hipokaliemia, odwodnienie, hipokalcemia (często)
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna (często)
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku, ból głowy (bardzo często)
	Brak smaku (niezbyt często)
Zaburzenia w obrębie oka	Obrzęk powiek (często)
	Zapalenie spojówek (niezbyt często)
Zaburzenia serca	Zastoinowa niewydolność serca (niezbyt często)
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok, nadciśnienie (często)
	Uderzenia gorąca, zakrzepica żył głębokich (niezbyt często)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie płuc, krwawienie z nosa (bardzo często)
	Kaszel, duszność, śródmiąższowe zapalenie płuc lub nacieki w płucach (często)
	Krwioplucie, zatorowość płucna (niezbyt często)
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej, krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych (rzadko)
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, mdłości (bardzo często)
	Wymioty, suchość jamy ustnej, ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, ból jamy ustnej, niestrawność, utrudnienia połykania, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej lub języka (często)
	Ból języka, zapalenie języka (niezbyt często)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (często)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd (bardzo często)
	Suchość skóry, zmiany w obrębie paznokci, łysienie o łagodnym nasileniu, trądzik, rumień, łamliwość paznokci, zespół ręka-stopą, złuszczenie skóry, zmiany skórne (często)
	Obrzęk naczynioruchowy (rzadko)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów (często)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niewydolność nerek (często)

	Działania niepożądane
	Zwiększona częstość oddawania moczu w ciągu dnia, ostra niewydolność nerek (niezbyt często)
Zaburzenie układu rozrodczego i piersi	Nieregularne miesiączkowanie (często)
	Brak miesiączki (niezbyt często)
Zaburzenie ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy (bardzo często)
	Gorączka (często)
	Ból w klatce piersiowej nie pochodzenia sercowego (niezbyt często)
	Utrudnione gojenie się ran (rzadko)
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała (bardzo często)

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor®* [4]

7.15.4. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

W dokumencie zawierającym charakterystykę produktu Afinitor® w postaci tabletek doustnych, wydanym przez FDA w 2014 roku [17], umieszczono ostrzeżenia dotyczące stosowania tego leku:

- ⊕ toksyczność kliniczna leku Afinitor® związana jest z występowaniem takich zdarzeń niepożądanych jak:
 - ⊕ nieinfekcyjne zapalenie płuc, w tym obserwowano również przypadki prowadzące do zgonu. Zalecane jest monitorowanie objawów klinicznych i radiologicznych. W przypadku wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć redukcję dawki lub przerwanie leczenia, aż do ustąpienia objawów oraz włączenie leczenia kortykosteroidami;
 - ⊕ zakażenia, w tym przypadki zakażenia prowadzące do zgonu. Zalecane jest monitorowanie oznak oraz objawów zakażeń oraz ich natychmiastowe leczenie;
 - ⊕ owrzodzenie jamy ustnej, w tym wrzody w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Zalecane jest stosowanie płukanek doustnych oraz leczenie miejscowe;
 - ⊕ niewydolność nerek, w tym, ostra niewydolność nerek, niekiedy prowadząca do zgonu;
 - ⊕ wzrost ryzyka powikłań związanych z gojeniem się ran. Należy zachować szczególną ostrożność stosując ewerolimus u chorych w okresie okołoperacyjnym;

- ⊗ zaburzenia w wynikach diagnostycznych, w tym obserwowano występowanie podwyższonego stężenia kreatyniny, glukozy, lipidów, białkomocz, a także obniżenie stężenia hemoglobiny, neutrofilii i liczby płytek krwi. Zalecane jest monitorowanie funkcji nerek, stężenia glukozy, lipidów oraz czynników krzepnięcia krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w jego trakcie;
- ⊗ w przypadku leczenia produktem Afinitor® należy unikać szczepień żywymi szczepionkami [17].

Ponadto w analizowanym dokumencie odnaleziono informacje na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, nowotwory neuroendokrynne trzustki i rak nerkowokomórkowy), według której najczęściej (występujące u $\geq 30\%$) raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi są: zapalenie jamy ustnej, zakażenia, wysypka, zmęczenie, nudności, gorączka, astenia, kaszel, ból głowy oraz obniżony apetyt [17].

7.15.5. Podsumowanie

Zgodnie z dokumentami włączonymi do analizy bezpieczeństwa, w szczególności zwraca się uwagę, że stosowanie ewerolimusu może wpływać na wystąpienie takich zdarzeń/działań niepożądanych jak: zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, zakażenia, nudności, zmniejszenie apetytu, nieinfekcyjne zapalenie płuc, progresję choroby nowotworowej, komplikacje dotyczące gojenia się ran, oraz zaburzenia w wynikach diagnostycznych (obniżone stężenie hemoglobiny, neutrofilii oraz liczby płytek krwi, a także podwyższone stężenie kreatyniny, glukozy i lipidów). W związku z tym zaleca się monitorowanie stanu zdrowia przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w czasie leczenia oraz zaprzestanie stosowania ewerolimusu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

8. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

-
- ⊕ nie odnaleziono opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do analizy określone w rozdziale 7.3.2, co uniemożliwiło odniesienie uzyskanych wyników do wyników zawartych w innych przeglądach systematycznych;
 - ⊕ w badaniu *BRAWO* wzięły udział 4 (0,8%) chore ze stanem sprawności w skali ECOG>2. Ponadto dla 80 (16,0%) chorych z tego badania oraz dla 2% chorych (1% chorych w I linii) w grupie badanej oraz 3% chorych w grupie kontrolnej (zarówno w I linii jak i w grupie chorych ogółem) z badania *BOLERO-2*, nie określono stanu sprawności (wnioskowany program lekowy dopuszcza włączenie chorych ze stanem sprawności 0-2 w skali ECOG);
 - ⊕ w badaniu *BRAWO* u 11 (2,2%) chorych nie stwierdzono ekspresji receptorów estrogenowych – do badania włączano chore z ekspresją receptorów hormonalnych (estrogenowych i/lub progesteronowych);
 - ⊕ w badaniu *BOLERO-2* wystąpiła znaczna rozbieżność w liczebnościach grup (grupa badania vs grupa kontrolna), co może mieć wpływ na wyniki;
 - ⊕ w badaniu *BOLERO-2*, chore w I linii leczenia mogły wcześniej otrzymywać m.in. radioterapię, hormonoterapię, chemioterapię w ramach terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, natomiast nie stosowano u nich uprzednio terapii systemowej leczenia zaawansowanego raka piersi. W publikacji *Beck 2014* podano, iż 21% i 1% chorych w grupie EVE+EXE oraz 22% i 3% chorych w grupie PLC+EXE otrzymywało w ramach wcześniejszej terapii odpowiednio tamoksyfen lub toramifen. Ponadto 74% chorych w grupie badanej oraz 76% chorych w grupie kontrolnej otrzymywało wcześniej chemioterapię w ramach leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego;
 - ⊕ w badaniu *BRAWO* brało udział 18,6% chorych leczonych uprzednio eksemestanem (wnioskowany program lekowy wyklucza chorych po leczeniu eksemestanem);
 - ⊕ w badaniu *BRAWO* 13,3% chorych rozpoczęło udział w badaniu otrzymując ewerolimus w obniżonej dawce 5 mg/dobę – nie podano powodu zastosowania obniżonej dawki leku oraz informacji czy dawka ta została zwiększona w trakcie trwania leczenia (zalecana dawka zgodna z ChPL wynosi 10 mg/dobę);
-

- ⊕ ocena czasu przeżycia całkowitego (OS) była możliwa jedynie w populacji ogólnej badania *BOLERO-2* (niezależnie od linii leczenia) – możliwość interpretacji tego punktu końcowego w odniesieniu do populacji docelowej jest ograniczona;
- ⊕ chore z badania *BOLERO-2* u których oceniano czas przeżycia całkowitego, po zakończeniu badania otrzymywały kolejne terapie – według informacji z publikacji *Piccart 2014*, dotyczyło to 84% chorych w grupie badanej oraz 90% chorych w grupie kontrolnej populacji ogółem, w tym odpowiednio 53% oraz 63% chorych otrzymało chemioterapię. Różnice między grupą badaną a kontrolną w liczbie oraz rodzaju podawania kolejnych terapii mogą prawdopodobnie wpływać na czas przeżycia chorych;
- ⊕ nie odnaleziono danych z badań obserwacyjnych, oceniających bezpieczeństwo w populacji docelowej, w związku z czym niemożliwe było odniesienie uzyskanych wyników dotyczących bezpieczeństwa z badania *BOLERO-2* (publikacja *Beck 2014*) z bezpieczeństwem praktycznym.

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii, u kobiet po menopauzie, chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, po wystąpieniu nawrotu po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy w ramach uzupełniającej terapii (I linia leczenia choroby w stadium zaawansowanym).

Ocena skuteczności klinicznej

Na podstawie badania randomizowanego *BOLERO-2* (publikacja *Beck 2014*) wykazano istotną statystycznie przewagę EVE+EXE pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), w porównaniu do monoterapii EXE w populacji docelowej, zarówno w ocenie lokalnej badaczy jak w dodatkowej ocenie wykonanej w niezależnym ośrodku. Dla populacji ogółem (analizowanej u chorych niezależnie od linii leczenia) mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie EVE+EXE względem PLC+EXE była dłuższa, niemniej jednak nie była ona statystycznie istotna. Mediana PFS w populacji docelowej w porównaniu

z populacją chorych ogółem (niezależnie od linii leczenia), w grupie badanej była dłuższa o 3,7 miesiący w ocenie lokalnej oraz o 4,24 miesiący według oceny centralnej, natomiast w grupie kontrolnej wyniki były zbliżone – różnica o 0,87 miesiąca (ocena lokalna) oraz o 0,11 miesiąca (ocena centralna), przy zbliżonych okresach obserwacji (odpowiednio 18 oraz 17,7 m-cy). W związku z powyższym można przypuszczać iż mediana czasu przeżycia całkowitego dla grupy chorych w I linii leczenia, w grupie EVE+EXE również będzie dłuższa. Na podstawie uzyskanych wyników dotyczących oceny jakości życia chorych, wykazano, iż mediana czasu do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia była dłuższa dla grupy chorych otrzymujących interwencję badaną w porównaniu z grupą kontrolną, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Ponadto, w szerszej populacji (wszystkie linie leczenia), TDD był znamienne statystycznie dłuższy w grupie EVE+EXE względem PLC+EXE. Należy mieć również na uwadze, że mediana czasu do pogorszenia oceny jakości życia dla pierwszej linii leczenia w grupie badanej była dłuższa niż dla populacji ogólnej, a różnica median pomiędzy grupą badaną i kontrolną wynosiła 3,84 miesiąca natomiast dla populacji ogółem jedynie 2,5 miesiąca.

Ocena skuteczności praktycznej

Skuteczność praktyczną oceniano na podstawie danych z badania obserwacyjnego *BRAWO*, na podstawie którego stwierdzono, iż czas przeżycia wolnego od progresji choroby jest zbliżony do wyniku uzyskanego dla grupy EVE+EXE w badaniu randomizowanym (jednak porównanie wyników było ograniczone ze względu na różnicę w okresach obserwacji).

Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w porównaniu z eksemestanem w monoterapii w populacji docelowej (analiza chorych na zaawansowanego raka piersi w I linii leczenia) została przedstawiona na podstawie badania *BOLERO-2* (publikacja *Beck 2014* oraz *Rugo 2013*).

W wyżej wymienionym badaniu, zdarzenia niepożądane raportowane u większości chorych miały charakter łagodny lub umiarkowany. Przewagę leczenia eksemestanem w monoterapii wykazano w przypadku częstości zdarzeń niepożądanych ogółem (we wszystkich stopniach nasilenia), takich jak: obniżenie apetytu, hiperglikemia, kaszel, nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wysypka, zmęczenie oraz spadek masy ciała oraz w przypadku niektórych zdarzeń niepożądanych występujących w 1. lub 2. stopniu nasilenia. Niemniej jednak w przypadku żadnego zdarzenia niepożądanego występującego w 3. lub

4. stopniu nasilenia, nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami co może świadczyć o porównywalnym profilu bezpieczeństwa analizowanych interwencji.

Przedwczesne zakończenie leczenia w wyniku zdarzeń niepożądanych wynosiło 9% w grupie EVE+EXE i było nieznacznie wyższe niż w grupie kontrolnej leczonej EXE w monoterapii (3%).

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor®* oraz ostrzeżenia i komunikaty o bezpieczeństwie stosowania ewerolimusu wydane przez FDA, EMA i *Europejską bazę danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*, w których zwraca się szczególną uwagę na wpływ ewerolimusu na występowanie takich zdarzeń lub działań niepożądanych jak: zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, zakażenia, nudności, zmniejszenie apetytu, nieinfekcyjne zapalenie płuc, progresję choroby nowotworowej, komplikacje dotyczące gojenia się ran, oraz zaburzenia w wynikach diagnostycznych (obniżone stężenie hemoglobiny, neutrofilii oraz liczby płytek krwi, a także podwyższone stężenie kreatyniny, glukozy i lipidów). W związku z powyższym zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia chorej przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w czasie leczenia oraz zaprzestanie przyjmowania ewerolimusu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

Wnioski

Analiza skuteczności ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestaniem względem monoterapii eksemestaniem wykazała znamienne przewagę terapii skojarzonej dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Uznano również profil bezpieczeństwa ewerolimusu za akceptowalny, ponadto stwierdzono, że występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu nie ma wpływu na pogorszenie jakości życia chorych.

Na podstawie powyższej analizy można uznać za zasadne stosowanie terapii skojarzonej ewerolimusu z eksemestaniem w leczeniu kobiet po menopauzie, chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, po wystąpieniu nawrotu po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (letrozol lub anastrozol) w ramach uzupełniającej terapii.

10. Dyskusja

Wyniki porównania przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy wskazują na przewagę skuteczności ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestaniem względem monoterapii eksemestaniem, w odniesieniu do kluczowych efektów zdrowotnych warunkujących skuteczność terapii stosowanej w nowotworach (wydłużenie PFS). Profil bezpieczeństwa badanej interwencji wydaje się być akceptowalny, przy czym występowanie specyficznej dla ewerolimusu grupy działań niepożądanych wiąże się z koniecznością ścisłego monitorowania terapii.

Jakość danych z badań włączonych do analizy oceniono wg zaleceń GRADE. Badanie randomizowane włączone do analizy można uznać za badanie o wysokiej wiarygodności, natomiast jakość danych z badania jednoramiennego oceniono jako bardzo niską. Punkty końcowe oceniane w analizie mają wagę krytyczną (OS, jakość życia, zdarzenia niepożądane we wszystkich stopniach nasilenia oraz zdarzenia niepożądane występujące w 3. lub 4. stopniu nasilenia) lub wysoką (PFS, zdarzenia niepożądane w 1. lub 2. stopniu nasilenia) – szczegółowy opis oceny w rozdziałach 7.12 i 7.14.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniu randomizowanym z liczną grupą chorych. Niemniej jednak ocenę czasu przeżycia całkowitego przeprowadzono na szerszej populacji – w grupie wszystkich chorych z badania *BOLERO-2* (niezależnie od linii leczenia). Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badanie kliniczne jak też badanie obserwacyjne, ponadto we włączonych do analizy badaniach analizowano wyniki w podgrupach chorych ściśle odpowiadających populacji docelowej niniejszego raportu. Stwierdzono natomiast, iż we włączonych do analizy badaniach wzięły udział również chore, niespełniające kryteriów populacji docelowej (brak ekspresji receptorów estrogenowych, stan sprawności w skali ECOG>2), jednakże należy podkreślić, iż stanowiły one niewielki odsetek ogólnej populacji co w nieznacznym sposób mogło wpłynąć na wyniki analizy. We wszystkich badaniach u pewnego odsetka chorych, stwierdzono wcześniejsze stosowanie innych terapii niż letrozol lub anastrozol. Niemniej jednak, u wszystkich chorych w I linii leczenia wystąpiła wznowa lub progresja po stosowaniu niesteroidowego inhibitora aromatazy oraz żadna chora z tej grupy nie została poddana leczeniu systemowemu zaawansowanego raka piersi, co stanowi

kluczowe kryteria włączenia do analizy. Ponadto wynik PFS z badania obserwacyjnego nie odbiegał znacząco od wyników przedstawionych w badaniu randomizowanym. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w praktyce klinicznej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do analizy.

W niniejszej analizie przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii na podstawie badania *BOLERO-2*. Nie odnaleziono natomiast badań na podstawie których możliwe było wykonanie porównania oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji z fulwestrantem lub tamoksyfenem.

W przeprowadzonej analizie w populacji docelowej, wykazano iż terapia EXE+EVE powoduje istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Na podstawie przedstawionych wyników czasu przeżycia całkowitego (OS) dla populacji ogółem (wszyscy chorzy, niezależnie od linii leczenia), nie wykazano różnicy istotnej statystycznie między grupami. Wykazano natomiast iż mediana OS w grupie badanej była o 4,4 miesiące dłuższa względem grupy kontrolnej. Należy jednak zwrócić uwagę, iż badanie *BOLERO-2* zostało zaprojektowane do oceny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. Według informacji zawartej w badaniu, dobór liczebności grup przeprowadzono z założeniem, przy którym istotność statystyczna OS może zostać wykazana przy 8-miesięcznej różnicy wyniku między grupami. Ponadto autorzy badania zwracają uwagę, iż jednym z ważniejszych czynników mogących wpływać na czas przeżycia całkowitego chorych, była różnica w częstości stosowania kolejnych terapii po zakończeniu udziału w badaniu (po progresji choroby). Wdrożenie leczenia następnych rzutów choroby, mogło mieć istotny wpływ na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Według danych zawartych w publikacji *Piccart 2014* [77], kolejną terapię zastosowano u 84% chorych z grupy EVE+EXE oraz u 90% chorych z grupy PLC+EXE. Co więcej, różnica dotycząca częstości zastosowania chemioterapii wynosiła aż 10% (53% w grupie badanej, 63% w grupie kontrolnej).

W związku z możliwością wystąpienia czynników zakłócających takich jak stosowanie różnego rodzaju terapii po progresji choroby, zwraca się uwagę na fakt, iż w ww. przypadku, OS jest uznawany za mało dokładny sposób pomiaru skuteczności leczenia w chorobach

nowotworowych, obarczony dużym ryzykiem wystąpienia błędu. Ponadto, uznaje się, iż w randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzanych w populacji chorych na nowotwory, w tym na raka piersi, pomimo pewnych ograniczeń (m.in. możliwości popełnienia błędu przy ocenie progresji przez badaczy, bezobjawowy przebieg progresji, zależność od czasu pomiaru) PFS może być stosowany jako surogat dla OS [16, 49]. W oparciu o wyniki badania *BOLERO-2*, mediana PFS w podgrupie chorych w I linii leczenia w porównaniu z populacją chorych ogółem (niezależnie od linii leczenia) była dłuższa w grupie EVE+EXE o 3,7 miesięcy (ocena lokalna) oraz o 4,24 miesięcy (ocena centralna), natomiast w grupie kontrolnej wyniki były zbliżone przy podobnych okresach obserwacji. Ponadto, mimo faktu iż analizę PFS w centralnym ośrodku badawczym przeprowadzono w ramach analizy dodatkowej, jej wyniki można z pewnym ograniczeniem uznać za bardziej wiarygodne. Niezależny charakter analizy danych wykonywanej przez jeden zespół badaczy mógł stanowić bardziej obiektywną ocenę wyników, tym samym świadczyć o lepszej skuteczności badanej interwencji względem komparatora.

Na podstawie otrzymanych wyników dla PFS można przypuszczać iż mediana czasu przeżycia całkowitego dla grupy chorych w I linii leczenia, w grupie EVE+EXE również będzie dłuższa. Podobną zależność zaobserwowano w badaniach nad stosowaniem terapii celowanej w leczeniu nowotworów. Na przykład, w badaniu oceniającym terapię kryzotynibem w II linii leczenia chorych na zaawansowanego raka płuca z aktywacją szlaku kinazy chłoniaka anaplastycznego wykazano, iż terapia kryzotynibem powoduje istotne statystycznie wydłużenie PFS w porównaniu z chemioterapią, przy równoczesnym braku istotności statystycznej w odniesieniu do OS między grupami (20,3 miesiące vs. 22,8 miesięcy). Kryzotynib na podstawie uzyskanych wyników został jednak uznawany jako ważna opcja leczenia zaawansowanego raka płuca o kluczowym znaczeniu terapeutycznym [39].

Na podstawie uzyskanych wyników dotyczących oceny jakości życia chorych, wykazano, iż mediana czasu do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia była dłuższa dla grupy chorych otrzymujących interwencję badaną w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo mediana TDD dla pierwszej linii leczenia w grupie badanej była dłuższa niż dla populacji ogólnej, a różnica median pomiędzy grupą badaną i kontrolną wynosiła 3,84 miesiąca natomiast dla populacji ogółem jedynie 2,5 miesiąca. Należy jednak zwrócić uwagę, że w grupie badanej istotnie częściej raportowano występowania większości zdarzeń niepożądanych ogółem (bez podziału na stopień nasilenia) oraz niektórych zdarzeń niepożądanych w 1. lub 2. stopniu nasilenia, natomiast nie raportowano różnic między grupami

w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Biorąc pod uwagę powyższe dane dotyczące jakości życia oraz bezpieczeństwa, stwierdzono, że zastosowanie terapii skojarzonej nie wpływa na pogorszenie jakości życia chorych, pomimo zwiększonej częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych. Ponadto, na podstawie analizy wyników dla populacji ogółem wykazano, iż stosowanie EVE+EXE w porównaniu z monoterapią eksemestanem, istotnie statystycznie wydłuża czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia.

W rejestrze badań klinicznych odnaleziono 6 trwających badań klinicznych będących w fazie rekrutacji chorych oraz 1 zakończone badanie kliniczne oceniające populację kobiet po menopauzie, chorych na nowotwór piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, w tym 3 badania randomizowane oraz 4 badania prospektywne jednoramienne. Nie odnaleziono informacji pozwalającej na określenie linii leczenia chorych w ww. badaniach, dlatego można przypuszczać, że wyniki na ich podstawie mogą dotyczyć wszystkich linii leczenia i podobnie jak we włączonych do analizy badaniach, mogą również zawierać wyniki dla podgrupy chorych w I linii leczenia, po wystąpieniu nawrotu po zastosowaniu niesteroidowego inhibitora aromatazy.

Rak piersi uznany jest za najczęściej występujący nowotwór złośliwy u kobiet i obecnie stanowi drugą nowotworową przyczynę zgonu w Polsce. Głównym celem leczenia nowotworów w zaawansowanym stadium jest uzyskanie lub utrzymanie dobrej jakości życia, zapobieganie wystąpieniu lub zmniejszenie nasilenia objawów oraz wydłużenie czasu przeżycia. Paliatywny charakter leczenia uzasadnia wybór hormonoterapii jako najważniejsze postępowanie u chorych z ekspresją receptorów hormonalnych, bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych. W ramach leczenia kobiet po menopauzie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, w przypadku wystąpienia nawrotu po zastosowaniu niesteroidowego inhibitora aromatazy (letrozol lub anastrozol) w ramach uzupełniającej terapii, rozważane jest wdrożenie I linii leczenia systemowego m.in. ewerolimusem skojarzonym z eksemestanem, którego finansowanie może stanowić istotną praktykę kliniczną w Polsce, wpływającą na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz poprawę jakości życia chorych.

11. Załączniki

11.1. Wyniki badania ankietowego

ANKIETA

LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA PIERSI

Zwracamy się z prośbą o udzielenie istotnych informacji, dotyczących populacji oraz sposobu leczenia chorych na raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych (ER-dodatnich), bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji *HER2* (HER2-ujemnych), kobiet po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych (ang. *visceral crisis*)¹⁰, u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii (populacja docelowa).

Wyniki ankiety zostaną uwzględnione w raporcie oceny technologii medycznej dla leku Afinitor®, którego substancją czynną jest ewerolimus, stosowanego w 1. linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi, u których stwierdzono nawrót podczas lub po terapii adjuwantowej, w populacji opisanej powyżej. Ewerolimus w analizowanym wskazaniu stosowany jest w ramach terapii skojarzonej z eksemestaniem.

Zgodnie z ustaleniami pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a Europejską Agencją Leków, określenie **brak objawowego zajęcia narządów mięszkowych** w analizowanym wskazaniu u chorych na hormonozależnego raka piersi dotyczy populacji kobiet, u których **chemioterapia nie jest preferowaną opcją terapeutyczną**.

Jednocześnie chcielibyśmy podkreślić, iż Państwa ocena nie będzie publicznie wykorzystana w celu bezpośredniej konfrontacji z opiniami innych specjalistów z danej dziedziny.

¹⁰objawowe zajęcie narządów mięszkowych (ang. *visceral crisis*) definiowane jako poważne pogorszenie funkcji narządów mięszkowych oraz gwałtowny postęp choroby.

Ekspert nr 1

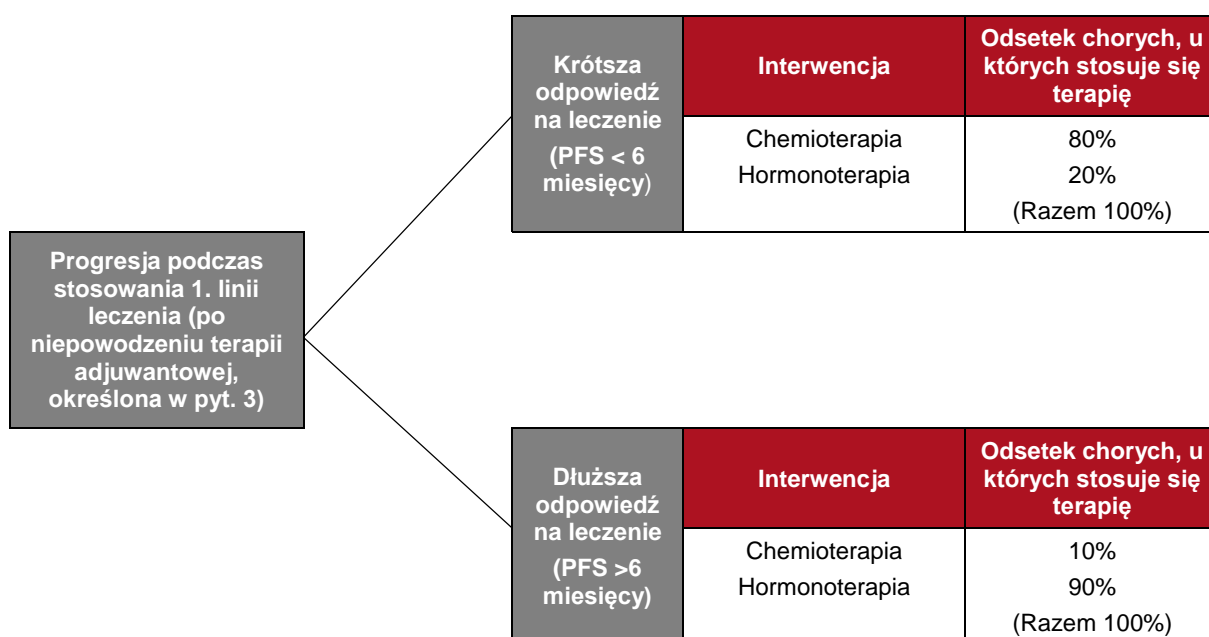
1. Odsetek nowych chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatniego) i brak nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 (HER2-ujemnego).....70%.....
2. Prosimy o podanie odsetka chorych we wskazanej populacji docelowej (uznając ją za 100%), które stosowałyby ewerolimus z przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych trzech latach od rozpoczęcia refundacji.

Rok	I rok	II rok	III rok
██████████	██	██	██

3. Jakie terapie stosują Państwo **obecnie w 1. linii leczenia** chorych na zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatni), bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji *HER2* (HER2-ujemny), po menopauzie, **bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych** (gdy chemioterapia nie jest preferowaną opcją terapeutyczną), u których doszło do nawrotu choroby **podczas lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii**? U jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie?

Interwencja	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Czy ewerolimus stosowany w skojarzeniu z eksemestanem byłby <u>alternatywą</u> , gdyby był refundowany?	Podanie leku: porada ambulatoryjna / hospitalizacja
Eksemestan	30%	<u>Tak</u> /Nie	Ambulatorium
Fulwestrant	30%	<u>Tak</u> /Nie	Ambulatorium
Tamoksyfen	30%	<u>Tak</u> /Nie	Ambulatorium
Inny niesteroidowy inhibitor aromatazy	0%	Tak/Nie	
Chemioterapia	10%	<u>Tak</u> /Nie	Ambulatorium
RAZEM	100%		

4. a) Jakie leczenie stosują Państwo po progresji choroby, która nastąpiła podczas terapii wymienionych przez Panią/Pana w poprzednim pytaniu? W poniższym diagramie prosimy o wskazanie terapii stosowanych w analizowanej populacji **w 2. linii leczenia** w przypadku, gdy uzyskano dłuższą odpowiedź na leczenie (czas wolny od progresji choroby, dalej PFS, wyniósł co najmniej 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia) oraz w przypadku, gdy uzyskano krótką odpowiedź na leczenie (PFS wyniósł mniej niż 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia)¹¹.



¹¹Cardoso F, Costa A, Norton L i in. *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*. Ann Oncol 2014; 25: 1871-1888.

b) KRÓTSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS < 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1.linii (PFS < 6 miesięcy) oraz uzupełnienie tabeli.

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie
Chemioterapia	Dokсорubicyna.....	35%	5 m-cy, 20-30 mg/tydzień i.v.
	Epirubicyna.....	0%
	Paklitaksel	30%	5 m-cy, 80 mg/m ² /tydzień
	Docetaksel.....	0%
	Kapecytabina.....	30%	5 m-cy, 2 500 mg/m ² / przez 14 dni co 21 dni
	Winorelbina (postać dożylna)..	0%
	Winorelbina (postać doustna)..	5%	60-80 mg/m ² /tydzień
	Pochodne platyny	0%
	Gemcytabina.....	0%
	Schematy wielolekowe ogółem ¹²	0%	n.d.
Inne (jakie?)%	
		(Razem 100%)	
Hormonoterapia	Tamoksyfen.....	10%	4 m-ce, 20 mg/dobę
	Fulwestrant.....	50%	4 m-ce, 500 mg i.m. (1, 14., 28. dzień, następnie co 4 tyg.)
	Eksemestan.....	40%	4 m-ce, 25 mg/dobę
	Octan megestrolu.....	0%
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
		(Razem 100%)	

¹² Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku **uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS < 6 miesięcy)**.

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące **schematy wielolekowe**, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat chemioterapii wśród chorych leczonych <u>schematami i wielolekowymi</u>
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²		
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²		
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²		
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²		
inny	Docetaxel 75 mg/m ² + CTX 800 mg/m ²		
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * – inny schemat złożony z leków doustnych

c) DŁUŻSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS > 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy)

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dawka dobową, średnia czas terapii w miesiącach
Chemioterapia	Doksorubicyna.....	60%	5 m-cy, 20-30 mg/tydzień i.v.
	Epirubicyna.....	0%
	Paklitaksel	30%
	Docetaksel.....	0%	5 m-cy, 80 mg/m ² /tydzień
	Kapecytabina.....	10%
	Winorelbina (postać dożylna)..	0%	5 m-cy, 2 500 mg/m ² /przez 14 dni co 21 dni
	Winorelbina (postać doustna)..	0%
	Pochodne platyny	0%
	Gemcytabina.....	0%
	Schematy wielolekowe ogółem ¹³	0%	n.d.
Inne (jakie?)%	
	(Razem 100%)		
Hormonoterapia	Tamoksyfen.....	0%
	Fulwestrant.....	60%	7 m-cy, 500 mg i.m. (1, 14., 28. dzień, następnie co 4 tyg.)
	Eksemestan.....	40%	7 m-cy, 25 mg/dobę
	Octan megestrolu.....	0%
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
	(Razem 100%)		

¹³ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy).

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące schematy wielolekowe, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat wśród chorych leczonych <u>schematami wielolekowymi</u>
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²		
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²		
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²		
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² + kapecytabina 1650 mg/m ²		
inny	Docetaxel 75mg/m ² + CTX 800 mg/m ²		
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * - inny schemat złożony z leków doustnych

5. Prosimy o wskazanie technologii medycznych stosowanych w analizowanej populacji w ramach leczenia wspomagającego w okresie dożywotnim (1. i kolejne linie leczenia). W przypadku, gdy udzielenie takich odpowiedzi byłoby niemożliwe, prosimy o zaznaczenie do jakiego okresu odnoszą się Pani/Pana odpowiedzi. Odsetki nie muszą sumować się do 100%.

Leczenie/procedury wspomagające	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię
Kwas zoledronowy	4 mg co 4-5 tyg / 36 m-cy, i.v.	40%
Kwas pamidronowy	0	0%
Kwas klodronowy	1,6 g/dobę / 36 m-cy	2%
Pegfilgrastym	0%
Filgrastym	0%
Teleradioterapia paliatywna	5 frakcji – 5 dni (hospitalizacja)	30%
Ondansetron	8 mg, tabl, w trakcie chemioterapii, 24 m-cy	70%

Okres:.....3-4 lata.....

6. Proszę określić sposób leczenia najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia nasilenia), wywołanych przez terapie onkologiczne stosowane obecnie w ramach 1. i 2. linii leczenia (wymienione w punktach 3., 4b. i 4c.) u chorych, które w niniejszej ankiecie stanowią populację docelową.

Działanie niepożądane	Leki stosowane w ramach leczenia działań niepożądanych (najczęściej stosowane leki objawowe wraz z odsetkami chorych, które je stosują; możliwość podania kilku terapii objawowych w każdym z działań niepożądanych)	Dawkowanie leku objawowego	Czas leczenia objawowego	Liczba wizyt lekarskich z powodu leczenia jednego epizodu działania niepożądanego
Niedokrwistość	Koncentrat krwinek czerwonych Steroidy – Encorton® Tardyferon® (żelazo)	2 jednostki 5-20 mg/dobę 2 tabl./dobę	2 dni Codziennie Codziennie	Hospitalizacja 2 wizyty 3 wizyty
Małopłytkowość	Steroidy – Encorton®	5-20 mg/dobę	Codziennie	2 wizyty
Neutropenia	Steroidy – Encorton®	5-20 mg/dobę	Codziennie	2 wizyty
Gorączka neutropeniczna	Czynnik wzrostu granulocytów (Filgrastyn®)	5 dni po 1 amp s.c.	5 dni	Hospitalizacja 5-7 dni
	Antybiotyki	Różne	7-10 dni	Hospitalizacja 5-7 dni
Nudności	Ondansetron®	8 mg	1-2 dni	2 wizyty
	Metoclopramid®	1 ampulka i.v.	1-2 dni	2 wizyty
	Dexaven®	8 mg	1-2 dni	2 wizyty
Wymioty	Ondansetron®	8 mg	1-2 dni	2 wizyty
	Płyny i.v.	1000-2000 ml i.v.	1 dzień	2 wizyty
	Metoclopramid®	1 ampulka i.v.	1-2 dni	2 wizyty
Biegunka	Loperamid®	8-10 mg	5 dni	2 wizyty
	Płyny i.v.	2000 ml i.v.	1 dzień	2 wizyty

Terminalna faza choroby nowotworowej to okres od zdiagnozowania porażki leczenia przyczynowego do śmierci chorego. Czas ten nie powinien oznaczać spadku aktywności terapeutycznej w stosunku do chorego. Konieczne jest efektywne i intensywne leczenie pozwalające na uzyskanie jak najwyższej możliwej jakości pozostałego okresu życia oraz racjonalne wydłużenie jego trwania.

7. Ile czasu trwa leczenie terminalnej fazy choroby nowotworowej w analizowanej populacji? (liczba miesięcy):

3 miesiące

8. W jakich warunkach odbywa się leczenie terminalnej fazy choroby? Prosimy wskazać odsetek, który odnosi się do czasu trwania terminalnej fazy choroby, **np. w oddziale stacjonarnym: 0% - brak hospitalizacji, 100% chory przebywa cały czas w szpitalu.**

- ⊕ w domu pod opieką hospicjum domowego **50%;**
- ⊕ w hospicjum stacjonarnym **30%;**
- ⊕ w oddziale szpitalnym **10%;**
- ⊕ w domu pomocy społeczne **10%.**

(Odsetki powinny sumować się do 100%)

9. Jakie technologie medyczne stosowane są w leczeniu chorych w terminalnej fazie choroby? Prosimy o wskazanie u jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie oraz uzupełnienie poniższej tabeli.

Technologia medyczna	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dodatkowe pytanie	Odpowiedź
Leczenie żywieniowe	30%	Czas leczenia	1 miesiąc
Radioterapia paliatywna	10%	Dawka Gy / liczba hospitalizacji związanych z radioterapią	800 Gy/ ambulatorium
Leczenie przeciwbólowe	99%	Substancje/dawkowanie	MST – 2 razy po 60 mg fentanyl (plastry) 50 µg/h (1 plaster co 3 dni) oxycodon 2 razy po 40 mg

Technologia medyczna	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dodatkowe pytanie	Odpowiedź
Opieka psychologa	20%	Częstość wizyt (na miesiąc)	1 wizyta co miesiąc
Rehabilitacja	20%	Rodzaj zabiegów / częstość zabiegów (na miesiąc)	Ćwiczenia biome 2 razy/tydzień

(odsetki nie muszą sumować się do 100%)

Ekspert nr 2

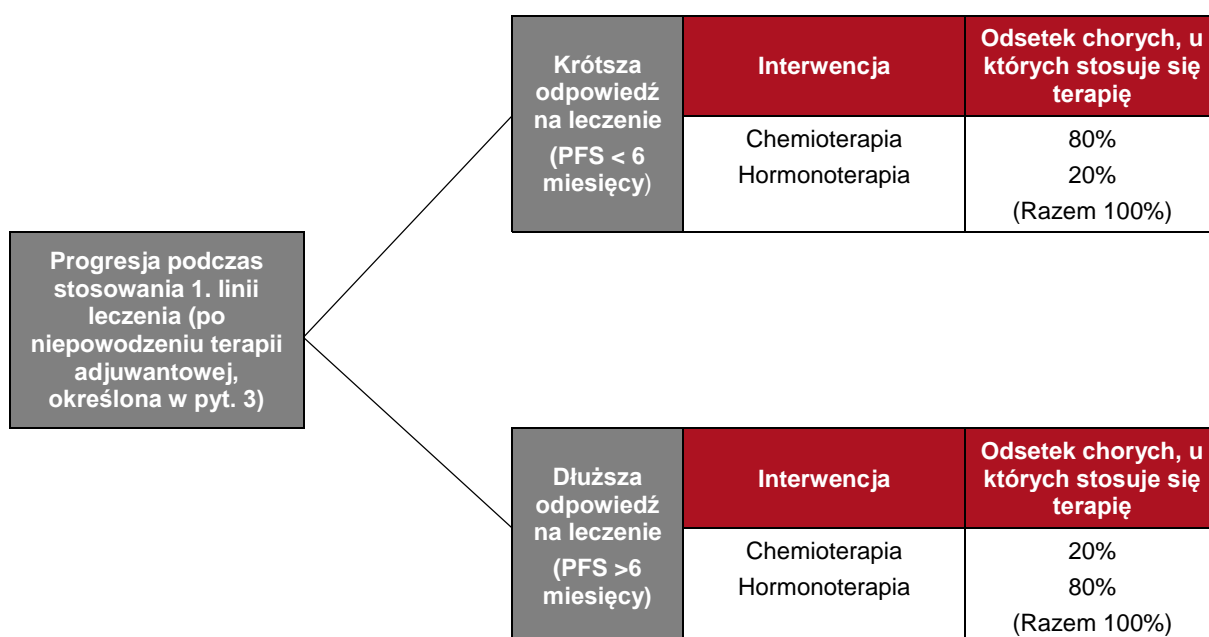
1. Odsetek nowych chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatniego) i brak nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 (HER2-ujemnego).....65%.....
2. Prosimy o podanie odsetka chorych we wskazanej populacji docelowej (uznając ją za 100%), które stosowałyby ewerolimus z przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych trzech latach od rozpoczęcia refundacji.

Rok	I rok	II rok	III rok
██████████	████	████	████

3. Jakie terapie stosują Państwo **obecnie w 1. linii leczenia** chorych na zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatni), bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji *HER2* (HER2-ujemny), po menopauzie, **bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych** (gdy chemioterapia nie jest preferowaną opcją terapeutyczną), u których doszło do nawrotu choroby podczas lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii? U jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie?

Interwencja	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Czy ewerolimus stosowany w skojarzeniu z eksemestanem byłby <u>alternatywą, gdyby był refundowany</u> ?	Podanie leku: porada ambulatoryjna / hospitalizacja
Eksemestan	30%	Tak/Nie	
Fulwestrant	20%	Tak/Nie	
Tamoksyfen	50%	Tak/Nie	
Inny niesteroidowy inhibitor aromatazy	0%	Tak/Nie	
RAZEM	100%		

4. a) Jakie leczenie stosują Państwo po progresji choroby, która nastąpiła podczas terapii wymienionych przez Panią/Pana w poprzednim pytaniu? W poniższym diagramie prosimy o wskazanie terapii stosowanych w analizowanej populacji **w 2. linii leczenia** w przypadku, gdy uzyskano dłuższą odpowiedź na leczenie (czas wolny od progresji choroby, dalej PFS, wyniósł co najmniej 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia) oraz w przypadku, gdy uzyskano krótką odpowiedź na leczenie (PFS wyniósł mniej niż 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia)¹⁴.



¹⁴Cardoso F, Costa A, Norton L i in. *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*. Ann Oncol 2014; 25: 1871-1888.

b) KRÓTSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS < 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1.linii (PFS < 6 miesięcy) oraz uzupełnienie tabeli.

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie
Chemioterapia	Dokсорubicyna.....	5%6.....
	Epirubicyna.....	0%
	Paklitaksel	60%6.....
	Docetaksel.....	5%6.....
	Kapecytabina.....	10%8.....
	Winorelbina (postać dożylna)..	0%
	Winorelbina (postać doustna)..	10%8.....
	Pochodne platyny	0%
	Gemcytabina.....	0%
	Schematy wielolekowe ogółem ¹⁵	10%	n.d.
	Inne (jakie?)%
	(Razem 100%)		
Hormonoterapia	Tamoksyfen.....	10%3.....
	Fulwestrant.....	70%3.....
	Eksemestan.....	20%3.....
	Octan megestrolu.....	0%
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
	(Razem 100%)		

¹⁵ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku **uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS < 6 miesięcy)**.

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące **schematy wielolekowe**, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat chemioterapii wśród chorych leczonych schematami i wielolekowymi
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²		
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²	6	40%
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²		
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²	6	40%
inny	Docetaxel 75 mg/m ² + CTX 800 mg/m ²	6	20%
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * – inny schemat złożony z leków doustnych

c) DŁUŻSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS > 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy)

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dawka dobową, średnia czas terapii w miesiącach
Chemioterapia	Doksorubicyna	5%6.....
	Epirubicyna%
	Paklitaksel	60%6.....
	Docetaksel%
	Kapecytabina	15%8.....
	Winorelbina (postać dożylna)%
	Winorelbina (postać doustna)	10%8.....
	Pochodne platyny%
	Gemcytabina	10%	n.d.
	Schematy wielolekowe ogółem ¹⁶%
Inne (jakie?)	(Razem 100%)		
Hormonoterapia	Tamoksyfen	20%5.....
	Fulwestrant	50%6.....
	Eksemestan	30%6.....
	Octan megestrolu%
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
	(Razem 100%)		

¹⁶ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy).

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące schematy wielolekowe, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat wśród chorych leczonych <u>schematami wielolekowymi</u>
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²		
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²		30%
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²		
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² + kapecytabina 1650 mg/m ²		30%
inny	Docetaxel 75mg/m ² + CTX 800 mg/m ²		40%
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * - inny schemat złożony z leków doustnych

5. Prosimy o wskazanie technologii medycznych stosowanych w analizowanej populacji w ramach leczenia wspomagającego w okresie dożywnym (1. i kolejne linie leczenia). W przypadku, gdy udzielenie takich odpowiedzi byłoby niemożliwe, prosimy o zaznaczenie do jakiego okresu odnoszą się Pani/Pana odpowiedzi. Odsetki nie muszą sumować się do 100%.

Leczenie/procedury wspomagające	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię
Kwas zoledronowy	4 mg co 4 tyg / 36 m-cy	6-%
Kwas pamidronowy	90 mg co 4 tyg / 36 m-cy	10%
Kwas klodronowy	800 mg/dobę /36 m-cy	10%
Pegfilgrastym	0%
Filgrastym	0%
Teleradioterapia paliatywna	1/2 m-ca	70%
Denosumab	120 mg sc co 4 tyg...36 m-cy	20%

Okres:.....

6. Proszę określić sposób leczenia najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia nasilenia), wywołanych przez terapię onkologiczną stosowaną obecnie w ramach 1. i 2. linii leczenia (wymienione w punktach 3., 4b. i 4c.) u chorych, które w niniejszej ankiecie stanowią populację docelową.

Działanie niepożądane	Leki stosowane w ramach leczenia działań niepożądanych (najczęściej stosowane leki objawowe wraz z odsetkami chorych, które je stosują; możliwość podania kilku terapii objawowych w każdym z działań niepożądanych)	Dawkowanie leku objawowego	Czas leczenia objawowego	Liczba wizyt lekarskich z powodu leczenia jednego epizodu działania niepożądanego
Niedokrwistość	Przetoczenie KKCZ Preparat żelaza doustnie	1 tab/ dziennie	2-3 m-ce	2
Małopłytkowość	0			
Neutropenia	10% antybiotyk np. Ciprofloxacin	1.0/dobę	10 dni	1
Gorączka neutropeniczna	2% -GCSF Sc 7 -10 dni 5% -antybiotyk 10 dni	1 amp Jw.	10 dni	2
Nudności	30% setronon 30% dexamethason 30% Torecan czopki	16 mg /dobę 125/80/80 8 mg/dobę	5 dni	1
Wymioty	30%Setronon 16 mg /dobę 2%Emend 125/80/80 30%Dexamethason 8 mg/dobę 30%Torecan czopki	16 mg /dobę 125/80/80 8 mg/dobę	5 dni	1
Biegunka	5% reasec	4 tabk/dobę	5 dni	1

Terminalna faza choroby nowotworowej to okres od zdiagnozowania porażki leczenia przyczynowego do śmierci chorego. Czas ten nie powinien oznaczać spadku aktywności terapeutycznej w stosunku do chorego. Konieczne jest efektywne i intensywne leczenie pozwalające na uzyskanie jak najwyższej możliwej jakości pozostałego okresu życia oraz racjonalne wydłużenie jego trwania.

7. Ile czasu trwa leczenie terminalnej fazy choroby nowotworowej w analizowanej populacji? (liczba miesięcy):

2 miesiące

8. W jakich warunkach odbywa się leczenie terminalnej fazy choroby? Prosimy wskazać odsetek, który odnosi się do czasu trwania terminalnej fazy choroby, **np. w oddziale stacjonarnym: 0% - brak hospitalizacji, 100% chory przebywa cały czas w szpitalu.**

- ⊕ w domu pod opieką hospicjum domowego **70%;**
- ⊕ w hospicjum stacjonarnym **5%;**
- ⊕ w oddziale szpitalnym **20%;**
- ⊕ w domu pomocy społeczne **5%.**

(Odsetki powinny sumować się do 100%)

9. Jakie technologie medyczne stosowane są w leczeniu chorych w terminalnej fazie choroby? Prosimy o wskazanie u jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie oraz uzupełnienie poniższej tabeli.

Technologia medyczna	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dodatkowe pytanie	Odpowiedź
Leczenie żywieniowe	0%	Czas leczenia	
Radioterapia paliatywna	0%	Dawka Gy / liczba hospitalizacji związanych z radioterapią	
Leczenie przeciwbólowe	80%	Substancje/dawkowanie	Morfina 200 mg/dobę fentanyl 100 µg/dobę niesteroidowe leki przeciwzapalne 200 mg/dobę

Technologia medyczna	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dodatkowe pytanie	Odpowiedź
Opieka psychologa	0%	Częstość wizyt (na miesiąc)	
Rehabilitacja	0%	Rodzaj zabiegów / częstość zabiegów (na miesiąc)	

(odsetki nie muszą sumować się do 100%)

Ekspert nr 3

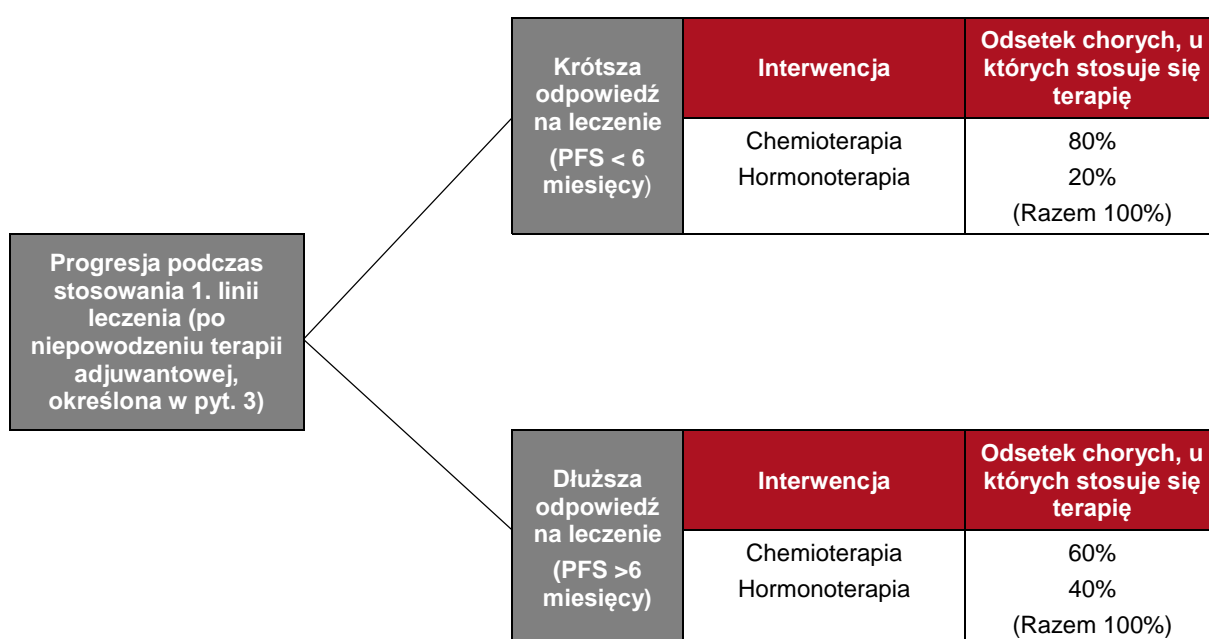
1. Odsetek nowych chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatniego) i brak nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 (HER2-ujemnego).....60%.....
2. Prosimy o podanie odsetka chorych we wskazanej populacji docelowej (uznając ją za 100%), które stosowałyby ewerolimus z przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych trzech latach od rozpoczęcia refundacji.

Rok	I rok	II rok	III rok
■	■	■	■

3. Jakie terapie stosują Państwo **obecnie w 1. linii leczenia** chorych na zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatni), bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji *HER2* (HER2-ujemny), po menopauzie, **bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych** (gdy chemioterapia nie jest preferowaną opcją terapeutyczną), u których doszło do nawrotu choroby **podczas lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii**? U jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie?

Interwencja	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Czy ewerolimus stosowany w skojarzeniu z eksemestanem byłby <u>alternatywą, gdyby był refundowany</u> ?	Podanie leku: porada ambulatoryjna / hospitalizacja
Eksemestan	30%	<u>Tak</u> /Nie	Porada ambulatoryjna (ambulatoryjna opieka specjalistyczna)
Fulwestrant	40%	<u>Tak</u> /Nie	Z apteki szpitalnej (porada za 2 punkty podanie ambulatoryjne)
Tamoksyfen	30%	<u>Tak</u> /Nie	Porada ambulatoryjna (ambulatoryjna opieka specjalistyczna)
Inny niesteroidowy inhibitor aromatazy	0%	Tak/Nie	
RAZEM	100%		

4. a) Jakie leczenie stosują Państwo po progresji choroby, która nastąpiła podczas terapii wymienionych przez Panią/Pana w poprzednim pytaniu? W poniższym diagramie prosimy o wskazanie terapii stosowanych w analizowanej populacji **w 2. linii leczenia** w przypadku, gdy uzyskano dłuższą odpowiedź na leczenie (czas wolny od progresji choroby, dalej PFS, wyniósł co najmniej 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia) oraz w przypadku, gdy uzyskano krótką odpowiedź na leczenie (PFS wyniósł mniej niż 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia)¹⁷.



¹⁷Cardoso F, Costa A, Norton L i in. *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*. Ann Oncol 2014; 25: 1871-1888.

b) KRÓTSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS < 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1.linii (PFS < 6 miesięcy) oraz uzupełnienie tabeli.

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie
Chemioterapia	Dokсорubicyna.....	0%
	Epirubicyna.....	0%
	Paklitaksel	10%	4-6/80 mg/m ²
	Docetaksel.....	0%
	Kapecytabina.....	60%	6-8/ 2500
	Winorelbina (postać dożylna)..	0%
	Winorelbina (postać doustna)..	20%	4-5/80 mg/m ²
	Pochodne platyny	0%
	Gemcytabina.....	10%	4-5/1250 mg
	Schematy wielolekowe ogółem ¹⁸	0%	n.d.
Inne (jakie?) dokсорubicyna +CTX.	10%	5 m-cy	
		(Razem 100%)	
Hormonoterapia	Tamoksyfen.....	10%	20 mg/5 m-cy
	Fulwestrant.....	70%	500/10 m-cy
	Eksemestan.....	20%	25 mg/4-8 m-cy
	Octan megestrolu.....	0%
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
		(Razem 100%)	

¹⁸ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku **uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS < 6 miesięcy)**.

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące **schematy wielolekowe**, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat chemioterapii wśród chorych leczonych <u>schematami wielolekowymi</u>
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²	5 m-cy	10%
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²		
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²		
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²	5-6 m-cy	60%
inny	Gemcytabina 1250 mg		30%
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotretsat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * – inny schemat złożony z leków doustnych

c) DŁUŻSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS > 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy)

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dawka dobową, średnia czas terapii w miesiącach
Chemioterapię	Doksorubicyna.....	0%
	Epirubicyna.....	0%
	Paklitaksel	10%	6 m-cy 80 mg/m ² co tydzień (dawka jest na m ² – średnio u chorych z rakiem piersi 1,5-1,8)
	Docetaksel.....	0%
	Kapecytabina.....	20%	4-6 m-cy 2 500 mg/m ²
	Winorelbina (postać dożylna)..	0%
	Winorelbina (postać doustna)..	30%	p.o. 60 mg/m ²
	Pochodne platyny	10%	cisplatyna 25-50 mg/m ²
	Gemcytabina.....	30%	1250 mg/m ²
	Schematy wielolekowe ogółem ¹⁹	0%	n.d.
Inne (jakie?)	
		(Razem 100%)	
Hormonoterapia	Tamoksyfen.....	5%	5 m-cy, 20 mg/dobę
	Fulwestrant.....	70%	6-7 m-cy/500 mg/mc
	Eksemestan.....	20%	5 m-cy/25 mg/dobę
	Octan megestrolu.....	5%	3 m-ce/ 20 ml
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
		(Razem 100%)	

¹⁹ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy).

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące schematy wielolekowe, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat wśród chorych leczonych <u>schematami wielolekowymi</u>
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²	4 m-ce	10%
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²	4 m-ce	15%
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²	6 m-cy	5%
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²	4-6 m-cy	70%
inny			
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * - inny schemat złożony z leków doustnych

5. Prosimy o wskazanie technologii medycznych stosowanych w analizowanej populacji w ramach leczenia wspomagającego w okresie dożywotnim (1. i kolejne linie leczenia). W przypadku, gdy udzielenie takich odpowiedzi byłoby niemożliwe, prosimy o zaznaczenie do jakiego okresu odnoszą się Pani/Pana odpowiedzi. Odsetki nie muszą sumować się do 100%.

Leczenie/procedury wspomagające	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię
Kwas zoledronowy	15 m-cy	50%
Kwas pamidronowy	20 m-cy – 90 mg	70%
Kwas klodronowy	4 m-ce	20%
Pegfilgrastym	5 m-cy	30-4%
Filgrastym	5 dni	30%
Teleradioterapia paliatywna	5 dni	70%
.....	%

UWAGA: Uwzględnione wszystkie chore z rozsiałym rakiem piersi, leczonej kolejnym rzutem chemioterapii

6. Proszę określić sposób leczenia najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia nasilenia), wywołanych przez terapię onkologiczną stosowaną obecnie w ramach 1. i 2. linii leczenia (wymienione w punktach 3., 4b. i 4c.) u chorych, które w niniejszej ankiecie stanowią populację docelową.

Działanie niepożądane	Leki stosowane w ramach leczenia działań niepożądanych (najczęściej stosowane leki objawowe wraz z odsetkami chorych, które je stosują; możliwość podania kilku terapii objawowych w każdym z działań niepożądanych)	Dawkowanie leku objawowego	Czas leczenia objawowego	Liczba wizyt lekarskich z powodu leczenia jednego epizodu działania niepożądanego
Niedokrwistość	Przetaczanie krwi Erytropoetyna	500 µg	3-5m-cy	1
Małopłytkowość	Sterydy	1 mg (encorton)	Ok 1 m-ca	1
Neutropenia	GCSF	30 lub 48 mln j.m.	5-10 dni	1-2
Gorączka neutropeniczna	GCSF antybiotyki	j.w.	5-10 dni	1
Nudności	Setronon® deksametazon	8 mg	3 dni	1
Wymioty	Setronon®	8-16 mg	3-5 dni	1
Biegunka	Loperamid®	W zależności od nasilenia	3-5 dni	
Zaparcia	Laktuloza, Dieta			
Zapalenie śluzówek	Caphosol	3 razy na dobę	3-5 dni	
Brak apetytu	Megace Cachexan	1 raz po 20 ml		

Terminalna faza choroby nowotworowej to okres od zdiagnozowania porażki leczenia przyczynowego do śmierci chorego. Czas ten nie powinien oznaczać spadku aktywności terapeutycznej w stosunku do chorego. Konieczne jest efektywne i intensywne leczenie pozwalające na uzyskanie jak najwyższej możliwej jakości pozostałego okresu życia oraz racjonalne wydłużenie jego trwania.

7. Ile czasu trwa leczenie terminalnej fazy choroby nowotworowej w analizowanej populacji? (liczba miesięcy):

1-3 miesięcy

8. W jakich warunkach odbywa się leczenie terminalnej fazy choroby? Prosimy wskazać odsetek, który odnosi się do czasu trwania terminalnej fazy choroby, **np. w oddziale stacjonarnym: 0% - brak hospitalizacji, 100% chory przebywa cały czas w szpitalu.**

- ⊕ w domu pod opieką hospicjum domowego **40%;**
- ⊕ w hospicjum stacjonarnym **30%;**
- ⊕ w oddziale szpitalnym **20-30%;**
- ⊕ w domu pomocy społeczne **2%.**

(Odsetki powinny sumować się do 100%)

9. Jakie technologie medyczne stosowane są w leczeniu chorych w terminalnej fazie choroby? Prosimy o wskazanie u jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie oraz uzupełnienie poniższej tabeli.

Technologia medyczna	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dodatkowe pytanie	Odpowiedź
Leczenie żywieniowe	30%	Czas leczenia	3 m-ce
Radioterapia paliatywna	80%	Dawka Gy / liczba hospitalizacji związanych z radioterapią	Zależy czy jest to napromieniowany kręgosłup czy mózgowie ok 8 Gy-10 Gy dawka całkowita / od 1 do 5 dni
Leczenie przeciwbólowe	80-100%	Substancje/dawkowanie	leki z drabiny analgetycznej
Opieka psychologa	30-60%	Częstość wizyt (na miesiąc)	Nie wiem

Technologia medyczna	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dodatkowe pytanie	Odpowiedź
Rehabilitacja	50%	Rodzaj zabiegów / częstość zabiegów (na miesiąc)	Masaże limfatyczne

(odsetki nie muszą sumować się do 100%)

11.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 26

Trwające badanie kliniczne dla ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Phase Ib/II Randomized Study of BI 836845 in Combination With Exemestane and Everolimus Versus Exemestane and Everolimus Alone in Women With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	NCT02123823	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych	Boehringer Ingelheim	Randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne fazy Ib/II	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BI836845 w skojarzeniu z ewerolimusem i eksemestanem względem ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie, chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemnych.	Maj 2014	Październik 2017 (dla głównego punktu końcowego – czasu przeżycia wolnego od progresji choroby)
Observational Study of Everolimus in Combination With Exemestane in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-positive, HER 2-negative Advanced Breast Cancer	NCT02023359	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych	Novartis Healthcare A/S	Prospektywne, obserwacyjne, kohortowe badanie kliniczne	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie, chorych na nowotwór piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemnych.	Grudzień 2013	Czerwiec 2016 (dla głównego punktu końcowego – ocena profilu bezpieczeństwa)

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Phase Ib/II Trial of LEE011 in Combination With Everolimus (RAD001) and Exemestane in the Treatment of Postmenopausal Women With Estrogen Receptor Positive, Her2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	NCT01857193	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych	Novartis Pharmaceuticals	Randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne fazy Ib/II	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LEE011 w skojarzeniu z ewerolimusem i eksemestanem względem LEE011 w skojarzeniu z eksemestanem lub względem ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie, chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, HER2-ujemnych.	Wrzesień 2013	Maj 2016 (dla głównych punktów końcowych)
Phase II Study of Everolimus in Combination With Exemestane Versus Everolimus Alone Versus Capecitabine in the Treatment of Postmenopausal Women With ER+Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Breast Cancer After Recurrence or Progression on Prior Letrozole or Anastrozole	NCT01783444	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych	Novartis Pharmaceuticals	Randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne fazy II	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem ewerolimusu lub kapecytabiny w monoterapii u chorych po menopauzie, na miejscowo zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych opornych na leczenie anastrozolem lub letrozolem.	Luty 2013	Lipiec 2016 (dla głównego punktu końcowego – czasu przeżycia wolnego od progresji choroby)

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Pet Imaging as a Biomarker of Everolimus Added Value in Hormone Refractory postmenopausal Women	NCT02028364	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych	Jules Bordet Institute	Prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, badanie kliniczne fazy II	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie, chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemnych, opornych na leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy.	Styczeń 2014	Styczeń 2016 (dla głównego punktu końcowego – czasu przeżycia wolnego od progresji choroby)
A Phase IV Multicentre, Open Label Study of Postmenopausal Women With Oestrogen Receptor Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Treated With Everolimus (RAD001) in Combination With Exemestane, With Exploratory Epigenetic Marker Analysis	NCT01743560	Badanie trwające, nierekrutujące chorych	Novartis Pharmaceuticals	Prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne badanie fazy IV	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie, chorych na nowotwór piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemnych.	Styczeń 2013	Czerwiec 2015 (dla głównego punktu końcowego – uzyskanie odpowiedzi na leczenie)

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Phase IIIB, Multi-Center, Open Label Study For Postmenopausal Women With Estrogen Receptor Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Treated With Everolimus (RAD001) in Combination With Exemestane: 4EVER - Efficacy, Safety, Health Economics, Translational Research	NCT01626222	Badanie zakończone*	Novartis Pharmaceuticals	Prospektywne, eksperymentalne, jednoramiennie badanie fazy IIIB	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie, chorych na nowotwór piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemnych opornych na leczenie anastrozolem lub letrozolem.	Czerwiec 2012	Listopad 2013 (dla głównego punktu końcowego – uzyskanie odpowiedzi na leczenie)

*obecnie, dla badania 4EVER odnaleziono jedynie abstrakt konferencyjny, na podstawie którego niemożliwe było wyodrębnienie wyników dla I linii leczenia choroby w stadium zaawansowanym

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 18.05.2015 r.

11.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 27.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdz. 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdz. 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdz. 5 i 5.2
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak Rozdz. 7
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdz. 7.3 i 7.9

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdz. 7.4 i 7.10 i 7.11 i 7.13
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdz. 7.4.3 i 7.10
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdz. 7.3.1 i 7.4.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdz. 7.3 i 7.4 i 11.7
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdz. 7.10 i 11.6
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdz. 7.10 i 11.6
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdz. 7.10 i 11.6
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdz. 7.10 i 11.6
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdz. 7.10 i 11.6
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdz. 7.10 i 11.6
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdz. 11.6
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdz. 7.10 i 11.6

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdz. 7.11 i 7.12 i 7.13 i 7.14
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdz. 7.15

Źródło: opracowanie własne

11.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 28.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR oncolog* OR carcinoma* OR cancer OR cancer* OR tumor OR tumor* OR malignant* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR ductal OR infiltrating OR intraductal OR lobular OR medullary OR lymphedema	3674399	117035	3077443
#2	breast* OR mamma* OR mammary	737997	28245	756055
#3	#1 AND #2	381278	21540	392139
#4	advanced OR "stage III" OR "stage III" OR "stage IV" OR "III stage" OR "IV stage" OR "stage III/IV" OR "IIIB" OR "IIIC" metastatic OR metasta* OR metastasis OR progressed OR progress* OR recur* OR local* OR dissemination OR disseminated OR disseminat* OR relapse OR relapsing OR refractory OR resistance OR resistant	3360259	221726	4058309
#5	#3 AND #4	139903	11986	166910
#6	everolimus OR certican OR "rad 001" OR "rad001" OR "rad-001" OR "sdz rad" OR "sdz-rad" OR afinitor	3864	985	10136^
#7	#5 AND #6	675	116 [@]	1600
#8	random OR random* OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR systematic* OR review OR "literature search" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	12321775	n/d	12511291^^
#9	#7 AND #8	585	n/d	1426

[@]publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza CENTRAL – 96, innych niż baza CENTRAL – 20

[^]zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^{^^}zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 18.05.2015 r.

Tabela 29.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR oncolog* OR carcinoma* OR cancer OR cancer* OR tumor OR tumor* OR malignant* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR ductal OR infiltrating OR intraductal OR lobular OR medullary OR lymphedema	3674399	117035	3077443
#2	breast* OR mamma* OR mammary	737997	28245	756055
#3	#1 AND #2	381278	21540	392139
#4	advanced OR "stage III" OR "stage III" OR "stage IV" OR "III stage" OR "IV stage" OR "stage III/IV" OR "IIIB" OR "IIIC" metastatic OR metasta* OR metastasis OR progressed OR progress* OR recur* OR local* OR dissemination OR disseminated OR disseminat* OR relapse OR relapsing OR refractory OR resistance OR resistant	3360259	221726	4058309
#5	#3 AND #4	139903	11986	166910
#6	tamoxifen OR tomaxithen OR Tamaxin OR Tamifen OR Tamizam OR Tamofen OR zitazonium OR Soltamox OR Nolvadex OR kessar OR Apo-tamox OR "Apo tamox" OR Tamax OR Zemide OR "ICI-47699" OR "ICI 47699" OR ICI47699 OR "ICI-46474" OR "ICI 46474" OR ICI46474 OR "ICI-46,474" OR "ICI 46,474" OR "nsc 180973" OR nsc180973 OR "nsc-180973"	24616	3728	25928 [^]
#7	fulvestrant OR Faslodex OR "ICI 182780" OR "ICI 182,780" OR "ICI-182780" OR "ZM 182780" OR "ZM-182780"	3282	162	4981 [^]
#8	#6 OR #7	26860	3833	29528
#9	exemestane OR Aromasil OR Aromasin OR Aromasine OR Glandex OR symex OR xtane OR "fce 24304" OR fce24304 OR "fce-24304" OR "pnu 155971" OR pnu155971 OR "pnu-155971"	1034	386	1985 [^]
#10	#8 AND #9	622	235	1076
#11	#5 AND #10	380	148 [@]	683
#12	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind*	1085280	n/d	1132808 ^{^^}
#13	#11 AND #12	130	n/d	187

@publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza CENTRAL – 109, innych niż baza CENTRAL – 39

[^]zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^{^^}zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Źródło: opracowanie własne Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 18.05.2015 r.

11.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 30.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	(everolimus OR afinitor) AND cancer	15
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	cancer AND everolimus	449
	cancer AND afinitor	157
<i>Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków</i> http://www.adrreports.eu/PL/index.html	everolimus	1
	afinitor	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	cancer AND everolimus	47
	cancer AND afinitor	37
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	(everolimus OR afinitor) AND "breast cancer"	116
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	ewerolimus	0
	afinitor	0

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 18.05.2015 r.

11.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

BOLERO-2 (publikacje Beck 2014 [72], Piccart 2014 [77], Burris 2013 [74], Rugo 2013 [78], Yardley 2013 [79], Baselga 2012* [73], Bauliy 2010* [71])

METODYKA

Badanie randomizowane z grupą kontrolną, III fazy, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe (w badaniu uczestniczyli chorzy w różnych liniach leczenia, ze względu na cel niniejszej analizy, osobno przedstawiono dane dla chorych leczonych w I linii oraz dla wszystkich chorych ogółem)

Opis metody randomizacji: randomizacja centralna generowana komputerowo w stosunku 2:1, ze stratyfikacją przeprowadzoną ze względu na obecność przerzutów do narządów miękkich i wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną (definiowaną jako stosowanie terapii hormonalnej przez co najmniej 24 miesiące przed nawrotem choroby po terapii adjuwantowej lub jako uzyskanie odpowiedzi lub choroby stabilnej przez co najmniej 24 tygodnie stosowania leczenia hormonalnego zaawansowanego raka piersi);

Zaślepienie: tak;

Opis metody zaślepienia: chorzy, personel medyczny, analitycy oraz personel centralnych laboratoriów zostali zaślepieni od momentu randomizacji do zamknięcia bazy danych z wykorzystaniem następujących metod:

- ⊗ dane dotyczące randomizacji były przechowywane w ścisłej tajemnicy bez dostępu osób nieupoważnionych, aż do momentu ich odślepienia;
- ⊗ stosowane leki były identycznie pod względem opakowania, etykietowania, stosowania oraz wyglądu;

Opis utraty chorych z badania: w badaniu utracono ogółem 638 (88,1%) z 724 chorych (publikacja Piccart 2014):

- ⊗ w grupie leczonej terapią skojarzoną utracono łączenie 407 (83,9%) z 485 chorych, w tym: 300 (61,9%) chorych w wyniku progresji choroby, 46 (9,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 44 (9,1%) chorych w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (1,4%) chorych z powodu zgonu, 5 (1,0%) chorych w wyniku odstępstw od protokołu badania/nowej terapii, 3 (0,6%) chorych ze względu na nie otrzymanie leczenia, oraz 1 (0,2%) chorego w wyniku problemów administracyjnych;
- ⊗ w grupie kontrolnej utracono łączenie 231 (96,7%) z 239 chorych, w tym: 212 (88,7%) chorych w wyniku progresji choroby, 8 (3,3%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (2,9%) chorych w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (0,4%) chorym w wyniku zgonu, odstępstw od protokołu badania/nowej terapii oraz nie otrzymania leczenia eksemestanem;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Novartis Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 189 ośrodków w 24 państwach;

Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji:

- ⊗ publikacja Yardley 2013 – 17,7 miesięcy;
- ⊗ publikacje Beck 2014, Burris 2013 oraz Rugo 2013 – 18 miesięcy;
- ⊗ publikacja Piccart 2014 – 39,3 miesięcy;

Analiza statystyczna:

- ⊗ poziom istotności statystycznej $p=0,025$ (publikacja Baselga 2012, Piccart 2014 oraz Yardley 2013);
- ⊗ poziom istotności statystycznej $p=0,05$ (publikacja Burris 2013);
- ⊗ brak danych (publikacja Rugo 2013);

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

BOLERO-2 (publikacje Beck 2014 [72], Piccart 2014 [77], Burris 2013 [74], Rugo 2013 [78], Yardley 2013 [79], Baselga 2012* [73], Bauliy 2010* [71])

- ⊗ wiek ≥ 18 lat;
- ⊗ kobiety po menopauzie (wiek ≥ 55 lat i co najmniej rok od ostatniej miesiączki lub wiek < 50 lat w przypadku gdy stężenie estradiolu wynosiło poniżej 20 pg/ml lub menopauza chirurgiczna wywołana oboustronną ooforektomią);
- ⊗ cytologiczne lub histologiczne rozpoznanie raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi (ER+);
- ⊗ nowotwór w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym nie klasyfikujący się do leczenia operacyjnego lub radioterapii;
- ⊗ oporność na wcześniejsze leczenie letrozolem lub anastrozolem, definiowana jako***:
 - ⊗ nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej;
 - ⊗ progresja choroby w trakcie 1 miesiąca po zakończeniu leczenia zaawansowanego raka piersi;
- ⊗ potwierdzona radiologicznie lub obiektywnie progresja lub nawrót choroby w trakcie ostatniej terapii przed randomizacją (letrozol lub anastrozol nie musiały stanowić ostatniej terapii przed randomizacją);
- ⊗ obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany patologicznej, która może być dokładnie zmierzona w co najmniej jednym wymiarze ≥ 20 mm z użyciem tradycyjnych technik obrazowania lub ≥ 10 mm przy użyciu spiralnej tomografii komputerowej lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego lub zmiany litycznej w kościach (w przypadku braku zmian mierzalnych);
- ⊗ stan sprawności wg skali ECOG ≤ 2 ;
- ⊗ prawidłowe funkcje szpiku kostnego oraz parametry krzepnięcia krwi: całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, całkowita liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, poziom hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl, znormalizowany czas protrombinowy (INR, ang. *International Normalized Ratio*) ≤ 2 ;
- ⊗ prawidłowe funkcje wątroby: stężenie aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej nieprzekraczające $\leq 2,5$ krotnie górnej granicy normy (lub ≤ 5 krotnie w przypadku obecności przerzutów do wątroby), całkowite stężenie bilirubiny nieprzekraczające $\leq 1,5$ krotnie górnej granicy normy (lub ≤ 3 krotnie w przypadku chorych z zespołem Gilberta);
- ⊗ prawidłowe funkcje nerek: stężenie kreatyniny nie przekraczające $\leq 1,5$ krotnie górnej granicy normy;
- ⊗ stężenie cholesterolu na czczo ≤ 300 mg/dl lub 7,75 mmol/l i stężenie trójglicerydów nieprzekraczające $\leq 2,5$ krotnie górnej granicy normy;
- ⊗ inne wcześniejsze przeciwnowotworowe terapie hormonalne lub pojedynczy schemat chemioterapii choroby zaawansowanej.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ nadmierna ekspresja receptora HER2 potwierdzona w analizie ekspresji białek (wynik „3+” w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik dodatni w badaniu metodą hybrydyzacji *in situ*) **;
- ⊗ niemierzalne zmiany patologiczne inne niż przerzuty do kości (np. wysięk do otrzewnej lub wodobrzusze);
- ⊗ więcej niż jedna linia chemioterapii (linię leczenia definiowano jako: leczenie co najmniej jednym lekiem cytotoksycznym przez czas dłuższy niż 21 dni) z powodu zaawansowanego raka piersi;
- ⊗ wcześniejsze leczenie eksemestanem lub inhibitorami kinazy mTOR;
- ⊗ nadwrażliwość na inhibitory kinazy mTOR np. sirolimus (rapamycyna);
- ⊗ stosowanie radioterapii w okresie 4 tygodni przed randomizacją (z wyjątkiem przypadków, w których miejscową radioterapię stosowano w leczeniu bólu z powodu przerzutów do tkanek litych z ryzykiem złamań, a których leczenie zakończono na 2 tygodnie przed randomizacją);
- ⊗ kolejny nowotwór zdiagnozowany w okresie 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem odpowiednio leczonego miejscowego raka szyjki macicy i podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego nowotworu lub nie-czerniakowego nowotworu skóry;
- ⊗ stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (jeśli nie została ona zaprzestana przed randomizacją);
- ⊗ udokumentowane przerzuty do mózgu lub inne przerzuty do centralnego układu nerwowego;
- ⊗ stosowanie innych leków immunosupresyjnych lub przedawkowanie przyjmowanie kortykosteroidów w momencie włączenia do badania, z wyjątkiem: leczenia miejscowego (np. wysypka), sprayów do inhalacji (np. obturacyjne choroby oddechowe), kropeł do oczu lub iniekcji miejscowych (np. śródstawowych);

BOLERO-2 (publikacje Beck 2014 [72], Piccart 2014 [77], Burris 2013 [74], Rugo 2013 [78], Yardley 2013 [79], Baselga 2012* [73], Bauliy 2010* [71])

- ⊗ dodatni wynik testu na HIV obecnie lub w wywiadzie;
- ⊗ aktywna skaza krwotoczna lub stosowanie doustnych antagonistów witaminy K (z wyjątkiem niskich dawek warfaryny, heparyn drobnocząsteczkowych, kwasu acetylosalicylowego lub jego równoważników jeśli INR ≤ 2);
- ⊗ ciężkie lub niekontrolowane choroby współistniejące:
 - ⊗ niestabilna dusznica bolesna, objawowa zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego w okresie ≤ 6 miesięcy przed włączeniem do badania, ciężkie niekontrolowane zaburzenia rytmu serca;
 - ⊗ niestabilizowana cukrzyca (stężenie glukozy na czczo przekraczające > 1,5 krotnie górną granicę normy);
 - ⊗ ostre lub przewlekłe, aktywne choroby zakaźne (z wyjątkiem zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B i C) oraz niestabilizowane choroby niezłośliwe lub choroby, w przypadku których stosowane w badaniu leki mogą utrudnić kontrolę;
 - ⊗ zaburzenia czynności układu pokarmowego, które mogą w znaczący sposób obniżyć wchłanianie leków (tj. choroba wrzodowa, niekontrolowane wymioty, nudności, biegunka lub zespół złego wchłaniania);
 - ⊗ aktywne choroby skóry, błony śluzowej, w obrębie oczu lub żołądka i jelit o nasileniu > 1;
 - ⊗ istotna objawowa niewydolność oddechowa;
- ⊗ stosowanie leków uznawanych za silne inhibitory lub induktory izoenzymu CYP3A (ryfabutyna, ryfampicyna, klarytromycyna, ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, rytonawir, telitromycyna) w okresie 5 dni przed randomizacją;
- ⊗ nie przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania leków w wywiadzie;
- ⊗ brak zgody lub niezdolność do przestrzegania protokołu.

Dane demograficzne – chorzy w I linii leczenia

Parametr		Grupa badana (EVE+EXE)	Grupa kontrolna (PLC+EXE)
Liczba chorych		100	37
Wiek, mediana (zakres) [lata]		62 (45; 83)	61 (50; 82)
Rasa, n (%)	Kaukaska	68 (68,0)	23 (62,2)
	Czarna	0 (0,0)	n/o (32,0)
	Azjatycka	31 (31,0)	n/o (3,0)
	Inna	1 (1,0)	n/o (3,0)
Stan sprawności wg skali ECOG, n (%)	0	70 (70,0)	26 (70,3)
	1	29 (29,0)	9 (24,3)
	2	0 (0,0)	n/o (3,0)
	Brak danych	1 (1,0)	n/o (3,0)
Choroba mierzalna [^] , n (%)		67 (67,0)	n/o (68,0)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Przerzuty trzewne ^{^^}	50 (50,0)	16 (43,2)
	Płuca	26 (26,0)	n/o (22,0)
	Wątroba	25 (25,0)	11 (29,7)
	Płuca i wątroba	5 (5,0)	4 (10,8)
	Kości	65 (65,0)	26 (70,3)

BOLERO-2 (publikacje Beck 2014 [72], Piccart 2014 [77], Burris 2013 [74], Rugo 2013 [78], Yardley 2013 [79], Baselga 2012* [73], Bauliy 2010* [71])			
	Tylko kości	29 (29,0)	9 (24,3)
	Inna	47 (47,0)	21 (56,8)
Wcześniejsze leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy, n (%)	Tylko letrozol	25 (25,0)	9 (24,3)
	Tylko anastrozol	69 (69,0)	26 (70,3)
	Anastrozol i letrozol	6 (6,0)	2 (5,4)
	Zastosowanie letrozolu lub anastrozolu w ramach ostatniego leczenia	98 (98,0)	37 (100,0)
Wcześniejsza terapia antyestrogenowa (inna niż NSAI) ^{1,2} , n (%)	Tamoksyfen	21 (21,0)	n/o (22,0)
	Toramifen	1 (1,0)	n/o (3,0)
	Antagonista hormonu uwalniającego hormon luteinizujący	0 (0,0)	n/o (3,0)
Wcześniejsza chemioterapia (adjuwantowa lub neoadjuwantowa) ² , n (%)		74 (74,0)	n/o (76,0)
Wcześniejsza radioterapia ² , n (%)		74 (74,0)	29 (78,4)
Liczba wcześniejszych terapii ³ , n (%)	1 lub 2	58 (58,0)	21 (56,8)
	≥ 3	42 (42,0)	16 (43,2)
Dane demograficzne – chorzy ogółem^{^^}			
Parametr		Grupa badana (EVE+EXE)	Grupa kontrolna (PLC+EXE)
Liczba chorych		485	239
Wiek, mediana (zakres) [lata]		62 (39; 93)	61 (28; 90)
Rasa, %	Kaukaska	74	78
	Czarna	3	1
	Azjatycka	20	19
	Inna	3	2
Stan sprawności wg skali ECOG, %	0	60	59
	1	36	35
	2	2	3
	Brak danych	2	3
Choroba mierzalna [^] , %		70	68
Lokalizacja przerzutów, %	Przerzuty trzewne	56	56
	Płuca	29	33
	Wątroba	33	30
	Kości	76	77
Liczba przerzutów, %	1	32	29
	2	31	34
	≥3	36	37

BOLERO-2 (publikacje Beck 2014 [72], Piccart 2014 [77], Burris 2013 [74], Rugo 2013 [78], Yardley 2013 [79], Baselga 2012* [73], Bauliy 2010* [71])			
Czas wolny od objawów choroby [#] , mediana (zakres) [m-ce]		58 (1; 340)	57 (5; 316)
Czas wolny od objawów choroby [#] , %	<12 miesięcy	2	4
	12-24 miesięcy	5	6
	>24 miesięcy	56	54
Brak terapii adjuwantowej w przeszłości, %		31	31
Wcześniejsze stosowanie letrozolu lub anastrozolu, %		100	100
Zastosowanie letrozolu lub anastrozolu w ramach ostatniego leczenia, %		74	75
Odpowiedź na wcześniejszą terapię hormonalną, %		84	84
Ostatnio stosowana terapia, %	Terapia adjuwantowa	21	16
	Terapia zaawansowanego raka piersi	79	84
Wcześniejsza terapia antyestrogenowa (inna niż NSAI) ^{1,2} , %	Ogółem	57	59
	Tamoksyfen	47	49
	Fulwestrant	17	16
Wcześniejsza chemioterapia, %	Tylko terapia (neo)adjuwantowa	44	40
	Terapia zaawansowanego raka piersi (z lub bez terapią (neo)adjuwantową)	26	26
Liczba wcześniejszych terapii ^{##} , %	1	16	18
	2	30	30
	≥3	54	53
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: ewerolimus w dawce 10 mg/dobę p.o. w skojarzeniu z eksemestanem w dawce 25 mg/dobę p.o. do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo p.o. w skojarzeniu z eksemestanem w dawce 25 mg/dobę p.o. do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p><u>Zmiana dawkowania leków w przypadku wystąpienia działań niepożądanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dopuszczalna była 2-krotna redukcja dawki ewerolimusu – redukcja początkowa o 5 mg, następnie redukcja dawki o 5 mg co drugi dzień. 			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <p>Wyniki dla chorych w I linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy lokalnych oraz w ocenie niezależnego ośrodka centralnego (analiza dodatkowa); ⊗ jakość życia – czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD); ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Wyniki dla wszystkich chorych łącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS); ⊗ PFS; ⊗ TDD. <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p>			

BOLERO-2 (publikacje Beck 2014 [72], Piccart 2014 [77], Burris 2013 [74], Rugo 2013 [78], Yardley 2013 [79], Baselga 2012* [73], Bauliy 2010* [71])

® pozostałe wyniki dla wszystkich chorych łącznie oraz w co najmniej II linii leczenia.

*publikacja *Baselga 2012* jest główną publikacją do badania *BOLERO-2*, na podstawie której opisano metodykę badania oraz charakterystykę chorych, publikację *Bauliy 2010* włączono celem uzupełnienia kryteriów włączenia i wykluczenia chorych oraz metod zaślepienia wykorzystywanych w badaniu

**dane dotyczące ekspresji receptora HER2 zostały utracone dla 2 chorych

***letrozol oraz anastrozol nie musiały stanowić ostatniej stosowanej terapii przed randomizacją. Ponadto dozwolone było wcześniejsze stosowanie hormonoterapii tj. tamoksyfen lub fulwestrant. Oporność na leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy mogła zostać stwierdzona w dowolnym okresie czasu przed randomizacją. Chore mogły również otrzymywać nieograniczoną liczbę linii leczenia hormonalnego zarówno przed jak i po stwierdzeniu oporności na NSAI. Stopień nasilenia wszystkich raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem wcześniejszego leczenia określany przed randomizacją, nie mógł być wyższy niż 1 (z wyjątkiem występowania łysienia) ^choroba mierzalna – chore z co najmniej jedną zmianą patologiczną; u pozostałych chorych zaobserwowano co najmniej jedną zmianę lityczną w kościach

^^przerzuty trzewne obejmowały: płuca, wątrobę, wysięk opłucnowy, otrzewną i wodobrzusze

^^na podstawie danych demograficznych przedstawionych w publikacji *Baselga 2012*, w przypadku większości danych, niemożliwe było przeliczenie odsetka chorych na liczbę n chorych na podstawie podanego N, dlatego wszystkie dane dychotomiczne podano w %

¹chore nie otrzymywały leczenia fulwestrantem, zgodnie z jego wskazaniem leczenia przerzutowego raka piersi

²stosowana w skojarzeniu z niesteroidowymi inhibitorami aromatazy – w ramach terapii (neo)adjuwantowej

³zawiera wszystkie wcześniejsze schematy leczenia

#czas wolny od objawów choroby definiowany jako czas od rozpoznania raka piersi do pierwszego rzutu u chorych, którzy otrzymali terapię adjuwantową (308 chorych w grupie badanej oraz 153 chorych w grupie kontrolnej)

##wszystkie wcześniejsze terapie włączając terapię adjuwantową oraz terapię zaawansowanego raka piersi

Źródło: opracowanie własne

BRAWO (publikacja Jackisch 2014 [76])		
METODYKA		
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (w badaniu uczestniczyli chorzy niezależnie od linii leczenia, ze względu na cel niniejszej analizy, przedstawiono dane jedynie dla chorych leczonych w I linii)</p> <p>Przydział chorych do grupy: chorzy włączani do badania od października 2012 roku do grudnia 2015 roku (opublikowane wyniki w abstrakcie konferencyjnym dotyczą pierwszych 500 chorych (ze 191 ośrodków) włączonych w czasie 12 miesięcy przed datą odcięcia (8 lipca 2014 roku);</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ****; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: **;</p> <p>Skala NICE: 6/8 (brak przedstawienia jasnej definicji punktów końcowych oraz brak informacji czy chorzy włączani byli kolejno do badania);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w badaniu utracono 409 (81,8%) z 500 chorych, w tym 335 (67,0%) chorych z powodu przerwania terapii, 38 (7,6%) chorych w wyniku zgonu, 17 (3,4%) w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu, 14 (2,8%) chorych z powodu utraty z badania oraz 5 (1,0%) chorych z powodu braku danych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals;</p> <p>Liczba ośrodków: 400 (Niemcy);</p> <p>Okres obserwacji: okres obserwacji wynosił 12 miesięcy;</p> <p>Analiza statystyczna: b/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kobiety po menopauzie; ⊗ zaawansowany rak piersi z obecnymi receptorami hormonalnymi, u których nie stwierdzono nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 (HER2-); ⊗ brak objawowych przerzutów do narządów wewnętrznych; ⊗ oporność na leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy; ⊗ stosowanie leczenia ewerolimusem skojarzonym z eksemestanem zgodnie z praktyką kliniczną oraz z ChPL; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 		
Dane demograficzne[#]		
Parametr	Grupa badana (EVE+EXE)	
Liczba chorych	500	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	66,0 (20,0; 93,0)	
Masa ciała, mediana [kg]	70,0	
Wzrost, mediana [cm]	165	
Wskaźnik masy ciała, mediana [kg/m ²]	25,9	
Stan sprawności wg skali ECOG, n (%)	0	183 (36,6)
	1	194 (38,8)
	2	39 (7,8)
	3	3 (0,6)

BRAWO (publikacja Jackisch 2014 [76])			
	4	1 (0,2)	
	Brak danych	80 (16,0)	
Status receptora ER, n (%) [^]	Dodatni	489 (97,8)	
	Ujemny	7 (1,4)	
	Nieznany	0 (0,0)	
	Brak danych	4 (0,8)	
Status receptora PgR, n (%) [^]	Dodatni	383 (76,6)	
	Ujemny	107 (21,4)	
	Nieznany	6 (1,2)	
	Brak danych	4 (0,8)	
Status receptorów hormonalnych, n (%) [^]	ER+/PgR+	376 (75,2)	
	ER+/PgR-	107 (21,4)	
	ER-/PgR+	7 (1,4)	
	Nieznany > 1	6 (1,2)	
	Brak danych	4 (0,8)	
Lokalizacja przerzutów wg układów narządów, n (%) ^{^^}	Przerzuty narządowe (płuca, wątroba, centralny system nerwowy)	Ogółem	266 (53,2)
		Narządy wewnętrzne oraz kości	195 (39,0)
		Narządy wewnętrzne bez kości	71 (14,2)
	Tylko kości		130 (26,0)
	Kości i inne lokalizacje		250 (50,0)
	Tylko inne lokalizacje		110 (22,0)
Lokalizacja przerzutów, n (%) ^{^^^}	Wątroba	175 (35,0)	
	Narządy limfatyczne	133 (26,6)	
	Płuca	136 (27,2)	
	Kości	380 (76,0)	
	Centralny system nerwowy	12 (2,4)	
	Skóra	23 (4,6)	
	Inna lokalizacja	76 (15,2)	
	Brak przerzutów	5 (1,0)	
Wartość indeksu proliferacyjnego Ki-67, n (%) ¹	<10%	31 (6,2)	
	10-14%	40 (8,0)	
	15-20%	47 (9,4)	
	>20%	71 (14,2)	
	Nieznana	209 (41,8)	
	Brak danych	102 (20,4)	
Czas od pierwszego rozpoznania choroby, mediana [lata]		7,2	

BRAWO (publikacja Jackisch 2014 [76])		
Występowanie przerzutów w momencie rozpoznania, n (%)		104 (20,8)
Czas od pierwszego rozpoznania nawrotu choroby/przerzutów, mediana [lata]		2,7
Dawka EVE w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	10 mg	n/o (86,7)
	5 mg	n/o (13,3)
Linia leczenia w której stosowana jest badana interwencja EVE+EXE, n (%) ^{2,3}	I linia	131 (26,2)
	II linia	144 (28,8)
	III linia	94 (18,8)
	IV linia	64 (12,8)
	V linia lub kolejna	67 (13,4)
Wcześniejsze stosowanie EXE w ramach terapii przeciwnowotworowej, n (%)		93 (18,6)
EXE jako ostatnio stosowana terapia przed rozpoczęciem badania, n (%)		30 (6,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ewerolimus p.o. w skojarzeniu z eksemestanem p.o.</p> <p>Względna intensywność dawki leku dla ewerolimusu wynosiła 88,1% dla wszystkich chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 93,5% dla 431 chorych, którzy rozpoczęli przyjmowanie EVE w dawce 10 mg; ⊗ 50,0% dla 66 chorych, którzy rozpoczęli przyjmowanie EVE w dawce 5 mg. <p>W trakcie pierwszych 12 miesięcy terapii, estymowana dawka EVE mieściła się w przedziale 80-100% zaplanowanej dawki leku u > 90% chorych.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie – wyniki dla chorych w I linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS). <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie – wyniki dla wszystkich chorych łącznie oraz dla chorych w co najmniej II linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ PFS; ⊗ obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); ⊗ profil bezpieczeństwa. 		

dane demograficzne przedstawione dla wszystkich chorych włączonych do oceny skuteczności

^ status receptorów hormonalnych analizowano na podstawie materiału pobranego z nowotworu pierwotnego u 61,1% chorych oraz w przypadku materiału pobranego z przerzutu u 36,9% chorych

^^ poszczególne kategorie nie wykluczały się wzajemnie, dlatego suma dla wszystkich kategorii wynosiła więcej niż 100%

^^^ u chorych przerzuty mogły występować w więcej niż jednym miejscu, dlatego suma dla wszystkich lokalizacji wynosiła więcej niż 100%

¹ wartość indeksu proliferacyjnego Ki-67 analizowano na podstawie materiału pobranego z nowotworu pierwotnego u 66,1% chorych oraz w przypadku materiału pobranego z przerzutu u 33,9% chorych

² 445 (89,0%) chorych zmieniło terapię na EVE+EXE w wyniku progresji choroby podczas stosowania wcześniejszej terapii, w tym u chorych w I/II linii leczenia najczęściej stosowaną wcześniejszą terapią były: letrozol lub anastrozol, natomiast u chorych w III lub dalszej linii leczenia: fulwestrant lub chemioterapia

³ stosowanie leczenia przeciwnowotworowego w ramach terapii paliatywnej trwające <90 dni nie było kwalifikowane jako kolejna linia leczenia jeżeli jej przerwanie nie było spowodowane progresją choroby

Źródło: opracowanie własne

11.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 31.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bachelot 2014</i> [80]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizy przedstawione w przeglądzie systematycznym nie zostały podzielone na linie leczenia.
<i>Chavez-MacGregor 2012</i> [81]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny połączony z opinią eksperta.
<i>Chia 2015</i> [82]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki analizy przedstawione w przeglądzie systematycznym nie zostały podzielone na linie leczenia.
<i>Dhillon 2013</i> [83]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizy przedstawione w przeglądzie systematycznym nie zostały podzielone na linie leczenia.
<i>Dorris 2014</i> [84]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizy przedstawione w przeglądzie systematycznym nie zostały podzielone na linie leczenia.
<i>HTA 2011</i> [85]	Niewłaściwa metodyka	Opis technologii, nie przedstawiono rezultatów wykowanej analizy.
<i>Iacovelli 2012</i> [86]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizy przedstawione w przeglądzie systematycznym nie zostały podzielone na linie leczenia.
<i>Jeitler HTA 2012</i> [87]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizy przedstawione w przeglądzie systematycznym nie zostały podzielone na linie leczenia.
<i>Paplomata 2013</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny – nie przedstawiono kryteriów dotyczących selekcji badań ani strategii.
<i>Qi 2013</i> [89]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizy przedstawione w przeglądzie systematycznym nie zostały podzielone na linie leczenia.
<i>Qiao 2014</i> [90]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizy przedstawione w przeglądzie systematycznym nie zostały podzielone na linie leczenia.
<i>Schiavon 2010</i> [91]	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu systematycznego nie zostały włączone badania oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo leczenia EVE+EXE.
<i>Sendur 2014</i> [92]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizy przedstawione w przeglądzie systematycznym nie zostały podzielone na linie leczenia.
<i>Villarreal-Garza 2012</i> [93]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizy przedstawione w przeglądzie systematycznym nie zostały podzielone na linie leczenia.
<i>Yip 2009</i> [94]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizy przedstawione w przeglądzie systematycznym nie zostały podzielone na linie leczenia.
<i>Zagouro 2012</i> [95]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizy przedstawione w przeglądzie systematycznym nie zostały podzielone na linie leczenia.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 32.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Beaver 2012</i> [96]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące wyników przedstawionych w badaniu <i>BOLERO-2</i> .
<i>Burriss 2013</i> [97]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizowane w publikacji nie zostały podzielone na linie leczenia (brak wyników dla chorych leczonych w I linii).
<i>Campone 2013a</i> [98]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizowane w publikacji nie zostały podzielone na linie leczenia (brak wyników dla chorych leczonych w I linii).
<i>Campone 2013b</i> [99]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizowane w publikacji nie zostały podzielone na linie leczenia (brak wyników dla chorych leczonych w I linii).
<i>Chen 2015</i> [100]	Niewłaściwa interwencja	Chorym w badaniu podawano ewerolimus w skojarzeniu z fulwestrantem.
<i>Diaby 2014</i> [101]	Niewłaściwa populacja	Analiza PFS skorygowanego o jakość życia bez podziału na linie leczenia.
<i>Gnant 2013</i> [102]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizowane w publikacji nie zostały podzielone na linie leczenia (brak wyników dla chorych leczonych w I linii).
<i>Hadoux 2012</i> [103]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne porównujące badanie <i>BOLERO-2</i> i badanie <i>CLEOPATRA</i> .
<i>Lueftner 2014</i> [104]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizowane w publikacji nie zostały podzielone na linie leczenia (brak wyników dla chorych leczonych w I linii).
<i>Nicolatou-Galitis 2013</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	W grupie badanej oraz kontrolnej brało udział odpowiednio 7 oraz 8 chorych.
<i>Noguchi 2013</i> [106]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizowane w publikacji nie zostały podzielone na linie leczenia (brak wyników dla chorych leczonych w I linii).
<i>Piccart 2014</i> [107]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizowane w publikacji nie zostały podzielone na linie leczenia (brak wyników dla chorych leczonych w I linii).
<i>Pritchard 2013</i> [108]	Niewłaściwa populacja	Wyniki analizowane w publikacji nie zostały podzielone na linie leczenia (brak wyników dla chorych leczonych w I linii).
<i>Rugo 2014</i> [109]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja nie zawiera dodatkowych wyników dla chorych w I linii leczenia ponad wyniki opublikowane w publikacji <i>Beck 2014</i> .
<i>Xia 2015</i> [110]	Niewłaściwa interwencja	W publikacji nie podano informacji jaki lek, w jakiej dawce stosowali chorzy w skojarzeniu z ewerolimusem oraz jakie leki i w jakich dawkach stosowane były w grupie kontrolnej jako terapia hormonalna. Ponadto, nie odnaleziono informacji o braku obecności objawowych przerzutów do narządów miękkich u chorych.
<i>Yardley 2013</i> [79]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja nie zawiera dodatkowych wyników dla chorych w I linii leczenia ponad wyniki opublikowane w publikacji <i>Beck 2014</i> .

Źródło: opracowanie własne

Tabela 33.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Chernozemsky 2007</i> [112]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>EORTC</i> . Brak informacji dotyczącej występowania ekspresji HER2. Brak informacji dotyczącej uprzedniego stosowania letrozolu i/lub anastrozolu przez chorych. U 14% chorych wynik w skali ECOG wynosił 2 (w badaniu <i>BOLERO-2</i> w populacji docelowej chorzy z wynikiem ECOG=2 stanowili 0% w grupie badanej oraz 3% w grupie kontrolnej)
<i>Chia 2008</i> [113]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>EFECT</i> . Brak informacji dotyczącej występowania ekspresji HER2. Brak wyodrębnionych wyników dla podgrupy chorych w I linii leczenia. W badaniu podawano fulwestrant w niższych dawkach (250 mg), w porównaniu z zalecanym dawkowaniem podanym w ChPL (500 mg).
<i>Dirix 2001</i> [114]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>EORTC</i> . Brak informacji dotyczącej występowania ekspresji HER2. Brak informacji dotyczącej uprzedniego stosowania letrozolu i/lub anastrozolu przez chorych. Odnaleziono jedynie informacje, iż w ramach wcześniej stosowanej hormonoterapii dozwolone było stosowanie tamoksyfenu. Ponadto chorzy mogli być wcześniej poddani maksymalnie jednej chemioterapii w ramach leczenia raka w stadium zaawansowanym.
<i>Johnston 2012</i> [115]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>SoFEA</i> . Wyniki analizowane w publikacji nie zostały podzielone na linie leczenia (brak wyników dla chorych leczonych w I linii). W badaniu podawano fulwestrant w niższych dawkach (250 mg), w porównaniu z zalecanym dawkowaniem podanym w ChPL (500 mg).
<i>Johnston 2013</i> [116]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>SoFEA</i> . Wyniki analizowane w publikacji nie zostały podzielone na linie leczenia (brak wyników dla chorych leczonych w I linii). W badaniu podawano fulwestrant w niższych dawkach (250 mg), w porównaniu z zalecanym dawkowaniem podanym w ChPL (500 mg).
<i>Maung 2001</i> [117]	Niewłaściwa metodyka	Przedstawienie wyników z dwóch abstraktów konferencyjnych dotyczących badania <i>EORTC 10951</i> . Brak informacji dotyczącej występowania ekspresji HER2.
<i>Mauriac 2009</i> [118]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>EFECT</i> . Brak informacji dotyczącej występowania ekspresji HER2. Brak wyodrębnionych wyników dla podgrupy chorych w I linii leczenia. W badaniu podawano fulwestrant w niższych dawkach (250 mg), w porównaniu z zalecanym dawkowaniem podanym w ChPL (500 mg).
<i>Paridaens 2000</i> [119]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>EORTC</i> . Brak informacji dotyczącej występowania ekspresji HER2. Brak informacji dotyczącej uprzedniego stosowania letrozolu i/lub anastrozolu przez chorych. Odnaleziono jedynie informacje, iż w ramach wcześniej stosowanej hormonoterapii (terapia adjuwantowa) 13% chorych stosowało tamoksyfen. Ponadto chorzy mogli być wcześniej poddani maksymalnie jednej chemioterapii w ramach leczenia raka w stadium zaawansowanym.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Paridaens 2003</i> [120]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>EORTC</i> . Brak informacji dotyczącej występowania ekspresji HER2. Brak informacji dotyczącej poprzedniego stosowania letrozolu i/lub anastrozolu przez chorych. Odnaleziono jedynie informacje, iż w ramach wcześniej stosowanej hormonoterapii dozwolone było stosowanie tamoksyfenu. Ponadto 3% chorych w grupie EXE oraz 7% chorych w grupie tamoksyfenu było poddanych chemioterapii w ramach leczenia raka w stadium zaawansowanym.
<i>Paridaens 2004</i> [121]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>EORTC</i> . Brak informacji dotyczącej występowania ekspresji HER2. Brak informacji dotyczącej poprzedniego stosowania letrozolu i/lub anastrozolu przez chorych. Odnaleziono jedynie informacje, iż w ramach wcześniej stosowanej hormonoterapii dozwolone było stosowanie tamoksyfenu. Ponadto 8% chorych w grupie EXE oraz 7% chorych w grupie tamoksyfenu było poddanych chemioterapii w ramach leczenia raka w stadium zaawansowanym.
<i>Paridaens 2008</i> [122]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>EORTC</i> . Brak informacji dotyczącej występowania ekspresji HER2. Brak informacji dotyczącej poprzedniego stosowania letrozolu i/lub anastrozolu przez chorych. Odnaleziono jedynie informacje, iż w ramach wcześniej stosowanej hormonoterapii dozwolone było stosowanie tamoksyfenu. Ponadto 4,3% chorych było poddanych chemioterapii w ramach leczenia raka w stadium zaawansowanym.
<i>Ranganathan 2007</i> [123]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania <i>EFECT</i> . Brak informacji dotyczącej występowania ekspresji HER2. Brak wyodrębnionych wyników dla podgrupy chorych w I linii leczenia. W badaniu podawano fulwestrant w niższych dawkach (250 mg), w porównaniu z zalecanym dawkowaniem podanym w ChPL (500 mg).

Zródło: opracowanie własne

11.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 34.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 35.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 36.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 37.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach “Dobór próby” i “Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- z tej samej co narażona kohorta *
- z innego środowiska (z innej populacji)
- nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- ustrukturyzowany wywiad *
- raportowane przez chorego w formie pisemnej
- nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- tak *
- nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem *
- b) odwołanie do dokumentacji *
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
- b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *
- c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
- d) nie określono

Tabela 38.

Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 39.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

12. Spis tabel

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raków piersi (według WHO)	20
Tabela 2. Definicja biologicznych podtypów raka piersi na podstawie badań immunohistochemicznych (wg zaleceń ustalonych na konferencji St. Gallen w 2013 r.).....	24
Tabela 3. Zachorowalność i umieralność na raka piersi w populacji kobiet w 2012 r. w Polsce	26
Tabela 4. Odsetek chorych z nawrotem w trakcie terapii uzupełniającej.....	28
Tabela 5. Podział raka piersi ze względu na obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych.....	31
Tabela 6. Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), okolicznych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą zlokalizować się przerzuty (M) w raku piersi.....	35
Tabela 7. Stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi według klasyfikacji pTNM.....	36
Tabela 8. Skala sprawności ECOG	38
Tabela 9. Skala sprawności Karnofsky'ego	38
Tabela 10. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych.....	44
Tabela 11. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji finansowych	49
Tabela 12. Podsumowanie polskich rekomendacji finansowych	55
Tabela 13. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Afinitor®	59
Tabela 14. Szczegóły dotyczące finansowania eksemestanu, fulwestrantu oraz tamoksyfenu ze środków publicznych w Polsce	68
Tabela 15. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	87

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do analizy	90
Tabela 17. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>BOLERO-2</i> (publikacje <i>Beck 2014, Piccart 2014, Burris 2013, Yardley 2013</i> oraz <i>Rugo 2013</i>), <i>BRAWO</i> (publikacja <i>Jackisch 2014</i>)	95
Tabela 18. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania <i>BOLERO-2</i> (publikacje <i>Beck 2014</i> oraz <i>Yardley 2013</i>)	98
Tabela 19. Czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD) na podstawie badania <i>BOLERO-2</i> (publikacje <i>Beck 2014</i> oraz <i>Burris 2013</i>).....	100
Tabela 20. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>BOLERO-2</i> (publikacja <i>Piccart 2014</i>).....	101
Tabela 21. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania <i>BRAWO</i>	101
Tabela 22. Podsumowanie skuteczności dla porównania EVE+EXE względem PLC+EXE na podstawie badania <i>BOLERO-2</i> (publikacje <i>Beck 2014, Piccart 2014, Burris 2013</i> oraz <i>Yardley 2013</i>).....	104
Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia na podstawie badania <i>BOLERO-2</i> (publikacja <i>Beck 2014</i> oraz <i>Rugo 2013</i>)	109
Tabela 24. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu w monoterapii na podstawie badania <i>BOLERO-2</i> (publikacja <i>Beck 2014</i> oraz <i>Rugo 2013</i>)*	115
Tabela 25. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem Afinitor®	127
Tabela 26 Trwające badanie kliniczne dla ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w populacji docelowej.....	170
Tabela 27. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	174

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	177
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	178
Tabela 30. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	179
Tabela 31. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	189
Tabela 32. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	190
Tabela 33. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap.....	191
Tabela 34. Kryteria Cook.....	193
Tabela 35. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	193
Tabela 36. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	193
Tabela 37. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych	194
Tabela 38. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	195
Tabela 39. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	196

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap	73
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap	79
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap	83

14. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
 2. American Cancer Society, *Rak Piersi: Informacje i wskazówki dla chorych*, wersja IV, wrzesień 2002, https://www.hanys.org/quality/clinical_operational_initiatives/bcdp/translations/treatment_guidelines/Breast-Cancer-Guidelines-Polish.pdf (data dostępu: 12.01.2015 r.)
 3. ATAC trial group, *Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial*, *Lancet Oncol* 2008, 9: 45-53
 4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor®, tabletki doustne 2,5 mg, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf (data dostępu 19.05.2015 r.)
 5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ansyn®, tabletki powlekane, <http://leki.urpl.gov.pl/files/Ansyn.pdf> (data dostępu 19.05.2015 r.)
 6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Faslodex®, ampułkostrzykawka 250 mg, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000540/WC500021174.pdf (data dostępu 10.02.2015 r.)
 7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nolvadex D®, tabletki powlekane 20 mg, http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/nolvadexD_spc.pdf (data dostępu 10.02.2015 r.)
 8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Symex®, tabletki powlekane 25 mg, <http://www.symphar.com/products/symex/CHpL%20Symex.pdf> (data dostępu: 19.01.2015 r.)
 9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Symletrol®, tabletki powlekane http://leki.urpl.gov.pl/files/19_Symletrol.pdf (data dostępu 19.05.2015 r.)
 10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010 r.)
 11. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5): 376-80
 12. Dane od Zamawiającego, Ankieta uzupełniająca
-

13. Dębska S., Potemski P., *Leczenie hormonalne chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2*, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010, 6(6): 301-310
14. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/PL/index.html> (data dostępu: 19.01.2015 r.)
15. Falco M., *Indeks proliferacyjny – wartość prognostyczna w rakach przewodowych sutka u kobiet*, Roczniki Podmorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie 2009, 55(1): 22-30
16. Food and Drug Administration, *Guidance for Industry Clinical Trail Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics*, May 2007, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (data dostępu: 16.01.2015 r.)
17. Food and Drug Administration, *Prescribing information. AFINITOR® (everolimus) tablets for oral administration, AFINITOR® (everolimus tablets for oral suspension)*. 2013, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022334lbl.pdf. (data dostępu: 02.01.2015 r.)
18. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
19. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 19.01.2015 r.)
20. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
21. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in., *Rak piersi, praktyczny przewodnik dla lekarzy*, Wydawnictwo Via Mecica, Gdańsk 2014
22. Jaśkiewicz J., Pieńkowski T., *Rak piersi – rozpoznawanie, leczenie, profilaktyka*, [http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/article/download/2014%3B4\(9\)%3A19-29/pdf](http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/article/download/2014%3B4(9)%3A19-29/pdf). (data dostępu: 12.01.2015 r.)
23. Kornafel J., Ekiert M., Gisterek I. i in., *Rak piersi*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011
24. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii*. <http://85.128.14.124/krn/> (data dostępu: 21.01.2015 r.)

-
25. Krzyżak M., Maślach D., Juczevska M. i in., *Stopień zaawansowania raka piersi wśród kobiet w województwie podlaskim w latach 2001-2002 – badania populacyjne* Probl. Hig. Epidemiol. 2010, 91(1): 83-86
 26. Meder J., Dwilewicz-Trojaczek J., Gawrychowski K. i in. *Aktualne zasady postępowania dignostyczno-terapeutycznego w onkologii*, Wydawnictwo Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011
 27. Niwińska A., *Przerzuty raka piersi do mózgu – nowe podejście terapeutyczne*, Journal of Oncology 2009, 59: 464-470
 28. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.
 29. Piekarski J., *Receptory estrogenowe i progesteronowe w raku piersi - współczesny stan wiedzy*, Współczesna Onkologia 2005, 9(9): 371–379
 30. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 19.01.2015)
 31. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu 19.01.2015)
 32. Rakha E., Pinder S., Bartlett J. I in., *Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer*, J Clin Pathol 2015, 68: 93-99
 33. RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, <http://www.recist.com/recist-comparative/01.html> (data dostępu: 19.01.2015 r.)
 34. Reynoso-Noveron N., Mohar-Betancourt A., *Breast Cancer: Epidemiological Panorama and Opportunities for Prevention*, Inflammatory Breast Cancer 2013, 15: 15-27
 35. 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
-

-
36. Saad E. D., Research D., Paulo S. i in., *Overall Survival: Patient Outcome, Therapeutic Objective, Clinical Trial End Point, or Public Health Measure?*, Journal of Clinical Oncology 2012, 30(15): 1750-1754
 37. Sapieryński R., *Rokowanie u pacjentów onkologicznych. Badania mikroskopowe*, Życie Weterynaryjne 2009, (84(9): 723-727
 38. Sharma P., Sail K., Delea T., i in. *Treatment patterns in HER2+/HR+ postmenopausal women with metastatic breast cancer initiating first-line treatment in a community oncology setting in the US*; Commun Oncol 2013, 10: 74-81
 39. Shaw A, Kim D, Nakagawa K et al. *Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer*. N Engl J Med 2013; 368: 2385-2394
 40. Smaga A., Mikułowska M., Komorowska A., Falkiewicz B., *Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja*, http://www.sequence.pl/fileadmin/Sequence_Raport_Rak_piersi_w_Polsce_leczenie_to_inwestycja.pdf. (data dostępu 12.01.2015 r.)
 41. Soransen J. B., Klee M., Palshof T., Hansen H. H., *performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study*, Br. J. Cancer 1993, 67: 773-775
 42. Stec M., Stec M., Studzińska N., *Menopauza a problemy seksualne kobiet*, European Journal of Medical Technologies 2014, 1(2): 54-59
 43. Szacikowska E., Kozłowski W., *Rola receptorów HERi heregulin w powstawaniu przerzutów raka piersi*, Współczesna Onkologia 2002, 6(5): 312–321
 44. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 2138, 2157-2161
 45. Ślubowski T., Ślubowska M., *Biomarkery w raku piersi Część I: receptory, czynniki wzrostu, geny i onkogeny*, Współczesna Onkologia 2007, 11(4): 167–174
 46. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
 47. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 20.01.2015 r.)
 48. Yates J. W., Chalmer B., McKengeny F. P. *Evaluation of Patients with Advanced Cancer Using the Karnofsky Performance Status*, Cancer 1980, 45: 2220-2224
-

-
49. Zhuang S. H., Liang Xiu L., Yusri A. Elsaye Y.A., Overall Survival: *A Gold Standard in Search of a Surrogate The Value of Progression-Free Survival and Time to Progression as End Points of Drug Efficacy*, The Cancer Journal 2009, 15(5): 395-400

Wytyczne i rekomendacje

50. Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO), *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Endocrine and "Targeted" Therapy in Metastatic Breast Cancer*, 2014, <http://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2014/> (data dostępu: 15.01.2015 r.)
51. Biganzoli L., Wildiers H., Oakman C. i in., *Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)*; Lancet Oncol 2012, 13: e148-160
52. Cardoso F., Costa A., Norton L. i in., *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*, Annals of Oncology 2014, 25(10): 1871-1888
53. Jassem J., Krzakowski M., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi*, Polska Unia Onkologii, Warszawa 2013 (aktualizacja 03.12.2014 r.)
54. Haute Autorité Santé, Commission de la Transparence, *Opinion, Afinitor® 5 mg, tablet, Afinitor® 1 mg, tablet*, 3 April 2013, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/afinitor_ct_12583.pdf (data dostępu: 15.01.2015 r.)
55. Haute Autorité Santé, Commission de la Transparence, *Opinion, Afinitor® 5 mg, tablet, Afinitor® 1 mg, tablet*, 18 December 2013, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/afinitor_en_ct13308_def.pdf (data dostępu: 15.01.2015 r.)
56. Hertfordshire Medicines Management Committee, *Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer*, February 2012, <http://hertsvalleysccg.nhs.uk/uploads/file/Pharmacy/Local%20Decisions/Fulvestrant%20for%20Breast%20Cancer%20-%20201202%28HMMC%29.pdf> (data dostępu: 15.01.2015 r.)
57. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2-negative hormone-receptorpositive breast cancer after endocrine therapy*, August 2013, NICE technology appraisal guidance 295,
-

<http://www.nice.org.uk/guidance/ta295/resources/guidance-everolimus-in-combination-with-exemestane-for-treating-advanced-her2negative-hormonereceptorpositive-breast-cancer-after-endocrine-therapy-pdf> (data dostępu: 15.01.2015 r.)

58. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer*, December 2011, NICE technology appraisal guidance 239, <http://www.nice.org.uk/guidance/ta239/resources/guidance-fulvestrant-for-the-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf> (data dostępu: 15.01.2015 r.)
59. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Advanced breast cancer (update): diagnosis and treatment*, July 2014, NICE clinical guideline 81, www.guidance.nice.org.uk/cg81 (data dostępu: 15.01.2015 r.)
60. NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer*, version 2.2015 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (data dostępu: 19.05.2015 r.)
61. Partridge A., Rumbpe R., Carey L. i in., *Chemotherapy and Targeted Therapy for Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative (or unknown) Advanced Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*, J Clin Oncol 2014, 32: 3307-3329, by American Society of Clinical Oncology
62. Pan-Canadian Oncology Drug Review, *pCODR expert review committee, final recommendation*, march 25 2013, <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-zytiga-mcrpc-fn-rec.pdf>. (data dostępu: 15.01.2015 r.)
63. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document, Everolimus, tablet, 5 mg and 10 mg, Afinitor®*, July 2013, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/everolimus-psd-07-2013.pdf> (data dostępu: 15.01.2015 r.)
64. *Rekomendacja Prezesa AOTM nr nr 84/2013 z dnia 22 czerwca 2013 roku, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor® (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych*
-

z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)
http://www.AOTM.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/105/REK/RP_84_2013_afinitor.pdf (data dostępu: 15.01.2015 r.)

65. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 145/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”
http://www.AOTM.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/241/REK/RP_145_2013_Anastrozol_MKP.pdf (data dostępu: 15.01.2015 r.)

66. Scottish Medicine Consortium, *Everolimus, 5 mg and 10 mg tablets (Afinitor®)*, SMC No. 872/13, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/everolimus_Afinitor_FINAL_June_2013_amended_03.07.13_for_website.pdf (data dostępu: 15.01.2015 r.)

67. Scottish Medicine Consortium, *Fulvestrant (Faslodex®)*, No. 114/04, 9 August 2004, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/fulvestrant_Faslodex_.pdf (data dostępu: 15.01.2015 r.)

68. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2013 z dnia 22 lipca 2013 w sprawie oceny leku *Afinitor® (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)*” http://www.AOTM.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/105/SRP/U_20_337_130722_stanowisko_130_Afinitor_rak_EAN_5909990711567.pdf (data dostępu: 15.01.2015 r.)

69. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2013 z dnia 22 lipca 2013 w sprawie oceny leku *Afinitor® (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598 we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu*

niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)” http://www.AOTM.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/105/SRP/U_20_338_130722_stanowisko_131_Afinitor_rak_EAN_5909990711598.pdf (data dostępu: 15.01.2015 r.)

70. *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 221/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”* http://www.AOTM.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/241/SRP/U_31_491_131021_stanowisko_221_anastrozol.pdf (data dostępu: 15.01.2015 r.)

Badania włączone do analizy:

71. Baully H., Vittori L., Massacesi C i in., *A randomized double-blind, placebo-controlled study of Everolimus in combination with Exemestane in the treatment of postmenopausal women with estrogen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer who are refractory to Letrozole or Anastrozole*, Clinical Trial Protocol CRAD001Y2301, http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1109653/suppl_file/nejmoa1109653_protocol.pdf (data dostępu 07.01.2015 r.)
72. Beck J. T., Hortobagyi G., Campone M. i in., *Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR⁺, HER2⁻ advanced breast cancer in BOLERO-2*, *Breast Cancer Res Treat* 2014, 143: 459-467
73. Beselga M., Campone M., Piccart M. i in., *Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer*, *N Engl Med* 2012, 366(6): 520-529
74. Burris H., Lebrun F., Rugo H. i in., *Health-Related Quality of Life of Patients With Advanced Breast Cancer Treated With Everolimus Plus Exemestane Versus Placebo Plus Exemestane in the Phase 3, Randomized, Controlled, BOLERO-2 Trial*, *Cancer* 2013, 119: 1908-1915
75. EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): *Minutes of the meeting on 9-12 February 2015*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/03/WC500184892.pdf (data dostępu: 19.05.2015 r.)
76. Jackisch C., Grischke E-M, Schneeweiss A. i in., *Subgroup analysis of efficacy in routine treatment – result of the 2nd interim analysis of BRAWO, the non-interventional trial „Breast cancer treatment with everolimus and exemestane for HR+ woman”*, San Antonio Breast
-

Cancer Symposium (SABCS), December 9-13, 2014, San Antonio, Texas, USA. Poster P5-19-12

77. Piccart M., Hortobagyi G., Campone M. i in., *Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2*, *Annals of Oncology* 2014, 25(12): 2357-2362
78. Rugo H. S., Campone M., Gnant M. i in., *BOLERO-2: Efficacy and safety of first-line everolimus plus exemestane in advanced breast cancer*, *Breast Cancer Symposium*, September 7-9, 2013, San Francisco, California, USA. *Journal of Clinical Oncology* 2013, 31 (26 SUPPL. 1)
79. Yardley D. A., Noguchi S., Pritchard K. I. i in., *Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis*, *Adv Ther.* 2013, 30(10):870-84

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

I etap

80. Bachelot T., McCool R., Duffy S. i in., *Comparative efficacy of everolimus plus exemestane versus fulvestrant for hormone-receptor-positive advanced breast cancer following progression/recurrence after endocrine therapy a network meta-analysis*, *Breast Cancer Res Treat.* 2014, 143(1): 125-33
 81. Chavez-MacGregor M., Gonzalez-Angulo A. M. *Everolimus in the treatment of hormone receptor-positive breast cancer*, *Expert Opin Investig Drugs.* 2012, 21(12): 1835-43
 82. Chia S., Gandhi S., Joy A. i in., *Novel agents and associated toxicities of inhibitors of the PI3k/Akt/mTOR pathway for the treatment of breast cancer*, *Current Oncology* 2015, 22 (1): 33-48
 83. Dhillon S. *Everolimus in combination with exemestane a review of its use in the treatment of patients with postmenopausal hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer*, *Drugs.* 2013, 73(5): 475-85
 84. Dorris J. R., Jones S. *Everolimus in Breast Cancer The Role of the Pharmacist*, *Annals of Pharmacotherapy* 2014, 48(9): 1194-1201
 85. HTA-32011001060, *Everolimus (Afinitor®) in combination with exemestane for oestrogen receptor-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer*, *Health Technology Assessment Database* 2011, 4
-

-
86. Iacovelli R., Palazzo A., Mezi S. i in., *Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials*, Acta Oncol. 2012, 51(7): 873-9
87. Jeitler K., Semlitsch T., Nachtnebel A., Minckwitz G., *Everolimus (Afinitor® or Votubia®) in combination with exemestane in postmenopausal women with oestrogen receptor positive, HER2- negative locally advanced or metastatic breast cancer who are refractory to letrozole or anastrozole*, Health Technology Assessment Database 2012, 4
88. Paplomata E., Zelnak A., O'Regan R., *Everolimus side effect profile and management of toxicities in breast cancer*, Breast Cancer Res Treat. 2013, 140(3): 453-62
89. Qi W.-X. Huang Y.-J. Yao Y. i in., *Incidence and Risk of Treatment-Related Mortality with mTOR Inhibitors Everolimus and Temsirolimus in Cancer Patients A Meta-Analysis*, PLoS ONE 2013, 8(6): e65166
90. Qiao L., Liang Y., Mira R. R. i in., *Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors and combined chemotherapy in breast cancer a meta-analysis of randomized controlled trials*, Int J Clin Exp Med. 2014, 7(10): 3333-43
91. Schiavon G., Tonini G., *Hormone-biological therapy in breast cancer Preclinical evidence, clinical studies and future directions*, Current Cancer Drug Targets 2010, 10(1): 3-18
92. Sendur M. A., Zengin N., Aksoy S., Altundag K., *Everolimus a new hope for patients with breast cancer*, Curr Med Res Opin. 2014, 30(1): 75-87
93. Villarreal-Garza C., Cortes J., Andre F., Verma S., *mTOR inhibitors in the management of hormone receptor-positive breast cancer the latest evidence and future directions*, Ann Oncol. 2012 Oct;23(10): 2526-35.
94. Yip A.Y.-S. Ong E.Y.-Y. Chow L.W.-C. *Novel therapeutic strategy for breast cancer Mammalian target of rapamycin inhibition*, Expert Opinion on Drug Discovery 2009, 4(4): 457-466
95. Zagouri F., Sergentanis T. N., Chrysikos D. i in., *mTOR inhibitors in breast cancer a systematic review*, Gynecol Oncol. 2012, 127(3): 662-72

II etap

96. Beaver J. A., Park B. H., *The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer*, Future Oncol. 2012, 8(6): 651-7
-

-
97. Burris H. A. 3rd, Lebrun F., Rugo H. S. i in., *Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial*, Cancer. 2013, 119(10): 1908-15
98. Campone M., Bachelot T., Gnant M. i in., *Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer: subgroup analysis from the BOLERO-2 study*, Eur J Cancer 2013, 49(12): 2621-32
99. Campone M., Beck J. T., Gnant M. i in., *Health-related quality of life and disease symptoms in postmenopausal women with HR(+), HER2(-) advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus exemestane monotherapy*, Curr Med Res Opin. 2013, 29(11): 1463-73
100. Chen A., Chen L., Al-Qaisi A., i in., *Everolimus-induced hematologic changes in patients with metastatic breast cancer*, Clinical Breast cancer 2015, 15 (1): 48-53
101. Diaby V., Adunlin G., Ali A. A., Tawk R., *Using quality-adjusted progression-free survival as an outcome measure to assess the benefits of cancer drugs in randomized-controlled trials: case of the BOLERO-2 trial*, Breast Cancer Res Treat. 2014, 146(3): 669-73
102. Gnant M., Baselga J., Rugo H. S. in., *Effect of everolimus on bone marker levels and progressive disease in bone in BOLERO-2*, J Natl Cancer Inst. 2013, 105(9): 654-63
103. Hadoux J., *Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive Advanced Breast Cancer the Breast Cancer Trials of Oral Everolimus-2 (BOLERO-2)*, Oncologie 2012, 14(5): 349-350
104. Lueftner D., Schuetz F., Grischke E-M., i in. *Breast cancer treatment with everolimus and exemestane for ER+ women: Results of the first interim analysis of the noninterventional trial BRAWO*, J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 578) 2014 ASCO Annual Meeting
105. Nicolatou-Galitis O., Nikolaidi A., Athanassiadis I. i in., *Oral ulcers in patients with advanced breast cancer receiving everolimus: a case series report on clinical presentation and management*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013, 116(2): e110-6
106. Noguchi S., Masuda N., Iwata H. i in., *Efficacy of everolimus with exemestane versus exemestane alone in Asian patients with HER2-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in BOLERO-2*, Breast Cancer. 2014, 21(6): 703-14
107. Piccart M., Hortobagyi G. N., Campone M. i in., *Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2*, Ann Oncol. 2014, 25(12): 2357-62
-

-
108. Pritchard K. I., Burris H. A. 3rd, Ito Y. i in., *Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2*, Clin Breast Cancer. 2013, 13(6): 421-432.e8
109. Rugo H. S., Pritchard K. I., Gnant M. i in., *Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2*, Ann Oncol. 2014, 25(4): 808-15
110. Xie J., Hao Y, Li N, i in., *Comparative effectiveness of everolimus-based therapy versus endocrine monotherapy among postmenopausal women with HR+/HER2- metastatic breast cancer: a retrospective chart review in community oncology practices in the US*, Curr Med Res Opin. 2015 May 13:1-9
111. Yardley D. A., Noguchi S., Pritchard K. I. i in., *Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis*, Adv Ther. 2013, 30(10):870-84

III Etap

112. Chernozemsky I, Kalinov K, Tzekov H i in., *Randomized phase III trial of exemestane or tamoxifen in first-line hormonal treatment of postmenopausal women with metastatic breast cancer*, Breast Cancer Res Treat., 2007:106:S119
113. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, i in., *Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT*, Journal of clinical oncology; 2008 26(10): 1664-70
114. Dirix L, Piccart MJ, Lohrisch C, *Efficacy of and tolerance to Exemestane (E) versus Tamoxifen (T) in 1st line hormone therapy (HT) of postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC breast group) phase II trial with Pharmacia and Upjohn*, Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 2001, 20 Pt 1: 29a
115. Johnston S. Kilburn L.S. Ellis P. Ca i in., *Fulvestrant alone or with concomitant anastrozole vs exemestane following progression on non-steroidal aromatase inhibitor-first results of the sofea trial (CRUKE/03/021 & CRUK/09/007) (ISRCTN44195747)*, European Journal of Cancer. Conference: European Breast Cancer Conference 2012, EBCC8 Vienna Austria. Conference Start: 20120321 Conference End: 20120324. Conference Publication: (var.pagings). 48 (pp S2), 2012. Date of Publication: March 2012.
-

-
116. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, i in., *Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial*, The Lancet. Oncology, 2013, 14(10): 989-98
 117. Maung K, *Randomized phase II trial comparing exemestane to tamoxifen for first-line hormonal therapy of postmenopausal patients with metastatic breast cancer*, Clinical breast cancer, 2001 2 (2): 110-2
 118. Mauriac L, Romieu G, Bines J, *Activity of fulvestrant versus exemestane in advanced breast cancer patients with or without visceral metastases: data from the EFECT trial*, Breast cancer research and treatment, 2009, 117(1): 69-75
 119. Paridaens R, Dirix L, Beex L, i in., *Promising results with exemestane in the first-line treatment of metastatic breast cancer: a randomized phase II EORTC trial with a tamoxifen control*, Clinical breast cancer, 2000, 1 Suppl 1(12): S19-21
 120. Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, i in., *Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer*, Annals of oncology, 2003, 14 (9): 1391-8
 121. Paridaens R, Therasse P, Dirix L, i in., *First line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer (MBC) with exemestane (E) or tamoxifen (T) in postmenopausal patients (pts) - A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group*, Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 2004, 12(3): 6
 122. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, i in., *Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group*, Journal of clinical oncology, 2008, 26 (30): 4883-90
 123. Ranganathan A, Moore Z, O'Shaughnessy JA., *Phase III trial comparing fulvestrant with exemestane in patients with advanced breast cancer in whom previous non-steroidal aromatase inhibitor therapy has failed*, Clin Breast Cancer 2007; 7(6):446-447
-