

Ibrance[®] (palbocycylib)

*w skojarzeniu z letrozolem
w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi
miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami,
bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej*

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2017

Wykonawca:

[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Spis treści

Spis treści

Streszczenie	7
Wykaz skrótów	14
1. Analiza kliniczna	16
1.1. Cel opracowania	17
1.2. Metodyka	17
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	17
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	23
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	23
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	23
1.2.5. Analiza statystyczna.....	24
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	27
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	34
1.5. Badania z randomizacją.....	37
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....	37
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	44
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	50
1.5.4. Definicje punktów końcowych	53
1.5.5. Skuteczność kliniczna	55
1.5.6. Bezpieczeństwo	66
1.6. Badania bez randomizacji.....	86
1.6.1. Opis metodyki włączonych badań.....	86
1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji	86
1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	88
1.6.4. Skuteczność kliniczna	89
1.6.5. Bezpieczeństwo	89
1.7. Porównanie pośrednie	91
1.7.1. Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim	91
1.7.2. Porównanie populacji badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim	97
1.7.3. Porównanie interwencji zastosowanej w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim	115

1.7.4.	Zakres przeprowadzonych analiz	116
1.7.5.	Wyniki porównania pośredniego	121
1.8.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.	143
1.9.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	146
1.10.	Badania w toku	148
1.11.	Wyniki	151
1.12.	Dyskusja	162
1.13.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy	167
1.14.	Wnioski końcowe	169
2.	Piśmiennictwo	170
3.	Załączniki	175
3.1.	Dodatkowe obliczenia różnicy ryzyka przeprowadzone w metaanalizach	176
3.1.1.	ORR	177
3.1.2.	CBR	178
3.1.3.	Przedwczesne zakończenie leczenia	178
3.1.4.	AEs ogółem	179
3.1.5.	Neutropenia	180
3.1.6.	Leukopenia	181
3.1.7.	Zmęczenie	182
3.1.8.	Niedokrwistość	183
3.1.9.	Nudności	184
3.1.10.	Ból stawów	185
3.1.11.	Łysienie	186
3.1.12.	Biegunka	187
3.1.13.	Uderzenia gorąca	188
3.1.14.	Trombocytopenia	189
3.1.15.	Zmniejszony apetyt	190
3.1.16.	Duszność	191
3.1.17.	Zapalenie nosa i gardła	192
3.1.18.	Ból pleców	193
3.1.19.	Ból głowy	194
3.1.20.	Wymioty	195
3.1.21.	Astenia	196

3.1.22.	Zaparcia	197
3.1.23.	Kaszel	198
3.1.24.	Zapalenie jamy ustnej.....	199
3.1.25.	Zakażenia górnych dróg oddechowych	200
3.1.26.	Zawroty głowy (dizziness).....	201
3.1.27.	Ból w kończynach	202
3.1.28.	AEs 3. stopnia ogółem	203
3.1.29.	Neutropenia 3. stopnia.....	204
3.1.30.	Leukopenia 3. stopnia	205
3.1.31.	Zmęczenie 3. stopnia.....	206
3.1.32.	Niedokrwistość 3. stopnia	207
3.1.33.	Nudności 3. stopnia	208
3.1.34.	Ból stawów 3. stopnia	209
3.1.35.	Biegunka 3. stopnia	210
3.1.36.	Trombocytopenia 3. stopnia	211
3.1.37.	Zmniejszony apetyt 3. stopnia.....	212
3.1.38.	Duszność 3. stopnia	213
3.1.39.	Ból pleców 3. stopnia	214
3.1.40.	Wymioty 3. stopnia	215
3.1.41.	Astenia 3. stopnia	216
3.1.42.	Ból brzucha 3. stopnia	217
3.1.43.	AEs 4. stopnia ogółem	218
3.1.44.	Neutropenia 4. stopnia.....	219
3.1.45.	Niedokrwistość 4. stopnia	220
3.1.46.	Zatorowość płucna 4. stopnia	221
3.1.47.	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia) 4. stopnia	222
3.2.	Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim	223
3.2.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	223
3.2.2.	Przeżycie całkowite.....	223
3.2.3.	Obiektywna odpowiedź na leczenie.....	224
3.2.4.	Korzyść kliniczna	225
3.2.5.	Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień.....	225
3.2.6.	Ból kości.....	226

3.2.7.	Ból pleców	226
3.2.8.	Nudności.....	226
3.2.9.	Ból stawów	227
3.2.10.	Duszność.....	227
3.2.11.	Kaszel.....	228
3.2.12.	Zmęczenie.....	228
3.2.13.	Uderzenia gorąca.....	228
3.2.14.	Zaparcia	229
3.2.15.	Zatorowość płucna	229
3.3.	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	231
3.3.1.	Skala Jadad	231
3.3.2.	Skala NICE.....	231
3.3.3.	Opis zmodyfikowanego kwestionariusza Brief Pain Inventory (Short Form; mBPI-sf)	232
3.4.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	233
3.5.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	234
3.6.	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	240
3.7.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów.....	241
3.8.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	243
3.9.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	246
3.9.1.	PALOMA-1	246
3.9.2.	PALOMA-2	251
3.9.3.	Tamura 2016.....	256
3.9.4.	Mouridsen 2001	257
3.9.5.	NAT (Nabholtz 2000)	260
3.9.6.	Iwata 2013	263
3.9.7.	GEICAM (Llombart-Cussac 2012).....	265
3.9.8.	EORTC 10951 (Paridaens 2008)	267
3.9.9.	Milla-Santos 2003.....	270
3.10.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	273
3.11.	Spis tabel	274
3.12.	Spis wykresów	278

Streszczenie

Cel

Celem opracowania była ocena efektywności klinicznej palbocycylibu w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej.

Rak piersi HER2-ujemny, ER-dodatni stanowi ok. 70% wszystkich rozpoznawanych raków piersi. Mimo iż ten rodzaj nowotworu ma lepsze rokowania niż rak piersi HER2-dodatni, to jednak obserwuje się porównywalne lub krótsze przeżycia, ze względu na brak refundacji nowych leków w tym wskazaniu. Dla dużej części chorych na raka piersi istnieje więc niezaspokojona potrzeba (*unmet medical need*), na którą odpowiedzią jest nowy, innowacyjny lek – Ibrance (palbocycylib), uznany w 2015 roku przez Agencję ds. Żywności i Leków za przełomową terapię (*breakthrough therapy*).

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions)*, wersja 5.1.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny palbocycylibu skojarzonego z letrozolem, w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej palbocycylibu skojarzonego z letrozolem włączano badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, według schematu PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – ER-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej;

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – palbocycylib (125 mg) w skojarzeniu z letrozolem (2,5 mg);
- **Komparator (C, z ang. *comparator*)** – tamoksyfen (20 lub 40 mg), anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg), eksemestan (25 mg);
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź obiektywna, korzyść kliniczna, czas trwania odpowiedzi, jakość życia oraz ocena bezpieczeństwa.

Włączano badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Ze względu na brak badań porównujących palbocycylib w skojarzeniu z letrozolem ze wszystkim wybranymi komparatorami wykonano dodatkowo metaanalizę sieciową. W stosunku do badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim stosowano następujące kryteria (włączano tylko próby RCT):

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – hormonowrażliwy rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, bez wcześniejszej hormonoterapii choroby zaawansowanej
 - Dopuszczono badania, w których nie wszystkie pacjentki miały dodatni status receptora ER, pod warunkiem że odsetek chorych z ER+ wynosił przynajmniej 50%.
 - Z uwagi na fakt, że w starszych badaniach często nie określano statusu HER2, nie wymagano by badania uwzględniane w porównaniu pośrednim oceniały jedynie pacjentki HER2-;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – tamoksyfen (20 lub 40 mg), anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg), eksemestan (25 mg);
- **Komparator (C, z ang. *comparator*)** – tamoksyfen (20 lub 40 mg), anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg), eksemestan (25 mg);

- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby (lub parametry pochodne – TTF, TTP), odpowiedź obiektywna, korzyść kliniczna, jakość życia oraz ocena bezpieczeństwa – w analizie uwzględniono tylko te punkty końcowe i zdarzenia niepożądane, dla których udało się stworzyć sieć zależności dla przynajmniej 2 interwencji.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na opracowaniach wtórnych, a także próbach bez randomizacji.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 przeglądów systematycznych (*Chirila 2017, Clark 2016, Mangini 2015, Niraula 2016 i Rocca 2016*), w których odnaleziono informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem w populacji chorych na hormonozależnego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi. We wszystkich analizowanych przeglądach uwzględniono badanie *PALOMA-1*. Ponadto w opracowaniach *Chirila 2017, Niraula 2016 i Rocca 2016* opisano także próbę *PALOMA-2*. Tym samym potwierdza to trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, gdyż nie zidentyfikowano żadnego innego badania, które spełniałoby kryteria włączenia do niniejszej analizy i nie zostało znalezione w ramach przeprowadzonego wyszukiwania. W odnalezionych przeglądach podkreślono, że zastosowanie palbocyklibu w połączeniu z letrozolem charakteryzuje się istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do letrozolu. Także korzyść kliniczna była istotnie częściej uzyskiwana przez pacjentów leczonych palbocyklibem. Dodatkowo podano także, że PFS był istotnie dłuższy zarówno w populacji chorych z przerzutami trzew-

ny, jak i przerzutami innymi niż trzewne. Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych terapii skojarzonej palbocyklibu z letrozolem wymieniono leukopenię, neutropenię i zmęczenie.

Badania z randomizacją

Do analizy włączono dwa badania z randomizacją – *PALOMA-1* i *PALOMA-2* – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo palbocyklibu (PAL) podawanego w skojarzeniu z letrozolem (LET) w pierwszej linii terapii hormonalnej, u kobiet chorych na zaawansowanego (ABC, z ang. *Advanced Breast Cancer*) lub przerzutowego raka piersi (MBC, z ang. *Metastatic Breast Cancer*), ER-dodatniego, HER2-ujemnego, w wieku pomenopauzalnym, w porównaniu do letrozolem. Badanie *PALOMA-1*, o mniejszej liczebności próby (84 vs 81), zostało przeprowadzone bez zaślepienia, natomiast próba *PALOMA-2*, z podwójnym zaślepieniem i placebo, objęła większą liczebność pacjentów (444 vs 222) i została przeprowadzona celem potwierdzenia wyników badania *PALOMA-1* oraz dalszej oceny efektywności klinicznej palbocyklibu. W obu próbach oszacowana wielkość populacji była wystraszająca do potwierdzenia, z odpowiednią mocą statystyczną, hipotezy wyższości (*superiority*) terapii skojarzonej PAL 125 + LET 2,5 nad terapią LET 2,5 w wydłużaniu PFS.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach. Analiza PFS w populacji ITT wykonana przez badaczy (*investigator-assessed*), wykazała w obydwu badaniach, że stosowanie palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem istotnie statystycznie wydłuża czas bez progresji choroby lub zgonu w porównaniu do monoterapii letrozolem, HR = 0,56 (95% CI: 0,46; 0,68), $p < 0,0001$ – metaanaliza *fixed*. W obydwu badaniach obserwowano wydłużenie PFS w grupie PAL+LET o 10 miesięcy wobec LET.

W badaniu *PALOMA-2* w ocenie niezależnej zaślepionej komisji, oszacowany HR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,84) również był istotny statystycznie ($p = 0,001$) i wskazywał na korzyść terapii skojarzonej.

Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk potwierdziła wyniki uzyskane dla całej populacji.

Przeżycie całkowite (OS). W badaniu *PALOMA-1* mediany OS w grupie PAL+LET vs grupy PAL wyniosły 37,5 vs 33,3 miesiące, HR = 0,813 (95% CI: 0,492; 1,345), wynik nieistotny statystycznie ($p = 0,42$). Badanie jednak, ze względu na liczebność ocenianej populacji, nie miało wystarczającej mocy statystycznej do wykazania znamienych różnic w zakresie tego punktu końcowego.

W badaniu *PALOMA-2* w momencie przeprowadzania analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS), dane dla oceny przeżycia całkowitego były niewystarczające do przeprowadzenia analizy, ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po wystąpieniu 390 zgonów.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), w populacji ITT, uzyskało 42,2% vs 34,3% chorych z grup PAL+LET vs LET. Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania ORR wyniosło RB = 1,23 (95% CI: 1,02; 1,48), wynik istotny statystycznie ($p = 0,0296$), NNT = 13 (95% CI: 7; 99) – metaanaliza *fixed*.

Korzyść kliniczną (CBR), w populacji ITT, uzyskało 84,3% vs 60,0% chorych z grup PAL+LET vs LET. Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania CBR było istotne statystycznie: RB = 1,24 (95% CI: 1,14; 1,36), $p < 0,0001$, NNT = 7 (95% CI: 5; 10) – metaanaliza *fixed*.

Wyniki w populacji z chorobą mierzalną były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ITT.

Ocena wpływu na odstęp QTc. Dodanie palbocycylibu do letrozolu nie ma istotnego wpływu na wartość odstępu QTc (badanie *PALOMA-2* – doniesienie konferencyjne *Ruiz 2017*).

Ocena bólu. W badaniu *PALOMA-1*, w publikacji *Bell 2016* przedstawiono ocenę nasilenia bólu i jego wpływu na codzienne życie chorych za pomocą kwestionariusza *Brief Pain Inventory* (BPI), wypełnianego przez pacjentki na początku badania i każdego 1. dnia kolejnych cykli leczenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stopniu nasilenia bólu oraz jego wpływu na życie codzienne. Jednak ograniczenie

analizy stanowi brak dopasowania wyników na dane dotyczące dodatkowego stosowania leków przeciwbólowych oraz radioterapii paliatywnej celem kontroli bólu.

Ocena jakości życia wg skali FACT-B. Wartości wyjściowe wszystkich analizowanych skal i podskal były zbliżone między analizowanymi grupami. Różnice między palbocycylibem w skojarzeniu z letrozolem w odniesieniu do monoterapii letrozolem pod względem zmian od wartości wyjściowych nie były znamienne w żadnej z analizowanych skal i podskal. Oznacza to, że intensyfikacja leczenia poprzez dołączenie do letrozolu palbocycylibu mającego wykazywać efekt synergistyczny z hormonoterapią, nie prowadzi do wystąpienia toksyczności terapii mogących pogarszać jakość życia chorych (badanie *PALOMA-2* – doniesienie konferencyjne *Rugo 2016*).

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji *safety*, czyli w obrębie chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. W obydwu badaniach przedstawiono dane AEs bez względu na nasilenie raportowanych u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup oraz o wszystkich odnotowanych AEs 4. stopnia, a w badaniu *PALOMA-1* również o wszystkich AEs 3. stopnia.

Ciężkie (*serious*) AEs wystąpiły z istotnie większą częstością w grupie PAL+LET niż LET: 19,6% vs 12,6%; RR = 1,55 (95% CI: 1,05; 2,30), $p = 0,0285$, NNH = 15 (95% CI: 8; 80) – badanie *PALOMA-2*.

Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu PD raportowano znamienne rzadziej w grupach PAL+LET w porównaniu do LET: 40,4% vs 56,8%; RR = 0,68 (95% CI: 0,59; 0,78), $p < 0,0001$, NNT = 6 (95% CI: 4; 9) – metaanaliza *fixed*.

Zakończenie leczenia z powodu AEs występowało istotnie częściej u chorych otrzymujących PAL+LET w porównaniu do LET, 10,2% vs 5,0%; RR = 2,02 (95% CI: 1,17; 3,49), $p = 0,0113$, NNH = 19 (95% CI: 12; 63) – model *fixed*.

Zgony. W obydwu badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PAL+LET vs LET w ryzyku wystąpienia zgonu z po-

wodu TRAEs (PALOMA-2, 0,0% vs 0,5%). W badaniu PALOMA-1 nie stwierdzono zgonów związanych ze stosowanym leczeniem.

AEs bez względu na stopień nasilenia

W grupie PAL+LET istotnie statystycznie częściej niż w grupie LET wystąpiły:

- **AEs ogółem:** 99,1% vs 92,6%; RR = 1,06 (95% CI: 1,03; 1,10), p = 0,0001, NNH = 17 (95% CI: 12; 33) – metaanaliza *fixed*;
- **neutropenia:** 78,7% vs 6,0%; RR = 12,61 (95% CI: 7,58; 20,98), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 2) – metaanaliza *fixed*;
- **leukopenia:** 39,7% vs 2,3%; RR = 17,16 (95% CI: 8,15; 36,12), p < 0,0001, NNH = 3 (95% CI: 3; 4) – metaanaliza *fixed*;
- **zmęczenie:** 38,0% vs 26,4%; RR = 1,43 (95% CI: 1,15; 1,78), p = 0,0012, NNH = 9 (95% CI: 6; 21) – metaanaliza *fixed*;
- **niedokrwistość:** 25,8% vs 8,4%; RR = 3,12 (95% CI: 2,09; 4,64), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 5; 8) – metaanaliza *fixed*;
- **nudności:** 33,6% vs 22,7%; RR = 1,42 (95% CI: 1,12; 1,80), p = 0,0043, NNH = 11 (95% CI: 7; 30) – metaanaliza *fixed*;
- **łyśnienie:** 31,1% vs 12,4%; RR = 2,35 (95% CI: 1,71; 3,24), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 5; 9) – metaanaliza *fixed*;
- **biegunka:** 25,2% vs 17,1%; RR = 1,43 (95% CI: 1,07; 1,90), p = 0,0155, NNH = 14 (95% CI: 8; 57) – metaanaliza *fixed*;
- **trombocytopenia:** 15,7% vs 1,3%; RR = 11,81 (95% CI: 4,36; 31,97), p < 0,0001, NNH = 7 (95% CI: 6; 10) – metaanaliza *fixed*;
- **zmniejszony apetyt:** 15,0% vs 8,4%; RR = 1,77 (95% CI: 1,16; 2,72), p = 0,0083, NNH = 16 (95% CI: 10; 48) – metaanaliza *fixed*;
- **astenia:** 16,3% vs 9,7%; RR = 1,60 (95% CI: 1,08; 2,37), p = 0,0180, NNH = 17 (95% CI: 10; 72) – metaanaliza *fixed*;
- **zapalenie jamy ustnej:** 14,8% vs 5,0%; RR = 2,83 (95% CI: 1,67; 4,81), p = 0,0001, NNH = 11 (95% CI: 8; 19) – metaanaliza *fixed*;
- **krwawienie z nosa:** 10,8% vs 1,3%; RR = 8,35 (95% CI: 1,08; 64,38), p = 0,0417, NNH = 11 (95% CI: 6; 42) – badanie PALOMA-1;
- **grypa:** 10,8% vs 1,3%; RR = 8,35 (95% CI: 1,08; 64,38), p = 0,0417, NNH = 11 (95% CI: 6; 42) – badanie PALOMA-1;

- **wysypka:** 17,8% vs 11,7%; RR = 1,52 (95% CI: 1,01; 2,30), p = 0,0471, NNH = 17 (95% CI: 9; 181) – badanie PALOMA-2;
- **suchość skóry:** 12,4% vs 5,9%; RR = 2,12 (95% CI: 1,18; 3,79), p = 0,0117, NNH = 16 (95% CI: 10; 46) – badanie PALOMA-2;
- **ból brzucha:** 11,3% vs 5,4%; RR = 2,08 (95% CI: 1,13; 3,83), p = 0,0182, NNH = 18 (95% CI: 10; 60) – badanie PALOMA-2;
- **obrzęk obwodowy:** 11,3% vs 6,3%; RR = 1,79 (95% CI: 1,01; 3,16), p = 0,0463, NNH = 21 (95% CI: 11; 164) – badanie PALOMA-2;
- **zaburzenia smaku:** 10,1% vs 5,0%; RR = 2,05 (95% CI: 1,08; 3,88), p = 0,0282, NNH = 20 (95% CI: 11; 85) – badanie PALOMA-2.

W grupie PAL+LET istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie LET wystąpiły:

- **uderzenia gorąca:** 20,9% vs 30,6%; RR = 0,68 (95% CI: 0,52; 0,89), p = 0,0055, NNH = 11 (95% CI: 6; 40) – badanie PALOMA-2, ale wynik metaanalizy nieistotny statystycznie.

AEs 3. stopnia

W grupie PAL+LET istotnie statystycznie częściej niż w grupie LET wystąpiły:

- **AEs 3. stopnia ogółem:** 61,7% vs 21,7%; RR = 2,82 (95% CI: 2,25; 3,54), p < 0,0001, NNH = 3 (95% CI: 3; 3) – metaanaliza *fixed*;
- **neutropenia 3. stopnia:** 54,8% vs 1,0%; RR = 55,21 (17,51; 174,08), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 3) – metaanaliza *fixed*;
- **leukopenia 3. stopnia:** 23,3% vs 0,0%; RR = 73,82 (95% CI: 9,63; 566,05), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 6) – metaanaliza *fixed*;
- **niedokrwistość 3. stopnia:** 5% vs 1,7%; RR = 3,01 (95% CI: 1,17; 7,74), p = 0,0221, NNH = 30 (95% CI: 18; 100) – metaanaliza *fixed*.

Nie stwierdzono żadnych AEs 3. stopnia, które wystąpiły z istotnie większą częstością w grupie PAL w porównaniu do PAL+LET.

AEs 4. stopnia

W grupie PAL+LET istotnie statystycznie częściej niż w grupie LET wystąpiły:

- **AEs 4. stopnia ogółem:** 14,0% vs 1,7%; RR = 7,53 (95% CI: 3,26; 17,40), p < 0,0001, NNH = 9 (95% CI: 7; 12) – metaanaliza *fixed*;

- **neutropenia 4. stopnia:** 9,7% vs 0,3%; RR = 19,39 (95% CI: 3,72; 101,17), p = 0,0004, NNH = 12 (95% CI: 9; 16) – metaanaliza *fixed*.

Nie stwierdzono żadnych AEs 4. stopnia, które wystąpiły z istotnie większą częstością w grupie PAL w porównaniu do PAL+LET.

Palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem (badanie Tamura 2016)

Do analizy klinicznej włączono także prospektywne badanie I fazy bez randomizacji i bez grupy kontrolnej, *Tamura 2016*. W drugim etapie tej próby oceniono 6 pacjentek po menopauzie z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi, których mediana wieku wynosiła 62 lata. Pacjentkom podawano skojarzenie palbocyklibu w dawce 125 mg z letrozolem w dawce 2,5 mg.

Skuteczność kliniczna

Zarówno obiektywną odpowiedź na leczenie, jak i chorobę stabilną odnotowano u 33% pacjentek. Korzyść kliniczną, zdefiniowaną jako odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową lub chorobę stabilną utrzymującą się dłużej niż 24 tygodnie, stwierdzono u 67% chorych. U czterech chorych przeżycie bez progresji utrzymywało się ≥ 592 dni i w momencie odcięcia danych trwało nadal.

Bezpieczeństwo

Jakiegokolwiek AEs stwierdzono u wszystkich pacjentek włączonych do drugiego etapu badania. Najczęściej obserwowanych zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem w jakimkolwiek stopniu ciężkości były neutropenia i leukopenia, które odnotowano u wszystkich chorych. Podobnie najczęściej występowały one jako AEs w 3. lub 4. stopniu ciężkości (83%). Do najczęstszych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią należały zmęczenie i biegunka (odpowiednio 33% i 17%) – nie stwierdzono przypadku tych AEs w ≥ 3 . stopniu ciężkości. Podczas terapii palbocyklibem i letrozolem zaobserwowano tylko jedno ciężkie AE, które nie zostało uznane za związane z prowadzoną terapią – perforację przewodu po-

karmowego w 4. stopniu ciężkości. W badaniu nie odnotowano żadnego zgonu.

Porównanie pośrednie

Do porównania włączono 8 prób klinicznych: *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2*, porównujących palbocyklib 125 mg skojarzony z letrozolem 2,5 mg z samym letrozolem 2,5 mg, *Mouridsen 2001* porównujące letrozol 2,5 mg z tamoksyfenem 20 mg, *NAT* oraz *Milla-Santos 2003* porównujące tamoksyfen odpowiednio 20 mg oraz 40 mg z anastrozolem 1 mg, *Iwata 2013* oraz *GEICAM* w których porównano anastrozol 1 mg z eksemestaniem 25 mg oraz badanie *EORTC 10952*, w którym porównano tamoksyfen 20 mg z eksemestaniem 25 mg.

W porównaniu pośrednim oceniano przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, obiektywną odpowiedź oraz korzyść kliniczną, przeprowadzono również porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych, dla których możliwe było wykonanie obliczeń w ramach metaanalizy sieciowej.

Badania różniły się długością okresu obserwacji, którego mediana wynosiła kilka (*GEICAM*), kilkanaście miesięcy (*NAT*, *Milla-Santos 2003*) do ponad dwudziestu miesięcy (*PALOMA-1*, *PALOMA-2*, *EORTC 10951*, *Mouridsen 2001*), a w badaniu *Iwata 2013* nie podano takich informacji. W większości badań włączano wyłącznie chore z obecnymi receptorami hormonalnymi (ER+ i/lub PgR+): *PALOMA-1*, *PALOMA-2*, *Iwata 2013*, *GEICAM* i *Milla-Santos 2003*, natomiast w trzech pozostałych (*Mouridsen 2001*, *NAT* oraz *EORTC 10951*) obok pacjentek z hormonowrażliwym nowotworem dopuszczano również chore z nieznanym statusem receptora ER i PgR. Ze względu na szeroki przedział czasu w którym były prowadzone odnalezione próby kliniczne (także w okresie, gdy HER2 nie był uznany za czynnik rokowniczy), w części z nich status HER2 nie stanowił kryterium włączenia, jak również nie wykonywano oznaczeń w tym kierunku. Tylko w dwóch najnowszych badaniach (*PALOMA-1*, *PALOMA-2*) wymagano ujemnego statusu receptora HER2.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim zaplanowano przeprowadzenie pięciu analiz wrażliwości:

- Analiza nr 1: dla porównania anastrozolu z tamoksyfenem (ANA 1 vs TAM 20) wykorzystano połączone dane badań *TARGET/NAT*, zamiast danych tylko z badania NAT uwzględnianych w analizie głównej;
- Analiza nr 2: dla oceny OS, porównanie ANA 1 vs TAM 20 wykonano na podstawie danych z podgrupy ER+ połączonych badań *TARGET/NAT*;
- Analiza nr 3: w analizie uwzględniono dodatkowe komparatory: eksemestan 25 mg oraz tamoksyfen 40 mg;
- Analiza nr 4: w analizie dla kluczowego porównania letrozolu 2,5 mg z tamoksyfenem 20 mg (badanie *Mouridsen 2001*) uwzględniono dane z podgrupy chorych HER2- (publikacja *Lipton 2003*);
- Analiza nr 5: w analizie PFS, w przypadku badań oceniających ten punkt końcowy z nieco inną definicją (TTP), wykorzystano dane dla szerzej zdefiniowanego czasu do niepowodzenia leczenia (TTF).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): hazard względny dla przeżycia wolnego od progresji wskazywał na istotnie korzystny efekt palbocyklibu zarówno w porównaniu z tamoksyfenem 20 mg, HR = 0,39 (95% CrI: 0,30; 0,50), jak i w porównaniu z letrozolem, HR = 0,56 (95% CrI: 0,46; 0,68). Nie odnotowano znamiennych różnic w porównaniu z anastrozolem 1 mg: HR = 0,56 (95% CrI: 0,12; 2,59), choć wynik był liczbowo spójny (tzn. HR < 1) z pozostałymi porównaniami.

W analizie wrażliwości nr 3 uwzględniono eksemestan jako jeden z komparatorów – w porównaniu z tym lekiem palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem 2,5 mg znamienne zmniejszał ryzyko progresji lub zgonu, HR = 0,45 (95% CrI: 0,32; 0,63).

Przeżycie całkowite (OS): uzyskane hazardy względne wskazywały na zmniejszenie o około 20% ryzyka zgonu w danym czasie w przypadku zastosowania palbocyklibu, jednak w żadnym z przeprowadzonych porównań wyniki nie były znamienne statystycznie: HR = 0,83 (95% CrI: 0,49; 1,38) w

porównaniu z tamoksyfenem 20 mg, HR = 0,81 (95% CrI: 0,49; 1,34) w porównaniu z letrozolem 2,5 mg oraz HR = 0,84 (95% CrI: 0,12; 5,78) w porównaniu z anastrozolem 1 mg.

W porównaniu z eksemestaniem 25 mg (analiza wrażliwości nr 3), nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pacjentek leczonych palbocyklibem skojarzonym z letrozolem: HR = 0,73 (95% CrI: 0,40; 1,31).

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR): szansa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie była około 2,5 razy wyższa po zastosowaniu schematu z palbocyklibem, w porównaniu do tamoksyfenu: OR = 2,46 (95% CrI: 1,63; 3,78), oraz o około 40% wyższa w porównaniu z letrozolem, OR = 1,40 (95% CrI: 1,04; 1,89). W porównaniu z anastrozolem nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic, OR = 1,89 (95% CrI: 0,96; 3,73), choć wynik liczbowo wskazywał na lepszy efekt palbocyklibu, podobnie jak w pozostałych porównaniach.

W porównaniu z eksemestaniem 25 mg (analiza wrażliwości nr 3) nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w szansie uzyskania ORR podczas terapii palbocyklibem z letrozolem: OR = 1,45 (95% CrI: 0,83; 2,52).

Korzyść kliniczna (CBR): obserwowano istotne zwiększenie szansy uzyskania korzyści klinicznej po zastosowaniu schematu z palbocyklibem: OR = 4,14 (95% CrI: 2,70; 6,39) w porównaniu z tamoksyfenem 20 mg, OR = 2,54 (95% CrI: 1,81; 3,57) w porównaniu z letrozolem 2,5 mg oraz OR = 2,40 (95% CrI: 1,31; 4,39) w porównaniu z anastrozolem 1 mg.

Odnotowano również istotne zwiększenie szansy uzyskania korzyści klinicznej podczas terapii palbocyklibem wobec grupy eksemestanu 25 mg: OR = 2,97 (95% CrI: 1,38; 6,39).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane w postaci bólu kości, bólu pleców, bólu stawów, duszności, kaszlu, uderzeń gorąca, zaparcia oraz zatorowości płucnej występowały z podobną częstością w grupie palbocyklibu skojarzonego z letrozolem, co w grupach ocenianych komparatorów i nie stwierdzono znamien-

nych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w obliczonym ilorazie szans.

Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień ciężkości występowały z podobną częstością podczas terapii palbocyklibem skojarzonym z letrozolem w porównaniu do tamoksyfenu 20 mg, natomiast w porównaniu do samego letrozolu stwierdzono istotne zwiększenie szansy pojawienia się takich zdarzeń: OR = 14,24 (95% CrI: 1,61; 213,15). Szansa wystąpienia nudności również była znacznie wyższa podczas terapii palbocyklibem skojarzonym z letrozolem: OR = 1,66 (95% CrI: 1,03; 2,67) w porównaniu do tamoksyfenu 20 mg, OR = 1,64 (95% CrI: 1,18; 2,28) w porównaniu do letrozolu 2,5 mg oraz OR = 1,95 (95% CrI: 1,02; 3,75) w porównaniu z anastrozolem 1 mg. W porównaniu pośrednim stwierdzono także istotne zwiększenie szansy pojawienia się zmęczenia po zastosowaniu palbocyklibu wraz z letrozolem zarówno w porównaniu z tamoksyfenem 20 mg, OR = 1,67 (95% CrI: 1,01; 2,75), jak i w porównaniu z samym letrozolem 2,5 mg: OR = 1,70 (95% CrI: 1,25; 2,34).

Wnioski

Palbocyklib (Ibrance) to innowacyjny, doustny, odwracalny inhibitor kinaz zależnych od cyklin CDK4/6, odgrywających kluczową rolę w regulacji

cyklu podziału komórkowego, działając synergistycznie wzmacnia efekt hormonoterapii. Palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem u pacjentek po menopauzie, chorych na zaawansowanego raka piersi, ER-dodatniego, HER2-ujemnego, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej, istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby o 10 miesięcy oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz korzyści klinicznej – w porównaniu do monoterapii letrozolem. Znamienny wpływ na przeżycie całkowite nie został na tym etapie udowodniony, ze względu na zbyt krótki okres obserwacji.

W porównaniu do pozostałych leków stanowiących komparatory (tamoksyfen, anastrozol, eksemeestan), ocenionych w ramach metaanalizy sieciowej, palbocyklib zwiększał szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi oraz korzyści klinicznej, a także wydłużał czas wolny od progresji choroby.

Lek ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, najczęściej obserwuje się zdarzenia hematologiczne, takie jak neutropenia oraz leukopenia i niedokrwistość, które jednak ustępują w czasie i nie są związane ze zwiększeniem częstości zakażeń; a wśród zdarzeń niehematologicznych zmęczenie, nudności, łysienie oraz biegunka. Nie stwierdzono jednak, aby lek pogarszał jakość życia chorych.

Wykaz skrótów

ABC	zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Advanced Breast Cancer</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALT, AlAT	aminotransferaza alaninowa
ANA	anastrozol
ANC	całkowita liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST, AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BC	rak piersi (z ang. <i>Breast Cancer</i>)
bd.	brak danych
CBR	korzyść kliniczna (z ang. <i>Clinical Benefit Rate</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Disease</i>)
CTH	chemioterapia
DFI	okres bez wznowy choroby (z ang. <i>Disease-Free Interval</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ER	receptor estrogenowy (z ang. <i>Oestrogen Receptor</i>)
EXE	eksemestan
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HR	receptor hormonalny (z ang. <i>Hormone Receptor</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTH	hormonoterapia
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i>)
iv	dożylnie (z ang. <i>Intravenously</i>)
LABC	miejscowo zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Locally Advanced Breast Cancer</i>)
LET	letrozol
LRBC	miejscowo nawracający rak piersi (z ang. <i>Locally Recurrent Breast Cancer</i>)
MBC	przerzutowy rak piersi (z ang. <i>Metastatic Breast Cancer</i>)
MD	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MGA	octan megestrolu
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>modified Intention to treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	nie dotyczy

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
NO	nie osiągnięto
NS	nieistotne statystycznie
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
p.p.	punkt procentowy
PAL	palboccyklib
PD	progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PgR	receptor progesteronowy (z ang. <i>Progesterone Receptor</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PR	odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Disease</i>)
PS	przegląd systematyczny
qd	raz dziennie (ang. <i>once daily</i>)
qid	4 razy dziennie (z łac. <i>Quater In Die</i> , ang. <i>4 Times A Day</i>)
QoL	jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RBC	nawracający rak piersi (z ang. <i>Recurrent Breast Cancer</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTH	radioterapia
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
sc	podskórnice (z ang. <i>Subcutaneously</i>)
SD	odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
StD	choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i>)
TAM	tamoksyfen
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TTF	czas do niepowodzenia leczenia (z ang. <i>Time to Treatment Failure</i>)
TTP	czas do progresji choroby (z ang. <i>Time To Progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem opracowania była ocena efektywności klinicznej palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej.

Rak piersi HER2-ujemny, ER-dodatni stanowi ok. 70% wszystkich rozpoznań raka piersi. Mimo iż ten podtyp nowotworu ma lepsze rokowania niż rak piersi HER2-dodatni, to jednak obserwuje się porównywalne lub krótsze przeżycia, ze względu na brak refundacji nowych leków w tym wskazaniu. Dla dużej części chorych na raka piersi istnieje więc niezaspokojona potrzeba (*unmet medical need*), na którą odpowiedzią jest nowy, innowacyjny lek – Ibrance (palbocyklib), uznany w 2015 roku przez Agencję ds. Żywności i Leków za przełomową terapię (*breakthrough therapy*).

1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

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

1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

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

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

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 13 kwietnia 2017 roku):

- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* z lat 2016-2017;
- *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)* z roku 2016;
- *American Association for Cancer Research (AACR)* z roku 2016;
- *European society for medical oncology (ESMO)* z roku 2016;
- *European Cancer Organization (ECCO)* z lat 2016-2017;
- *European Association for Cancer Research (EACR)* z roku 2016;
- połączona konferencja *EORTC – NCI – AACR* z roku 2016;
- *European Cancer Congress (ECC)* z roku 2017;
- *International Congress on Targeted Anticancer Therapies* z lat 2016-2017;
- *St. Gallen International Breast Cancer Conference* z lat 2016-2017;
- *Annual Asian Oncology Summit* z roku 2016;
- *European Breast Cancer Conference (EBCC)* z roku 2016.

1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w stra-

tegi wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Strategia objęła także inne leki hormonalne stosowane w leczeniu raka piersi, celem oceny możliwości stworzenia sieci porównania pośredniego (w tym przypadku jednak zastosowano ograniczenie na typ badania). Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	palbociclib[all]
2	metastatic[all] OR advanced[all]
3	breast cancer[all]
4	(#1 AND #2 AND #3)
5	tamoxifen[all]
6	anastrozole[all]
7	letrozole[all]
8	fulvestrant[all]
9	exemestane[all]
10	megestrol acetate[all]
11	medroxyprogesterone[all]
12	(#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#2 AND #3 AND #12)
14	randomized controlled trial[pt]
15	random allocation[mh]

Nr	Kwerendy
16	random*[tiab]
17	controlled[tiab]
18	(#14 OR #15 OR #16 OR #17)
19	(#13 AND #18)
20	(#4 OR #19)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'palbociclib'/exp OR palbociclib AND [embase]/lim
2	metastatic OR advanced AND [embase]/lim
3	'breast cancer'/exp AND [embase]/lim
4	#1 AND #2 AND #3
5	tamoxifen AND [embase]/lim
6	anastrozole AND [embase]/lim
7	letrozole AND [embase]/lim
8	fulvestrant AND [embase]/lim
9	exemestane AND [embase]/lim
10	'megestrol acetate' AND [embase]/lim
11	medroxyprogesterone AND [embase]/lim
12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#2 AND #3 AND #12
14	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
15	random*:ab,ti AND [embase]/lim
16	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
17	randomization:de AND [embase]/lim
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17
19	#13 AND #18
20	#4 OR #19

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	palbociclib in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	metastatic or advanced in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	breast cancer in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
4	#1 and #2 and #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
5	tamoxifen in Trials
6	anastrozole in Trials
7	letrozole in Trials
8	fulvestrant in Trials
9	exemestane in Trials
10	megestrol acetate in Trials
11	medroxyprogesterone in Trials
12	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 in Trials
13	#2 and #3 and #12 in Trials
14	#4 or #13

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 8 maja 2017 r.

1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) wykonano przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 4. Schemat PICOS dla przeglądu badań klinicznych.

Parametr	Kryteria włączenia
	Analiza efektywności klinicznej palbocyclibu skojarzonego z letrozolem
Populacja (P)	ER-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej (na etapie przeglądu systematycznego i wyszukiwania danych źródłowych nie wprowadzono dalszych ograniczeń, by nadmiernie nie ograniczać dostępnych danych, natomiast w dalszym etapie

Parametr	Kryteria włączenia
	oceniono zgodność ocenianej populacji ze szczegółowymi zapisami programu lekowego)
Interwencja (I)	palbocycylib (125 mg) w skojarzeniu z letrozolem (2,5 mg)
Komparatory (C)	tamoksyfen (20 lub 40 mg), anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg), eksemestan (25 mg)
Punkty końcowe (O)	przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź obiektywna, korzyść kliniczna, czas trwania odpowiedzi, jakość życia oraz ocena bezpieczeństwa.
Metodyka badań (S)	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji
Porównanie pośrednie	
Populacja (P)	hormonowrażliwy rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, bez wcześniejszej hormonoterapii choroby zaawansowanej (na etapie przeglądu systematycznego i wyszukiwania danych źródłowych nie wprowadzano dalszych ograniczeń, by nadmiernie nie ograniczać dostępnych danych, natomiast w dalszym etapie oceniono zgodność ocenianej populacji ze szczegółowymi zapisami programu lekowego) Dopuszczono badania, w których nie wszystkie pacjentki miały dodatni status receptora ER, pod warunkiem że odsetek chorych z ER+ wynosił przynajmniej 50%. Z uwagi na fakt, że w starszych badaniach często nie określano statusu HER2, nie wymagano by badania uwzględniane w porównaniu pośrednim oceniały jedynie pacjentki HER2-ujemne
Interwencja (I)	tamoksyfen (20 lub 40 mg), anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg), eksemestan (25 mg)
Komparatory (C)	tamoksyfen (20 lub 40 mg), anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg), eksemestan (25 mg)
Punkty końcowe (O)	przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby (lub parametry pochodne – TTF, TTP), odpowiedź obiektywna, korzyść kliniczna, jakość życia oraz ocena bezpieczeństwa – w analizie uwzględniono tylko te punkty końcowe i zdarzenia niepożądane, dla których udało się stworzyć sieć zależności dla przynajmniej 2 interwencji
Metodyka badań (S)	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (*Moher 1999*).

1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

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

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań dla palbocyclobu nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

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

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

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

1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (P.K., M.R.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamiesz-

czonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (NICE 2012), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (Wells 2012). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.0.198 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2011).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej. Metaanaliza sieciowa (model *mixed treatment comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględ-

nia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (Lu 2004, Hawkins 2009). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (Wells 2009):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

W przeprowadzonym w niniejszym raporcie porównaniu pośrednim do obliczeń dla oceny czasu do nawrotu choroby wykorzystano model przedstawiony w publikacji Woods 2010, który zmodyfikowano na potrzeby niniejszej analizy. W modelu tym jako wyjściowe dane podaje się uśredniony logarytm naturalny hazardu względnego (obliczany jako suma logarytmów naturalnych przedziałów ufności podanych w badaniach podzielona przez 2), oraz jego odchylenie standardowe (obliczane jako różnica logarytmów naturalnych górnego i dolnego przedziału ufności podanego w badaniach, podzielona przez 3,92). Wynikiem analizy był uśredniony hazard względny (HR) dla dowolnego porównania ramion uwzględnianych w analizie, wraz z bayesowskim przedziałem wiarygodności (*credible interval*, CrI).

Dla pozostałych punktów końcowych wykorzystano standardowy model dla danych dychotomicznych zalecany przez NICE, opisany w dokumencie dostępnym na stronie internetowej Uniwersytetu Bristol (Dias 2014). Model ten przyjmuje jako wartości wejściowe liczbę zdarzeń w danej grupie oraz całkowitą liczbę pacjentów. W modelu uwzględniono ewentualną korektę dla badań wieloramiennych. Wynikiem modelu był uśredniony iloraz szans (OR) wraz z bayesowskim przedziałem wiarygodności.

Wspomniane modele implementowano w programie WinBUGS, wersja 1.4.3 (Medical Research Council Biostatistics Unit, Cambridge, UK, Lunn 2000). Parametry modelu szacowane są metodą łańcu-

chów Markova Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 150 000 powtórzeń (pierwsze 50 000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne). Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach –wykorzystując model efektów stałych (*fixed*), oraz model efektów losowych (*random*). Dodatkowo, oceniano również parametr DIC (ang. *Deviance Information Criteria*, przy pomocy mechanizmu zaimplementowanego w programie WinBUGS), który pozwala ocenić stopień dopasowania danego modelu do analizowanych danych – model lepiej dopasowuje dane w przypadku niższej wartości tego parametru (*Dias 2014*). Dane dla modelu lepiej dopasowującego dane przedstawiono dodatkowo na wykresach podsumowujących wyniki danego punktu końcowego.

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Ponieważ strategia wyszukiwania badań pierwotnych w niniejszej analizie nie zawierała ograniczeń na rodzaj badania, skorzystano z niej również w celu identyfikacji opracowań wtórnych. W ramach niniejszej analizy uwzględniano opracowania wtórne będące przeglądami systematycznymi, w których odnaleziono informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem w populacji chorych na hormonozależnego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 955 opracowań wtórnych, które przeanalizowano w postaci tytułów oraz streszczeń. Spośród tych rekordów, do dalszej analizy wybrano 18 i ostatecznie wykluczono 13 z nich, uwzględniając w opisie 5 przeglądy systematyczne: *Chirila 2017*, *Clark 2016*, *Mangini 2015*, *Niraula 2016* i *Rocca 2016*. Przyczyny wykluczenia poszczególnych rekordów przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

W odnalezionych przeglądach podkreślono, że zastosowanie palbocyklibu w połączeniu z letrozolem skutkuje istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby – o 10 miesięcy względem monoterapii letrozolem: 20,2 miesiąca vs 10,2 miesiąca, HR = 0,488 (95% CI: 0,319; 0,748), $p = 0,0004$ (dane z badania *PALOMA-1*). Podobnie, istotną różnicę między tymi schematami terapii pod względem PFS z próby *PALOMA-2* wspomnieli autorzy przeglądu *Rocca 2016* – HR = 0,58 (95% CI: 0,46; 0,72), $p < 0,000001$. W opracowaniu tym wskazano także, że w próbie *PALOMA-1* nie odnotowano między ocenianymi grupami istotnych różnic pod względem przeżycia całkowitego i obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Wspomniano także, że w obu analizowanych próbach odsetek pacjentów uzyskujących korzyść kliniczną był znamienne większy dla palbocyklibu ($p = 0,0009$ w *PALOMA-1* i $p < 0,000001$ w *PALOMA-2*). Dodatkowo w przeglądzie *Niraula 2016* stwierdzono, że w obu analizowanych badaniach PFS był istotnie dłuższe zarówno w populacji chorych z przerzutami trzewnymi, jak i przerzutami innymi niż trzewne. Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych terapii skojarzonej palbocyklibu z letrozolem wymieniono leukopenię, neutropenię i zmęczenie.

We wszystkich analizowanych przeglądach uwzględniono badania *PALOMA-1*. Ponadto w opracowaniach *Chirila 2017*, *Niraula 2016* i *Rocca 2016* opisano także próbę *PALOMA-2*. Dodatkowo w przeglądach włączono także próbę *Slamon 2010* oraz badanie *Clark 2014*, które zostały opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych (odpowiednio *Slamon 2010*, *Clark 2014* i *Clark 2016*), badanie *PALOMA-3*, które opisuje stosowanie palbocyklibu w II linii hormonoterapii i próbę *DeMichelle 2015* (pełna publikacja *DeMichelle 2015* lub abstrakt *DeMichelle 2014*), która ocenia palbocyklib w monoterapii. Tym samym nie odnaleziono żadnego innego badania niż *PALOMA-1* i *PALOMA-2*,

które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy, co potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania.

W przeglądzie *Chirila 2017* wykonano porównanie sieciowe palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem z terapią hormonalną (tamoksyfenem 20 mg i anastrozolem 1 mg) – do wykonania tego porównania włączono badania *Mouridsen 2001* i *Nabholtz 2000*. W momencie wykonywania wyszukiwania badanie *PALOMA-2* nie było jeszcze opublikowane, ale zaplanowano jego włączenie. W metaanalizie uwzględniono jedynie wyniki badania *PALOMA-2* (ponieważ było to badanie 3 fazy, a *PALOMA-1* – 2 fazy). W metaanalizie uwzględniono wyniki oceny PFS – jako że był to pierwszorzędowy punkt końcowy badań *PALOMA*. Dla oceny bezpieczeństwa zaplanowano ocenę zakończenia leczenia z powodu AEs, jednak z uwagi na brak takich danych dla niektórych badań obliczenia nie były możliwe do wykonania. W metaanalizie sieciowej wykazano, że stosowanie terapii skojarzonej palbocyklibem z letrozolem jest związane z istotnie dłuższym PFS w porównaniu do wszystkich trzech komparatorów – letrozolu, tamoksyfenu i anastrozolu – z HR wielkości 0,41 do 0,58. Wyniki są zgodne z obliczeniami porównania pośredniego wykonanymi w niniejszym raporcie (dla których HR wynosi od 0,39 do 0,56 – różnica wynika z faktu, iż w niniejszej analizie badanie *PALOMA-1* było włączone do metaanalizy).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przeglądy systematyczne opisujące palbocyklib stosowany w skojarzeniu z letrozolem w hormonoterapii hormonozależnego, zaawansowanego raka piersi.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Chirila 2017	Porównanie palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem lub fulwestrantem z terapią hormonalną u chorych na ABC – metaanaliza sieciowa	Zgłoszono konflikt interesów; Badanie było finansowane przez Pfizer.	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny: Wyszukiwanie w bazach Pubmed, Embase, Cochrane (do stycznia 2015), wykonano przeszukiwanie bibliografii publikacji, przeszukano abstrakty konferencji towarzystw naukowych. Nie zastosowano ograniczeń czasowych w bazach danych; dla doniesień konferencyjnych wprowadzono ograniczenie lat 2012-2014. Włączano tylko publikacje w języku angielskim. Oceniana interwencja: palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem lub fulwestrantem Oceniana populacja: chore na ABC, HR+ (lub ER+), HER2-, po menopauzie, które nie otrzymały wcześniej terapii systemowej choroby zaawansowanej („chore wcześniej nieleczone”) lub u których wystąpiła progresja w czasie poprzedniej hormonoterapii („chore po niepowodzeniu hormonoterapii”) Punktacja AMSTAR: 8/11 	<p>Badania włączone do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w raku piersi u chorych „wcześnie nieleczonych”:</p> <p><i>PALOMA-1;</i></p> <p>w momencie wykonywaniai wyszukiwania dane dla <i>PALOMA-2</i> były jeszcze nieopublikowane, ale zaplanowano ich włączenie.</p> <p>Ponadto włączono 2 badania umożliwiające porównanie sieciowe z TAM 20 (<i>Mouridsen 2001</i>) i ANA 1 (<i>Nabholtz 2000</i>).</p>	<p>W metaanalizie sieciowej uwzględniono wyniki dla PFS oraz zakończenia leczenia z powodu AEs</p> <p>PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> PAL+LET vs LET: HR = 0,581 (95% CrI: 0,465; 0,722) PAL+LET vs TAM: HR = 0,406 (95% CrI: 0,309; 0,530) PAL+LET vs ANA: HR = 0,584 (95% CrI: 0,416; 0,830) <p>zakończenie leczenia z powodu AEs:</p> <p>Porównanie niemożliwe do wykonania ze względu na brak oceny tego punktu końcowego w niektórych próbach</p>	Skojarzenie palbocyklibu z letrozolem jest związane z istotnie dłuższym PFS w porównaniu do terapii hormonalnej u chorych „wcześnie nieleczonych”. Wyniki analizy wskazują na przewagę korzyści z terapii palbocyklibem wobec ryzyka jego stosowania.
Clark 2016	Ocena farmakodynamiki i zastosowania kliniczne palbocyklibu	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Wskazano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrz-	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny: Wyszukiwanie w bazie Pubmed (do 1 marca 2015), Nie zastosowano ograniczeń czas- 	Badania włączone do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa palbocyklibu w skojarzeniu	<p>Ocena skuteczności (PAL + LET vs LET):</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS ogółem: mediana 20,2 vs 10,2 miesiąca PFS kohorta 1: HR = 0,299 (95% CI: 0,156; 0,572), p (jednostron- 	Autorzy podkreślili dużą skuteczność palbocyklibu w leczeniu raka piersi. Wskazali, że konieczne są dalsze badania w celu analizy me-

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
		nich.	wych w bazie PubMed. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja:</u> palbocyklib • <u>Oceniana populacja:</u> nie zdefiniowano • <u>Punktacja AMSTAR:</u> 2/11 	z letrozolem w raku piersi: <i>PALOMA-1 (Finn 2015)</i> Inne opisane próby kliniczne z palbocyklibem: <i>PALOMA-3 (Turner 2015, II linia hormonoterapii), De Michele 2015 (palbocyklib w monoterapii)</i>	ny) < 0,001 <ul style="list-style-type: none"> • PFS kohorta 2: HR = 0,508 (95% CI: 0,303; 0,853*), p (jednostronny) = 0,005 Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • główne zdarzenie niepożądane: neutropenia 	chanizmów oporności na palbocyklib, zwłaszcza w przerzutowym raku piersi, jednak zaznaczyli, że terapie skojarzone z palbocyklibem są wielce obiecującymi opcjami leczenia nowotworów.
Mangini 2015	Ocena palbocyklibu w leczeniu hormonozależnego zaawansowanego raka piersi	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Wskazano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny:</u> Wyszukiwanie w bazie Pubmed, a także katalogach abstraktów konferencyjnych następujących konferencji: American Society of Clinical Oncology (ASCO, od stycznia 2004 do maja 2015) I European Society for Medical Oncology (ESMO, od stycznia 2004 do maja 2015), przeszukano także stronę <i>clinicaltrials.gov</i> oraz piśmiennictwo odnalezionych publikacji. • Nie zastosowano ograniczeń czasowych w bazie PubMed. • Wyszukiwano jedynie publikacji w języku angielskim. • <u>Oceniana interwencja:</u> palbocyklib • <u>Oceniana populacja:</u> hormonozależny zaawansowany rak piersi • <u>Punktacja AMSTAR:</u> 3/11 	Badania włączone do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem: <i>PALOMA-1 (Finn 2015)</i> Inne opisane próby kliniczne z palbocyklibem: <i>Slamon 2010 (abstrakt), PALOMA-3 (Turner 2015, II linia hormonoterapii), De Michele 2015 (palbocyklib w monoterapii), Clark 2014 (abstrakt)</i>	Ocena skuteczności (PAL + LET vs LET): <ul style="list-style-type: none"> • PFS ogółem: mediana 20,2 vs 10,2 miesiąca, HR = 0,488 (95% CI: 0,319; 0,748), p (jednostronny) = 0,0004 • PFS kohorta 1: mediana 26,1 vs 5,7 miesiąca, HR = 0,299 (95% CI: 0,156; 0,572), p (jednostronny) < 0,001 • PFS kohorta 2: mediana 18,1 vs 11,1 miesiąca, HR = 0,508 (95% CI: 0,303; 0,853), p (jednostronny) = 0,0046 • OS ogółem: mediana 37,5 vs 33,3 miesiąca, HR = 0,813 (95% CI: 0,492; 1,345), p (dwustronny) = 0,42 • mediana okresu leczenia: 20 miesięcy • procent podanej terapii w stosunku do zaplanowanej (<i>dose intensity</i>, PAL + LET): 94% Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia 3. i 4. stopnia w grupie palbocyklibu: 54% • brak epizodów gorączki neutropenicznej 	Stosowanie nowych terapii celowanych, takich jak palbocyklib, poprawia wyniki kliniczne u pacjentek z hormonozależnym zaawansowanym rakiem piersi, a także opóźnia konieczność wprowadzenia chemioterapii, a tym samym poprawia jakość życia chorych. Palbocyklib w połączeniu z letrozolem jest atrakcyjną nową opcją terapeutyczną dla chorych z hormonozależnym, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi, ale trwające badania kliniczne muszą potwierdzić jego zastosowanie jako terapii I rzutu.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Niraula 2016	Metaanaliza wyników badań z randomizacją prowadzonych w populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi w perspektywie oporności na leczenie w zależności od miejsca wystąpienia przerzutów (trzewne lub inne niż trzewne).	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. W badaniu nie podano informacji o jego finansowaniu.	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u> Wyszukiwanie w bazie MEDLINE, EmBase i Cochrane (do czerwca 2016 r.) oraz abstrakty konferencyjne następujących konferencji: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meetings, ASCO Breast Cancer Symposium i San Antonio Breast Cancer Symposium (ostatnie 5 lat), a także referencje odnalezionych publikacji. Włączano badania RCT, które porównywały terapie eksperymentalne (hormonalne, hormonalne w połączeniu z terapią celowaną czy nowe terapie celowane anty-HER2) w porównaniu z hormonoterapią (i/lub terapią celowaną anty-HER2) u kobiet w z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. • <u>Oceniana interwencja:</u> nowe terapie hormonalne, nowe terapie celowane w raku hormonalnym (palbocyklib lub ewerolimus) i nowe terapie anty-HER2 • <u>Oceniana populacja:</u> nieoperacyjny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi 	<p>Badania włączone do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem:</p> <p><i>PALOMA-1 (Finn 2015), PALOMA-2 (Finn 2016, abstrakt)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • podano, że u chorych występowały także: zmęczenie i łagodne zaburzenia układu pokarmowego, będące zdarzeniami, które dało się kontrolować <p>Ocena skuteczności (PAL + LET vs LET):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (<i>PALOMA-1</i>): <ul style="list-style-type: none"> ○ z przerzutami trzewnymi: HR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,95) ○ z przerzutami innymi niż trzewne: HR = 0,29 (95% CI: 0,09; 0,93) • PFS (<i>PALOMA-2</i>): <ul style="list-style-type: none"> ○ z przerzutami trzewnymi: HR = 0,63 (95% CI: 0,47; 0,84) ○ z przerzutami innymi niż trzewne: HR = 0,50 (95% CI: 0,36; 0,69) 	Przeprowadzone w opracowaniu metaanalizy wykazały, że zarówno w populacji chorych z przerzutami trzewnymi, jak i pacjentek bez takich przerzutów, PFS był istotnie lepszy podczas terapii palbocyklibem i letrozolem niż podczas stosowania samego letrozolu. Autorzy podali, że otrzymane wyniki wskazują, że w przypadku progresji choroby hormonozależnego przerzutowego raka piersi zamiast zmiany na kolejny lek hormonalny powinno się stosować skojarzenie terapii celowanej i hormonoterapii (które charakteryzują dwa różne mechanizmy działania).

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
					<p>LET):</p> <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia: 79,5% vs 6,3% • zmęczenie: 37,4% vs 27,5% • nudności: 35,1% vs 26,1% • ból stawów: 33,3% vs 33,8% • łysienie: 32,9% vs 15,8% • zakończenie leczenia z powodu AEs: 9,7% vs 5,9% • gorączkę neutropeniczną zaobserwowano jedynie u chorych leczonych palbocyklibem (2,5%) 	

* w publikacji podano błędną wartość – poprawiono na podstawie danych z innych przeglądów;

^ wyniki podany w abstrakcie *Fin 2016a* – dane z publikacji wskazują, że różnica między grupami nie była istotna ($p = 0,06$).

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W niniejszej analizie poszukiwano badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem, w porównaniu do założonych komparatorów (letrozolu 2,5 mg, anastrozolu 1 mg, tamoksyfenu 20 mg oraz dodatkowo tamoksyfenu 40 mg i eksemestanu 25 mg jako opcjonalnych komparatorów). Ponieważ szybki przegląd literatury wykazał, że obecnie dostępne badania RCT oceniają wspomniane skojarzenie jedynie w porównaniu z letrozolem 2,5 mg, zaplanowano przeprowadzenie porównania pośredniego. Opracowano strategię wyszukiwania obejmującą badania dotyczące palbocyklibu bez względu na metodykę. Strategia objęła także inne leki hormonalne stosowane w leczeniu raka piersi, celem oceny możliwości stworzenia sieci porównania pośredniego (w tym przypadku jednak zastosowano ograniczenie na typ badania).

Wyszukiwanie przeprowadzono 8 maja 2017 roku, uzyskując łącznie 4414 trafień w 3 bazach danych medycznych: Pubmed (1083 trafienia), Embase (2019 trafień) oraz w bazie Cochrane (1312 trafień). Po wykluczeniu łącznie 1516 duplikatów, pozostałe 2898 publikacji analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

Na tym etapie analizy wykluczono łącznie 2800 publikacji: 94 przedstawionych w języku innym niż polski lub angielski, 763 pozycje opisujące abstrakty z doniesień konferencyjnych, 955 artykułów poglądowych lub opracowań wtórnych (które następnie były analizowane w poszukiwaniu przeglądów systematycznych), 241 publikacji z nieprawidłową interwencją, 97 z nieprawidłową populacją, 420 opisujących badania o metodyce niezgodnej z przyjętymi kryteriami, a także 230 publikacji oceniających nieodpowiedni komparator.

Pozostałe 98 publikacji analizowano w postaci pełnotekstowej. Na tym etapie przeglądu wykluczono 82 publikacji: 20 z nieodpowiednią interwencją, 7 prezentujących nieodpowiedni punkt końcowy, 3 prezentujące próby o nieodpowiedniej metodyce, 30 publikacji opisujących badania z nieodpowiednią populacją, 16 prób w których oceniono nieodpowiedni komparator, a także 7 publikacji które okazały się artykułami poglądowymi lub opracowaniami wtórnymi. Szczegółowe przyczyny wykluczenia poszczególnych publikacji przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Stopień zgodności między analitykami był wysoki – współczynnik kappa wyniósł 0,92.

Ostatecznie do raportu włączono 15 publikacji, 4 w głównej analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa skojarzenia palbocyklibu z letrozolem 2,5 mg, oraz 11 włączonych do analizy porównania pośredniego.

Publikacje włączone do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa palbocyklibu skojarzonego z letrozolem 2,5 mg:

- 3 publikacje opisujące 2 badania RCT: *PALOMA-1* (opisane w publikacjach *Finn 2014* oraz *Bell 2016*) oraz *PALOMA-2* (publikacja *Finn 2016*);
- 1 publikacja opisująca badanie bez randomizacji: *Tamura 2016*.

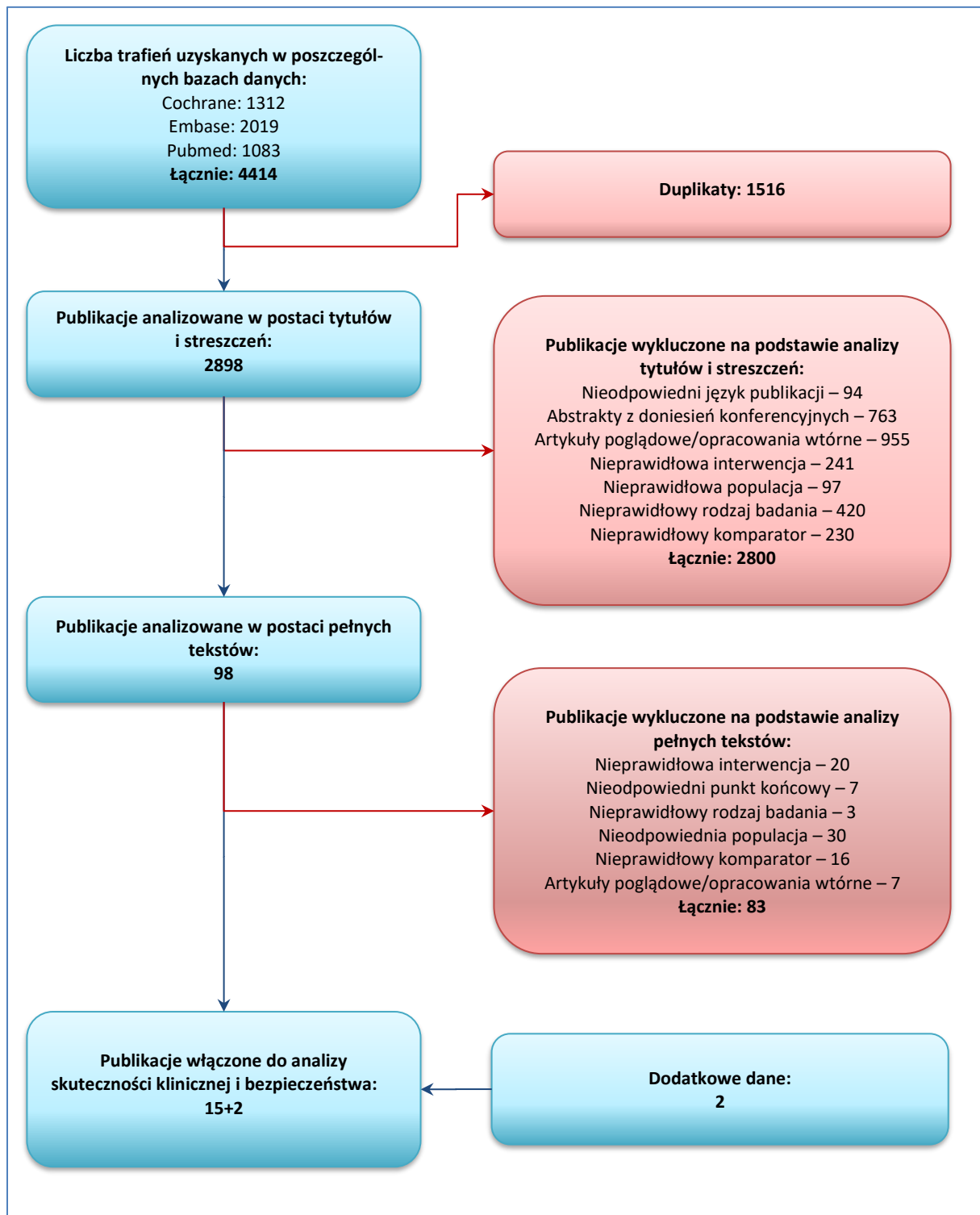
Publikacje włączone w ramach porównania pośredniego (w tym publikacje uwzględniane jedynie w analizach wrażliwości):

- Porównanie letrozolu 2,5 mg z tamoksyfenem 20 mg – 3 publikacje opisujące 1 badanie *Mouridsen 2001* (publikacje *Mouridsen 2001*, *Mouridsen 2003* oraz *Lipton 2003*);
- Porównanie anastrozolu 1 mg z tamoksyfenem 20 mg – 4 publikacje opisujące badania: *TARGET (Bonneterre 2000)*, badanie *NAT (North American Trial, publikacje Nabholtz 2000* oraz *Nabholtz 2003)* oraz połączoną analizę badań *TARGET/NAT (Bonneterre 2001)*;
- Porównanie anastrozolu 1 mg z tamoksyfenem 40 mg (do analizy wrażliwości, dawka podstawowa tamoksyfenu zalecana przez ChPL, a także wskazana w wytycznych PUO wynosi 20 mg) – 1 publikacja opisująca badanie *Milla-Santos 2003*;
- Porównanie eksemestanu 25 mg z tamoksyfenem 20 mg – 1 publikacja opisująca badanie *EORTC 10951 (publikacja Paridaens 2008)* (do analizy wrażliwości);
- Porównanie eksemestanu 25 mg z anastrozolem 1 mg – 1 publikacja opisująca badanie *Iwata 2013* oraz 1 publikacja opisująca badanie *Llombart-Cussac 2012* (do analizy wrażliwości).

Dodatkowo przejrzano konferencje towarzystw naukowych w poszukiwaniu potencjalnych dodatkowych danych do włączonych w głównej analizie badań RCT – w wyniku tego przeglądu zidentyfikowano 2 doniesienia konferencyjne wraz z posterami (*Rugo 2016*, *Ruiz 2017*), prezentujące dodatkowe dane do badania *PALOMA-2*.

Proces wyszukiwania przedstawiono schematycznie na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1.5. Badania z randomizacją

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

Do analizy włączono dwa badania z randomizacją – *PALOMA-1* i *PALOMA-2* – oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo palbocyklibu (PAL) w skojarzeniu z letrozolem (LET) w pierwszej linii zaawansowanego raka piersi (ABC, z ang. *Advanced Breast Cancer*), ER-dodatniego, HER2-ujemnego, w wieku pomenopauzalnym, w porównaniu do monoterapii letrozolem.

Badanie *PALOMA-1*, o mniejszej liczbie próby, zostało przeprowadzone bez zaślepienia, natomiast próba *PALOMA-2*, z podwójnym zaślepieniem, objęła większą liczebność pacjentów i została przeprowadzona celem potwierdzenia wyników badania *PALOMA-1* oraz dalszej oceny efektywności klinicznej palbocyklibu.

Prezentowane informacje i wyniki dla badania *PALOMA-1* pochodzą z publikacji *Finn 2015* i jej suplementu (wyniki głównej analizy) oraz z publikacji *Bell 2016* (ocena nasilenia bólu i jego wpływu na życie codzienne). Natomiast dane dla badania *PALOMA-2* wykorzystano z publikacji *Finn 2016* oraz jej suplementu, dostępny jest również protokół badania. Ocena jakości życia zaprezentowana została w doniesieniu konferencyjnym *Rugo 2016*, a w doniesieniu konferencyjnym *Ruiz 2017* zamieszczono analizę wpływu skojarzenia palbocyklibu i letrozolu na wartość odstępu QTc u części chorych z badania *PALOMA-2*.

W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*), oceniana przez badaczy (*investigator-assessed*) w populacji ITT. Drugorzędowymi punktami końcowymi była ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *objective response*), korzyści klinicznej (CBR, z ang. *clinical benefit*), czasu trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *duration of response*) w populacji ITT oraz ocena bezpieczeństwa terapii (w populacji *safety*). W próbie *PALOMA-2* przedstawiono również wynik oceny PFS wykonanej przez niezależną komisję, a w ramach analizy wrażliwości w *PALOMA-1* również wykonano taką ocenę, ale nie przedstawiono jej wyników (jedynie skomentowano w dyskusji). Dodatkowo w obydwu badaniach zaplanowano ocenę jakości życia, w *PALOMA-1* – była to ocena bólu wykonywana przez pacjentów, przy użyciu zmodyfikowanego kwestionariusza *Brief Pain Inventory (Short Form; mBPI-sf)*, mająca na celu sprawdzenie czy palbocyklib wpływa na wystąpienie dodatkowych AEs, innych niż powszechnie obserwowane (tj. bóle mięśni i stawów), a w *PALOMA-2* – w ocenie wykorzystano skalę *FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy Scale-Breast)*, która zawiera skalę ogólną *FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy*

Scale-General) oraz podskaleę związaną z objawami i leczeniem raka piersi – BCS (*Breast Cancer Subscale*). Opis prezentowanych punktów końcowych wraz z definicjami zawiera Tabela 15.

W badaniu *PALOMA-1* pacjentki włączano w dwóch kohortach: do 1. kohorty włączano chore na ABC na podstawie statusu receptorów ER-dodatniego oraz HER2-ujemnego, natomiast do włączenia do kohorty 2 wymagano dodatkowo stwierdzonej amplifikacji genu *CCND1* i/lub utraty p16. W protokole badania zaplanowano, że dla kohorty 1. wykonana będzie tylko analiza eksploracyjna, natomiast analizę pierwszorzędnego punktu końcowego początkowo zaplanowano tylko dla kohorty 2. Jednak niezaplanowana analiza *interim* w kohorcie 1. wykazała klinicznie istotną skuteczność PAL+LET vs LET. Dodatkowo, analiza *preliminary* dla kohorty 2., wykazała brak dodatkowych korzyści z doboru pacjentów na podstawie amplifikacji genu *CCND1* lub utraty p16 (oprócz stosowania kryteriów odnośnie receptorów HR i HER2). Na tej podstawie zakończono dobór pacjentów do kohorty 2. i zmieniono plan analizy statystycznej – analiza pierwszorzędnego punktu końcowego wykonana na podstawie danych z połączonych kohort 1 i 2 (szczegółowy opis zmian w protokole, wraz z oszacowaniem wielkości próby zawiera Tabela 6).

Obydwa badania były wielośrodkowymi, międzynarodowymi próbami prowadzonymi na terenie różnych kontynentów. W badaniu *PALOMA-2* uczestniczyły ośrodki z Polski. Badania finansowane były przez firmę Pfizer. W badaniu *PALOMA-2* oceniano 4 razy większą populację niż w *PALOMA-1* (N = 666 i N = 165), jednak w obu próbach oszacowana wielkość populacji była wystraszająca do potwierdzenia, z odpowiednią mocą statystyczną, hipotezy wyższości (*superiority*) terapii skojarzonej PAL 125 mg + LET 2,5 mg nad terapią LET 2,5 mg w wydłużaniu PFS u kobiet chorych na ABC ER-dodatniego, HER2-ujemnego, po menopauzie, które nie otrzymały wcześniej terapii systemowej choroby zaawansowanej. Charakterystykę metodyki badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5 (*PALOMA-1* i *PALOMA-2*).

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>PALOMA-1</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	mediana 29,6 vs 27,9 mies.*	Tak	84 vs 81 (ITT)	ITT, <i>safety</i> , PRO	50 (12 krajów)	Pfizer
<i>PALOMA-2</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	mediana 23 mies.^	Tak	444 vs 222 (ITT)	ITT, <i>safety</i> , PRO	186 (17 krajów)	Pfizer

* mediana 29,6 mies. (95% CI: 27,9; 36,0) w grupie PAL+LET, 27,9 mies. (95% CI: 25,5; 31,1) w grupie LET (data odcięcia danych dla analizy końcowej: 29.11.2013);

^ data odcięcia danych dla analizy końcowej: 26.02.2016;

ITT – wszyscy chorzy poddani randomizacji;

safety – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku;

PRO – analiza punktów ocenianych przez pacjentów (*patient reported outcome*).

W obydwu badaniach przedstawiono opis procesu randomizacji oraz utraty chorych. Badanie *PALOMA-2* prowadzono z utrzymaniem podwójnego zaślepienia (za pomocą placebo dopasowanego do palbocycylibu), dlatego uzyskało maksymalną ocenę 5 punktów skali Jadad. Natomiast w badaniu *PALOMA-1* nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji – stąd punktacja w skali Jadad została obniżona do 3 punktów.

Dla obydwu badań opublikowano już wyniki analiz końcowych dla pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS). W *PALOMA-1* obserwacja była wystarczająco długa do uzyskania wyników analizy przeżycia umożliwiającą jego ocenę. Natomiast w *PALOMA-2* w momencie daty odcięcia danych liczba zgonów była jeszcze niewystarczająca do wykonania analizy przeżycia całkowitego – jednak autorzy zaznaczyli, że obserwacja jest kontynuowana (z utrzymaniem zaślepienia) i ostateczna analiza przeżycia zostanie wykonana po wystąpieniu 390 zgonów.

Okres obserwacji był dłuższy w badaniu *PALOMA-1*, jego mediana wyniosła 29,6 miesięcy w grupie PAL+LET i 27,9 miesięcy w grupie LET, natomiast w badaniu *PALOMA-2* mediana okresu obserwacji ogółem dla obu grup wyniosła 23 miesiące. Należy jednak zaznaczyć, że w drugim badaniu obserwacja przeżycia nie została jeszcze zakończona (nastąpiło tylko odcięcie danych dla analizy pierwszorzędowego punktu końcowego).

W obydwu badaniach przedstawiono szczegółowe informacje o przepływie chorych na poszczególnych etapach badania (Tabela 7). W badaniu *PALOMA-1* w wyniku randomizacji do grup przydzielono 165 pacjentek – 84 do grupy PAL+LET i 81 do grupy kontrolnej (LET). Spośród nich $\geq 95\%$ otrzymało przydzieloną interwencję – odpowiednio 83 i 77 chorych (populacja *safety*). Natomiast do badania *PALOMA-2* włączono 4 razy większą populację – 666 chorych, 444 do grupy PAL+LET i 222 do grupy LET. Wszystkie chore poddane randomizacji otrzymały przydzieloną interwencję. Przedwcześnie leczenie zakończyło 76% i 85% chorych w badaniu *PALOMA-1* odpowiednio w grupach PAL+LET i LET, a w badaniu *PALOMA-2* odpowiednio 55% i 73%, w większości z powodu wystąpienia progresji choroby. W momencie odcięcia danych dla głównej analizy 23% i 10% chorych w badaniu *PALOMA-1* kontynuowało terapię, w porównaniu do 44,8% i 27,5% chorych w badaniu *PALOMA-2*.

Tabela 7. Przepływ chorych w badaniach *PALOMA-1* i *PALOMA-2*.

Badanie	<i>PALOMA-1</i>		<i>PALOMA-2</i>	
	PAL + LET	LET	PAL + LET	LET
Skryning	400		875	
▪ wykluczenie:	235		209	
– nie spełnienie kryteriów włączenia	214		bd.	
– spełnianie kryteriów włączenia	17		bd.	

Badanie	PALOMA-1		PALOMA-2	
	PAL + LET	LET	PAL + LET	LET
– oba powyższe		4		bd.
Randomizacja		165		666
Przydział do interwencji	84 (100%)	81 (100%)	444 (100%)	222 (100%)
▪ otrzymanie przydzielonej interwencji (analiza <i>safety</i>)	83 (99%)	77 (95%)	444 (100%)	222 (100%)
▪ nie otrzymanie interwencji	1 (1%)	4 (5%)	0	0
– wycofanie zgody	1 (1%)	4 (5%)		
Zakończenie leczenia	64 (76%)	69 (85%)	245 (55%)	161 (73%)
▪ zdarzenia niepożądane	11 (13%)	2 (2%)	33 (7%)	10 (5%)
▪ progresja lub nawrót choroby	42 (50%)	57 (70%)	171 (39%)	126 (57%)
▪ wycofanie zgody	5 (6%)	5 (6%)	9 (2%)	9 (4%)
▪ ogólne pogorszenie stanu zdrowia	5 (6%)	3 (4%)	14 (3%)	9 (4%)
▪ zgon	1 (1%)		6 (1%)	2 (1%)
▪ Inne przyczyny		2 (2%)	12 (3%) [†]	5 (2%) [‡]
Analiza ITT	84 (100%)	81 (100%)	444 (100%)	222 (100%)
kontynuacja terapii w momencie odcięcia danych dla głównej analizy	19 (23%) [^]	8 (10%) [^]	199 (44,8%) [§]	61 (27,5%) [§]
Analiza PRO	76 (90%)	74 (91%)	bd.	bd.

[^] kontynuacja terapii w momencie odcięcia danych dla głównej analizy (29.11.2013);

[§] kontynuacja terapii w momencie odcięcia danych dla głównej analizy (26.02.2016);

[†] w tym: złamanie protokołu (n = 4), utrata z obserwacji (*lost to follow-up*) (n = 1), zakończenie badania przez sponsora (n = 1), inne (n = 6);

[‡] w tym: złamanie protokołu (n = 2), inne (n = 3);

PRO – analiza punktów ocenianych przez pacjentów (*patient reported outcome*), w tym wypadku ocena bólu.

Pogłębioną ocenę ryzyka błędu systematycznego („*risk of bias*”) przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration (Higgins 2011)*. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu *PALOMA-1* i *PALOMA-2* przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8). W przeprowadzonej ocenie nie stwierdzono, by zastosowana procedura randomizacji mogła być istotnym źródłem błędu systematycznego – przeprowadzono ją centralnie przy użyciu interaktywnego systemu internetowego lub komputerowego, wprowadzając stratyfikację względem wybranych czynników wyjściowych. W jednym badaniu (*PALOMA-2*) zastosowano podwójne zaślepienie utrzymywane przez placebo dopasowane do palbocycylibu, co dodatkowo zmniejszało ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Natomiast wpływ braku zaślepienia w drugim badaniu (*PALOMA-1*) jest niejednoznaczny, gdyż większość ocenianych wyników jest w niskim lub umiarkowanym stopniu podatnych na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia (obiektywne punkty końcowe, oceniane wg wystandardyzowanych procedur – w badaniu wykonano również retrospektywną ocenę PFS, przez zaślepioną niezależną komisję). Ryzyko wystąpienia błędu wynikającego z niekompletności wyników również było niskie – poza progresją choroby, będącą najczęstszą (i oczekiwaną) przyczyną zakończenia udziału w badaniu, pozostałe przyczyny dotyczyły niewielkiego odsetka pacjentek i występowały podobnie często w gru-

pie interwencji oraz kontroli, ponadto z obserwacji utracono tylko jedną pacjentkę biorącą udział w jednym badaniu. Ryzyko wystąpienia błędu związanego z selektywną prezentacją wyników w jednym badaniu było niejednoznaczne z uwagi na brak protokołu, jednak w badaniu tym zaprezentowano wyniki takich samych punktów końcowych jak w drugim badaniu, dla którego protokół był dostępny. Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

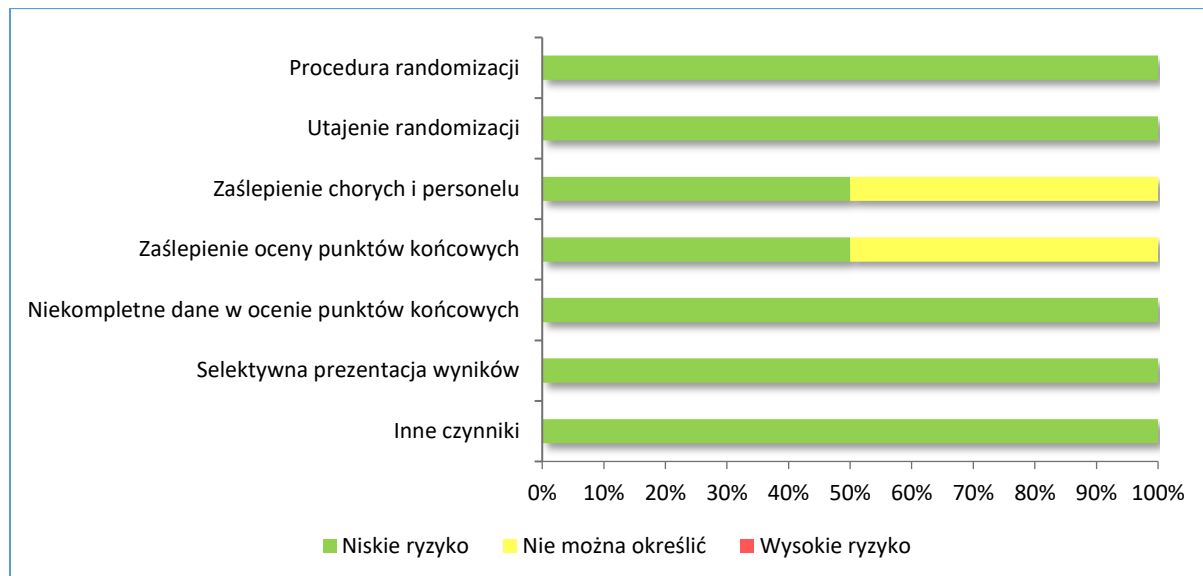
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT PALOMA-1 i PALOMA-2 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	PALOMA-1	PALOMA-2
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie
	Uzasadnienie	Zastosowano procedurę randomizacji za pomocą interaktywnego systemu internetowego (<i>interactive web-based randomisation system</i>); z zastosowaniem bloków randomizacyjnych oraz uwzględnieniem czynników stratyfikacji (umieszczenie przerzutów, okres bez wznowy choroby).	Zastosowano procedurę randomizacji za pomocą komputerowego systemu IRT (<i>interactive randomisation technology</i>), z uwzględnieniem czynników stratyfikacji (umieszczenie przerzutów, okres bez wznowy choroby, obecność wcześniejszej terapii neo- lub adjuwantowej).
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie
	Uzasadnienie	Zastosowano procedurę randomizacji za pomocą interaktywnego systemu internetowego (<i>interactive web-based randomisation system</i>); z zastosowaniem bloków randomizacyjnych oraz uwzględnieniem czynników stratyfikacji.	Zastosowano procedurę randomizacji za pomocą komputerowego systemu IRT (<i>interactive randomization technology</i>), z uwzględnieniem czynników stratyfikacji.
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niejednoznaczne	niskie
	Uzasadnienie	Nie zaślepiano pacjentek ani lekarzy, niemniej większość ocenianych wyników jest w niskim lub umiarkowanym stopniu podatnych na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia (obiektywne punkty końcowe; jedynie ocenę nasilenia bólu i jego wpływu na codzienne życie oceniano za pomocą kwestionariusza wypełnianego przez pacjentki). Ponadto mimo braku zaślepienia kody randomizacyjne ujawniane tylko dla analizy <i>interim</i> i końcowej.	W badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie za pomocą wprowadzenia placebo dopasowanego do palbocyklibu pod względem wyglądu oraz sposobu podania. Zaślepienie mogło zostać zniesione tylko w wyjątkowych wypadkach, tj. ze względów bezpieczeństwa pacjentek, po zakończeniu badania ze względu na wystąpienie PD (ale tylko w razie konieczności doboru nowej terapii).
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niejednoznaczne	niskie
	Uzasadnienie	Brak zaślepienia oceny. Oceny progresji choroby dokonywano zgodnie z wystandardyzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.0) – dodatkowo wykonano retrospektywną ocenę PFS, przez zaślepioną niezależną komisję, która potwierdziła wyniki głównej analizy (wyniki nie przedstawione, omówione przez autorów w dyskusji), co wprowadza umiarkowaną podatność na błąd systematyczny. Podobnie, znajomość stosowanego leczenia mogła mieć znaczenie dla oceny wystąpienia odpowiedzi na leczenie, niemniej w ocenie stosowano wystandardyzowane kryteria (RECIST v. 1.0), co ogranicza ryzyko błędu systematycznego. Największy wpływ braku zaślepienia oceny mógł być obecny w przypadku oceny nasilenia bólu i jego wpływu na codzienne życie – punkt oceniany za pomocą kwestionariusza wypełnianego przez pacjentki.	W badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie.

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	PALOMA-1	PALOMA-2
Niekompletność wyników (attrition bias)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie
	Uzasadnienie	<p>Analizy dla oceny skuteczności prowadzono zgodnie z regułą ITT, nie wyłączając pacjentek, które przerwały leczenie, nie otrzymały przypisanego leczenia lub zostały utracone z obserwacji. Ocenę bezpieczeństwa (analiza <i>safety</i>) prowadzono w populacji chorych, które otrzymały ≥ 1 dawkę leków. Liczby chorych, u których przerwano leczenie zostały dokładnie opisane na schemacie typu <i>flow diagram</i> dla poszczególnych etapów terapii, wraz z podaniem przyczyn.</p> <p>W analizie <i>safety</i> uwzględniono 99% i 95% (odpowiednio PAL+LET vs LET) chorych. W momencie odcięcia danych dla głównej analizy leczenie kontynuowało 23% chorych w grupie PAL+LET i 10% w grupie LET – więcej w grupie ocenianej niż kontrolnej, co wynikało m.in. z mniejszej liczby progresji.</p>	<p>Analizy dla oceny skuteczności prowadzono zgodnie z regułą ITT, nie wyłączając pacjentek, które przerwały leczenie, nie otrzymały przypisanego leczenia lub zostały utracone z obserwacji. Ocenę bezpieczeństwa (analiza <i>safety</i>) prowadzono w populacji chorych, które otrzymały ≥ 1 dawkę leków. Liczby chorych, u których przerwano leczenie zostały dokładnie opisane na schemacie typu <i>flow diagram</i> dla poszczególnych etapów terapii, wraz z podaniem przyczyn.</p> <p>W analizie ITT oraz analizie <i>safety</i> uwzględniono wszystkie chore włączone do badania i poddane randomizacji. W momencie odcięcia danych dla głównej analizy leczenie kontynuowało 44,8% chorych w grupie PAL+LET i 27,5% w grupie PBO+LET – więcej w grupie ocenianej niż kontrolnej, co wynikało m.in. z mniejszej liczby progresji.</p>
	Ryzyko błędu systematycznego	niska	niska
Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	Uzasadnienie	<p>Protokół badania nie był dostępny dla autorów analizy. Wydaje się jednak, że większość punktów końcowych została oceniona i przedstawiona w głównej lub dodatkowej publikacji. Szczegółowo raportowano zdarzenia niepożądane.</p>	<p>W badaniu zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki dotyczące oceny punktów końcowych opisanych w protokole. W momencie daty odcięcia danych dla analizy głównego punktu końcowego (PFS) dane dla analizy OS były niewystarczające do wykonania obliczeń (obserwacja dla tego punktu końcowego nie została zakończona, utrzymano podwójne zaślepienie). Nie opublikowano oceny jakości życia, która była wymieniona jako punkt końcowy w głównej publikacji badania.</p>
Inne czynniki (other bias)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie	niskie
	Uzasadnienie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Poniżej zaprezentowano graficzną ilustrację sumarycznej oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach *PALOMA-1* i *PALOMA-2*.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT *PALOMA-1* i *PALOMA-2*.



1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W obu badaniach zastosowano bardzo spójne kryteria selekcji chorych – włączano dorosłe pacjentki chore na miejscowo zaawansowanego (LABC) lub przerzutowego raka piersi (MBC), nie kwalifikujące do operacji lub radioterapii z zamiarem wyleczenia (*with curative intent*), z obecnymi receptorami hormonalnymi (ER-dodatnie) i brakiem receptora HER2 (HER2-ujemny). Choroba musiała być mierzalna według kryteriów RECIST lub choroba przerzutowa była ograniczona wyłącznie do kości. Obecność zaawansowanych, objawowych przerzutów trzewnych z ryzykiem wystąpienia powikłań zagrażających życiu stanowiła czynnik wykluczający z udziału w badaniu *PALOMA-2*, natomiast w obydwu przerzuty do mózgu lub OUN.

Chore nie mogły wcześniej otrzymać terapii w chorobie zaawansowanej. Dozwolone było wcześniejsze stosowanie letrozolu (*PALOMA-1*) lub ogółem niesteroidowych inhibitorów aromatazy (*PALOMA-2*) w terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, pod warunkiem, że została zakończona w okresie dłuższym niż 12 miesięcy od rozpoczęcia badania (bez nawrotu w czasie ≤ 12 miesięcy po jej zakończeniu). Z badań dodatkowo wykluczano pacjentki otrzymujące jakąkolwiek wcześniejszą terapię choroby zaawansowanej oraz stosujące inhibitory CDK.

W obydwu próbach mogły wziąć udział tylko kobiety po menopauzie, w dobrym ogólnym stanie zdrowia (ECOG ≤ 1 w PALOMA-1, ≤ 2 w PALOMA-2), z prawidłową czynnością narządów wewnętrznych.

Tabela 9. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5 (PALOMA-1 i PALOMA-2).

Kryterium selekcji	PALOMA-1 [^]	PALOMA-2
Charakterystyka nowotworu	Włączanie <ul style="list-style-type: none"> • ABC: miejscowy nawrót choroby nie kwalifikujący się do operacji lub MBC • ER-dodatni – ocena metodą immunohistochemiczną, ocena tkanki guza pierwotnego lub biopsja nawrotu • HER2-ujemny – ocena za pomocą metody FISH lub immunohistochemiczną 	<ul style="list-style-type: none"> • ABC: miejscowy nawrót choroby nie kwalifikujący się do operacji lub radioterapii z zamiarem wyleczenia (<i>with curative intent</i>) lub MBC, brak wskazań do zastosowania chemioterapii • ER-dodatni – ocena lokalna, ocena tkanki guza pierwotnego lub nawrotu lub przerzutu (najświeższa dostępna) • HER2-ujemny – ocena za pomocą metody zalecanej przez FDA
	Wykluczanie <ul style="list-style-type: none"> • przerzuty do mózgu 	<ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowane lub objawowe przerzuty do OUN • obecność zaawansowanych, objawowych przerzutów trzewnych (np. przerzuty do trzewi lub głównych narządów ciała), z obecnym ryzykiem wystąpienia powikłań zagrażających życiu
Wymagania odnośnie wcześniejszego leczenia	Włączanie <ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego leczenia choroby zaawansowanej 	<ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego systemowego leczenia choroby zaawansowanej
	Wykluczanie <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie letrozolu w terapii neo- lub adjuwantowej w okresie < 12 mies. przed włączeniem do badania • wcześniejsze stosowanie inhibitora CDK 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie NSAIs w terapii neo- lub adjuwantowej, jeśli nawrót choroby wystąpił w czasie terapii lub w okresie < 12 mies. po zakończeniu leczenia • wcześniejsze stosowanie inhibitora CDK
Kryteria odnośnie menopauzy	Włączanie <ul style="list-style-type: none"> • kobiety po menopauzie 	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety po menopauzie, stwierdzanej gdy (jedno z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> – wykonana obustronna ooforektomia – spontaniczne zaprzestanie miesiączkowania ≥ 12 kolejnych miesięcy – stężenie FSH i estradiolu w zakresie wartości pomenopauzalnych (bez innych przyczyn)
Pozostałe kryteria	Włączanie <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • mierzalna choroba według kryteriów RECIST lub choroba przerzutowa ograniczona wyłącznie do kości • status sprawności 0 lub 1 wg ECOG • prawidłowa czynność narządów wewnętrznych (ocena na podstawie badań laboratoryjnych) 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • mierzalna choroba według kryteriów RECIST lub choroba przerzutowa ograniczona wyłącznie do kości • status sprawności 0-2 wg ECOG • prawidłowa czynność narządów wewnętrznych (ocena na podstawie badań laboratoryjnych) • brak współwystępowania innych nowotworów złośliwych w okresie 3 lat przed randomizacją, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>

[^] w opisie pominięto pierwotne kryteria selekcji dla kohorty 2, dotyczące obecności amplifikacji genu CCND1 i/lub utraty p16, od których ostatecznie odstąpiono w badaniu.

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem w obu badaniach uczestniczyło 831 chorych na lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, 528 włączono do grupy PAL+LET, a 303 do grupy kontrolnej (LET). Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami, z wyjątkiem niewielkich różnic w umiejscowieniu choroby, okresu bez wznowy choroby i wcześniejszego leczenia w badaniu PALOMA-1. W tabeli poniżej przedstawiono dane na ten temat.

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5 (PALOMA-1 i PALOMA-2).

Charakterystyka wyjściowa		PALOMA-1		PALOMA-2	
		PAL 125 + LET 2,5 N = 84	LET 2,5 N = 81	PAL 125 + LET 2,5 N = 444	LET 2,5 N = 222
	mediana (zakres) [lata]	63 (54–71)	64 (56–70)	62 (30–89)	61 (28–88)
Wiek	< 65 lat, n (%)	bd.	bd.	263 (59,2%)	141 (63,5%)
	≥ 65 lat, n (%)	bd.	bd.	181 (40,8%)	81 (36,5%)
Rasa, n (%)	Biała	bd.	bd.	344 (77,5%)	172 (77,5%)
	Azjatycka	bd.	bd.	65 (14,6%)	30 (13,5%)
	Czarna	bd.	bd.	8 (1,8%)	3 (1,4%)
	Inna	bd.	bd.	27 (6,1%)	17 (7,7%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	46 (55%)	45 (56%)	257 (57,9%)	102 (45,9%)
	1	38 (45%)	36 (44%)	178 (40,1%)	117 (52,7%)
	2	0	0	9 (2,0%)	3 (1,4%)
Stopień zaawansowania choroby (<i>staging</i>) w momencie włączenia do badania, n (%)	III	2 (2%)	1 (1%)	11 (2,5%)	6 (2,7%)
	IV:	82 (98%)	80 (99%)	433 (98%) [^]	216 (97%) [^]
	- <i>de novo</i>	44 (52%)	37 (46%)	167 (37,6%) [^]	81 (36,5%) [^]
	- progresja	38 (45%)	43 (53%)	277 (62,4%) [^]	141 (63,5%) [^]
Obecność przerzutów, n (%)	trzewia	37 (44%)	43 (53%)	214 (48,2%)	110 (49,5%)
	tylko kości	17 (20%)	12 (15%)	103 (23,2%) [†]	48 (21,6%) [†]
	inne (nie trzewne)	30 (36%)	26 (32%)	230 (51,8%)	112 (50,5%)
Liczba ognisk guza, n (%)	1	bd.	bd.	138 (31,1%)	66 (29,7%)
	2	bd.	bd.	117 (26,4%)	52 (23,4%)
	3	bd.	bd.	112 (25,2%)	61 (27,5%)
	≥ 4	bd.	bd.	77 (17,3%)	43 (19,4%)

Charakterystyka wyjściowa	PALOMA-1		PALOMA-2		
	PAL 125 + LET 2,5 N = 84	LET 2,5 N = 81	PAL 125 + LET 2,5 N = 444	LET 2,5 N = 222	
Okres bez wznowy choroby (DFI, <i>disease-free interval</i>), n (%)	> 12 mies. od terapii adjuwantowej do nawrotu	25 (30%)	30 (37%)	178 (40,1%)	93 (41,9%)
	≤ 12 mies. od terapii adjuwantowej do nawrotu lub choroba zaawansowana <i>de-novo</i>	59 (70%)	51 (63%)	99 (22,3%)	48 (21,6%)
	tylko choroba zaawansowana <i>de-novo</i>	44 (52%) [‡]	37 (46%) [‡]	167 (37,6%)	81 (36,5%)
Wcześniejsze leczenie systemowe, n (%)	brak	44 (52%)	37 (46%)	bd.	bd.
	chemioterapia	34 (40%)	37 (46%)	213 (48,0%)	109 (49,1%)
	▪ neoadjuwantowa	bd.	bd.	54 (12,2%)	32 (14,4%)
	▪ adjuwantowa	bd.	bd.	180 (40,5%)	89 (40,1%)
	hormonoterapia	27 (32%)	28 (35%)	249 (56,1%)*	126 (56,8%)*
	▪ tamoksyfen	24 (29%)	24 (30%)	209 (47,1%)	98 (44,1%)
	▪ anastrozol	8 (10%)	11 (14%)	56 (12,6%)	29 (13,1%)
	▪ letrozol	2 (2%)	1 (1%)	36 (8,1%)	16 (7,2%)
	▪ eksemestan	4 (5%)	2 (2%)	30 (6,8%)	13 (5,9%)
	▪ goserelina	bd.	bd.	5 (1,1%)	6 (2,7%)
	▪ toremifen	bd.	bd.	7 (1,6%)	1 (0,5%)
	▪ inne	bd.	bd.	3 (0,7%)	4 (1,8%)

[^] w badaniu podano, że chorych z nawrotem miejscowym (lokoregionalnym, miejscowym i regionalnym) było 11 vs 6, a odległym 294 vs 145, oraz z chorobą nowo zdiagnozowaną 139 vs 71; natomiast w kategorii DFI podano, że choroba w stadium IV *de novo* stwierdzona była u 167 vs 81 chorych; jako, że w momencie początkowej diagnozy IV stopień zaawansowania stwierdzono u 138 vs 72 chorych (co było zbliżone do liczebności podanych przy typie nawrotu „*newly diagnosed*”), natomiast 36 vs 12 miało nieznaną stopień zaawansowania, u 10 vs 1 brakowało danych; uznano, że dane o DFI są bardziej wiarygodne i te liczebności potraktowano jako stopień IV nowo zdiagnozowany (*de novo*);

[‡] kategoria „tylko choroba zaawansowana *de-novo*” wchodzi w skład kategorii „≤ 12 mies. od terapii adjuwantowej do nawrotu lub choroba zaawansowana *de-novo*”;

[†] przerzuty obecne tylko w kościach wchodzą w skład kategorii przerzuty inne (nie trzewne);

^{*} pacjentki, które otrzymywały anastrozol lub letrozol jako jeden ze składników terapii neo- lub adjuwantowej były wykluczane z badania, jeśli progresja choroby wystąpiła w trakcie tej terapii lub w okresie ≤ 12 miesięcy po jej zakończeniu.

W badaniach uczestniczyły kobiety w podobnym wieku, mediana od 61 do 64 lat, o dobrym ogólnym stanie sprawności – 57,4% vs 48,5% miało stan oceniony na 0 wg ECOG (PAL+LET vs LET), a 40,9% vs 50,5% stan 1. W próbie PALOMA-2 podano, że w większości (77,5%) były to kobiety rasy białej.

W próbach PALOMA-1 i PALOMA-2 odsetek chorych z miejscowymi nawrotami był niewielki (< 3%), natomiast większość miała chorobę przerzutową (IV stopień), w tym pierwotnie zdiagnozowaną w stopniu IV u ok 37% w badaniu PALOMA-2 i ok 49% w PALOMA-1.

Około połowa chorych w obu badaniach miała przerzuty do trzewi, natomiast przerzuty tylko do kości obserwowano u około 20% pacjentek. U około 30% chorych stwierdzono 1 ognisko guza, 2 lub 3 ogniska obecne były u około 25% chorych, natomiast 4 i więcej ognisk guza miało \leq 20% pacjentek. Dla chorych z badania *PALOMA-1* takie dane były niedostępne.

Okres bez wznowy choroby u ok. 40% pacjentek był dłuższy niż 12 miesięcy, natomiast u pozostałych 60% chorych wynosił \leq 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej do stwierdzenia nawrotu lub choroby zaawansowanej *de-novo*.

W badaniu *PALOMA-1* uczestniczyło 49% chorych bez wcześniejszego leczenia systemowego. W badaniu *PALOMA-1* 33% pacjentek otrzymywało wcześniej hormonoterapię, podczas gdy w *PALOMA-2* odsetek takich chorych wynosił 56%. Najwięcej chorych otrzymywało wcześniej tamoksyfen – 29% w *PALOMA-1* i 46% w *PALOMA-2*. Leczenie anastrozolem otrzymywał podobny odsetek chorych w obu badaniach, około 12%, natomiast letrozol stosowano u ok. 2% chorych w *PALOMA-1* i 8% w *PALOMA-2*, a eksemestan odpowiednio u ok. 5% pacjentek. Prawie 50% pacjentek otrzymało wcześniej chemioterapię na etapie leczenia adjuwantowego.

1.5.2.3. Wiarygodność zewnętrzna – zgodność z programem lekowym leczenia raka piersi

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

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

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

nia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania z badania lub zgonu. W przypadku wystąpienia toksyczności terapii dozwolone czasowe wstrzymanie podawania palbocyklibu i redukcje dawki (szczegółowy opis modyfikacji dawkowania zawiera Tabela 12). Po ustąpieniu AEs leczenie mogło zostać wznowione. Redukcja dawki letrozolu była zabroniona. Dodatkowo w badaniu PALOMA-2 podano, że leczenie można było kontynuować pomimo stwierdzenia PD, jeśli wg decyzji badacza stanowiło to korzyść dla pacjenta, a w razie zakończenia palbocyklibu/placebo dozwolone było kontynuowanie letrozolu. Zmiana interwencji pomiędzy grupami (*cross-over*) nie była dozwolona.

Tabela 12. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5 (PALOMA-1 i PALOMA-2).

Badanie	Interwencja	Kontrola
	<p>Palbocyklib 125 mg qd (cykl 28-dniowy: 3 tygodnie leku, 1 tydzień przerwy) [PAL 125] + Letrozol 2,5 mg qd [LET 2,5]</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania z badania lub zgonu. W przypadku wystąpienia toksyczności terapii dozwolone czasowe wstrzymanie podawania leku i redukcje dawki. Ocena guza wykonywana lokalnie w momencie skryningu i co 8 tygodni; za pomocą badań obrazowych (TK lub MRI). Chorzy z odpowiedzią musieli mieć udokumentowane potwierdzenie odpowiedzi nie później niż 4 tygodnie po stwierdzeniu odpowiedzi początkowej. 	<p>Letrozol 2,5 mg qd [LET 2,5]</p>
PALOMA-1	<p>Modyfikacja dawkowania palbocyklibu</p> <p>Zdarzenie niepożądane</p> <ul style="list-style-type: none"> Neutropenia 4. stopnia Trombocytopenia 4. stopnia Neutropenia 3. stopnia wraz z udokumentowanym zakażeniem lub gorączką $\geq 38,5^{\circ} \text{C}$ Niehematologiczne zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia (w tym nudności, wymioty, biegunka oraz nadciśnienie tętnicze, jeśli utrzymywały się pomimo leczenia) Opóźnienie kolejnej dawki któregośkolwiek leku o > 1 tydzień z powodu utrzymujących się TRAEs (liczba płytek krwi $< 50000/\mu\text{l}$, ANC $< 1000/\mu\text{l}$, niehematologiczne AEs ≥ 3. stopnia) (tylko w fazie 1) Niezdolność do przyjęcia $\geq 80\%$ zaplanowanej dawki PAL lub LET w czasie 2. cyklu z powodu AEs prawdopodobnie związanych z leczeniem (tylko w fazie 1) 	<p>Reakcja</p> <ul style="list-style-type: none"> → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień[^] → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień[^] → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień[^] → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień[^] → Jeśli w czasie < 2 tygodni wystąpi poprawa, kontynuowanie dawkowania zmniejszonego o 1 stopień[^] → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień[^]
	<p>Kryteria wznowienia leczenia (dane z suplementu):</p> <ul style="list-style-type: none"> ANC $\geq 1000/\mu\text{l}$; Liczba płytek krwi $\geq 50000/\mu\text{l}$; Poprawa niehematologicznych AEs do stanu początkowego lub ≤ 1. stopnia (lub, w zależności od decyzji badacza, ≤ 2. stopnia, bez ryzyka naruszenia bezpieczeństwa pacjenta); Jeśli powyższe warunki nie są spełnione – leczenie letrozolem mogło być kontynuowane, ale leczenie palbocyklibem musiało być opóźnione o 1 tydzień; jeśli po 1-tygodniowym opóźnieniu wystąpiła poprawa (wg powyższych) leczenie palbocyklibem mogło zostać wznowione; Jeśli po 2-tygodniowym opóźnieniu nie wystąpiła poprawa (włączając 1 tydzień przerwy podawania leku, zgodny z harmonogramem) – leczenie palbocyklibem powinno być całkowicie zakończone, jeśli toksyczność terapii została uznana za związana z leczeniem (po konsultacji ze sponsorem); 	

Badanie	Interwencja	Kontrola
	<ul style="list-style-type: none"> Kryteria nie dotyczą letrozolu. 	
	<p>Palbocyklib 125 mg qd (cykl 28-dniowy: 3 tygodnie leku, 1 tydzień przerwy) [PAL 125] + Letrozol 2,5 mg qd [LET 2,5]</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby (wg RECIST), nieakceptowalnej toksyczności, wycofania z badania lub zgonu Leczenie można było kontynuować pomimo stwierdzenia PD, jeśli wg decyzji badacza stanowiło to korzyść dla pacjenta W razie zakończenia palbocyklibu/placebo dozwolone było kontynuowanie letrozolu Zmiana interwencji pomiędzy grupami (<i>cross-over</i>) nie była dozwolona W przypadku wystąpienia toksyczności terapii dozwolone czasowe wstrzymanie podawania palbocyklibu/placebo i redukcje dawki Redukcja dawki letrozolu – zabroniona Rozpoczęcie kolejnego cyklu palbocyklibu/placebo – gdy stwierdzono zmniejszenie nasilenia AEs ≤ 2. Stopnia Ocena guza (badania obrazowe – TK lub MRI) wykonywane 4 tygodnie przed randomizacją i powtarzane co 11-13 tygodni później; wykonywana do momentu wystąpienia PD, rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej lub wycofania z badania 	<p>Placebo dopasowane do palbocyklibu + Letrozol 2,5 mg qd [LET 2,5]</p>
PALOMA-2	<p>Modyfikacja dawkowania palbocyklibu/placebo</p> <p>Zdarzenie niepożądane</p> <ul style="list-style-type: none"> Neutropenia 3. stopnia, bez komplikacji Neutropenia 3. stopnia (ANC < 1000/mm³) wraz z udokumentowanym zakażeniem lub gorączką ≥ 38,5° C Neutropenia 4. stopnia (ANC < 500/mm³) Trombocytopenia 4. stopnia (liczba płytek krwi < 25000/mm³) Niehematologiczne zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia (w tym nudności, wymioty, biegunka oraz nadciśnienie tętnicze, jeśli utrzymywały się pomimo leczenia) 	<p>Reakcja</p> <ul style="list-style-type: none"> → Brak zmian dawkowania → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień[^] → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień[^] → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień[^] → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień[^]

[^] palbocyklib: obniżenie o 1 stopień – do 100 mg/dzień, obniżenie o dwa stopnie – do 75 mg/dzień; zmniejszenie dawki < 75 mg było niedozwolone; zmiana dawki letrozolu nie była dozwolona.

W obu badaniach > 90% chorych otrzymało zaplanowaną dawkę palbocyklibu – 94% w *PALOMA-1* i 93% w *PALOMA-2*. W badaniu *PALOMA-1* z powodu AEs czasowo wstrzymano podawanie leku u 33% chorych, a u 40% opóźniono podanie z tego powodu (Tabela 13). Z kolei w próbie *PALOMA-2* (Tabela 14) ≥ 1 wstrzymanie podania dawki palbocyklibu lub placebo z jakiegokolwiek przyczyny raportowano u 67% chorych z grupy PAL+LET i 41% chorych w grupy kontrolnej. Przynajmniej jedną redukcję dawki palbocyklibu/placebo zastosowano odpowiednio u 36% vs 1% pacjentek, przy czym czas do pierwszej redukcji dawki był dłuższy w grupie palbocyklibu niż kontrolnej, mediana 90 vs 42 dni. Z powodu AEs dawkę palbocyklibu/placebo zmniejszono u 36% vs 1% chorych, odpowiednio w grupie PAL+LET vs LET. Najczęstszą przyczyną redukcji dawki było wystąpienie neutropenii (24% vs < 1%). W badaniu *PALOMA-2* mediana procentowej wartości podanej dawki letrozolu w stosunku do zaplanowanej wyniosła 100% w obu grupach. U 52% vs 44% chorych (PAL+LET vs LET) raportowano ≥ 1 wstrzymanie podania dawki letrozolu z jakiegokolwiek przyczyny.

Tabela 13. Redukcje dawki i czasowe wstrzymanie leczenia w badaniu PALOMA-1.

	PAL+LET, N = 84	PBO+LET, N = 81
Czasowe wstrzymanie terapii z powodu AEs	27 (33%)	3 (4%)
Opóźnienie podania leku z powodu AEs	33 (40%)	
Procent podanej terapii w stosunku do zaplanowanej (<i>mean relative dose intensity</i>)	94% (SD: 26)	
Opóźnienie cyklu i zmniejszenie dawki nie dotyczą grupy LET		

Tabela 14. Redukcje dawki i czasowe wstrzymanie leczenia w badaniu PALOMA-2 (dane z suplementu).

	PAL+LET, N = 444	PBO+LET, N = 222
Palbocycylib lub placebo		
Procent podanej terapii w stosunku do zaplanowanej, mediana (zakres)	93 (40–110)	100 (56–105)
≥ 1 wstrzymanie podania dawki (jakakolwiek przyczyna), n (%)	297 (67%)	92 (41%)
Brak redukcji dawki, n (%)	284 (64%)	219 (99%)
≥ 1 redukcja dawki, n (%)	160 (36%)	3 (1%)
Czas do pierwszej redukcji dawki, mediana (zakres) [dni]	90 (28–785)	42 (29–198)
1 redukcja dawki (do 100 mg), n (%)	97 (22%)	3 (1%)
2 redukcje dawki (do 75 mg), n (%)	63 (14%)	0
Redukcja dawki z powodu AEs [^]	160 (36%)	3 (1%)
neutropenia	108 (24%)	1 (<1%)
zmniejszona liczba neutrofilów	23 (5%)	0
astenia	7 (2%)	0
gorączka neutropeniczna	6 (1%)	0
leukopenia	5 (1%)	0
zmęczenie	5 (1%)	0
zmniejszona liczba białych krwinek	4 (1%)	0
zapalenie błony śluzowej	3 (1%)	0
zwiększona aktywność ALT	3 (1%)	0
wydłużenie odstępu QT	1 (<1%)	1 (<1%)
biegunka	0	1 (<1%)
Letrozol		
Procent podanej terapii w stosunku do zaplanowanej, mediana (zakres)	100 (73–100)	100 (79–100)
≥ 1 wstrzymanie podania dawki (jakakolwiek przyczyna), n (%)	233 (52%)	97 (44%)

[^] przedstawiono AEs, które wystąpiły w grupie z placebo i u > 2 chorych w grupie palbocycylibu.

1.5.4. Definicje punktów końcowych

W tabeli poniżej przedstawiono definicje poszczególnych punktów końcowych, dla których prezentowano wyniki w badaniach PALOMA-1 i PALOMA-2.

Tabela 15. Definicje poszczególnych punktów końcowych w badaniach PALOMA-1 i PALOMA-2.

Punkt końcowy	Definicja	Ocena w populacji	PALOMA-1	PALOMA-2
Przeżycie wolne od progresji (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>)	czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby lub zgonu, wg kryteriów RECIST	ITT	+	+
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)	czas od randomizacji do zgonu	ITT	+	- ¹
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response</i>)	potwierdzona odpowiedź całkowita (CR, z ang. <i>complete response</i>) lub częściowa (PR, z ang. <i>partial response</i>) wg kryteriów RECIST	ITT	+	+
Korzyść kliniczna (CBR, z ang. <i>clinical benefit</i>)	suma odpowiedzi całkowitej (CR, z ang. <i>complete response</i>) i częściowej (PR, z ang. <i>partial response</i>) i choroby stabilnej (StD, z ang. <i>choroba stabilna</i>) utrzymującej się przez ≥ 24 tygodnie	ITT	+	+
Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. <i>duration of response</i>)	ocena dla chorych uzyskujących CR lub PR	ITT	+	+
Bezpieczeństwo	liczba i odsetek chorych, u których obserwowano poszczególne AEs	<i>safety</i>	+	+
Jakość życia (HRQoL, z ang. <i>health-related quality-of-life</i>)	ocena nasilenia bólu i jego wpływu na życie codzienne – ocena wykonywana przez pacjentów, przy użyciu kwestionariusza zmodyfikowanego <i>Brief Pain Inventory (Short Form; mBPI-sf)</i> – wykonywana 1. dnia każdego cyklu leczenia	PRO	+	- ²

¹ w badaniu zaplanowano ocenę przeżycia całkowitego, jednak w momencie odcięcia danych dla głównego punktu końcowego, nie było wystarczającej liczby zgonów do wykonania analizy przeżycia całkowitego; obserwacja dla tego punktu końcowego jest kontynuowana;

² w badaniu również zaplanowano ocenę jakości życia – ocena własna pacjentów przy użyciu kwestionariuszy *EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire* i *the Functional Assessment of Cancer Therapy–Breast*, jednak jej wyniki nie zostały opublikowane, dlatego w danym punkcie przedstawiono informacje dotyczące tylko badania PALOMA-1;

ITT – wszyscy chorzy poddani randomizacji; *safety* – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku; PRO – chorzy poddani randomizacji, którzy wypełnili kwestionariusz BPI na początku badania i ≥ 1 raz później.

1.5.5. Skuteczność kliniczna

W kolejnych rozdziałach zaprezentowano analizę skuteczności terapii skojarzonej palbocyklibem 125 mg z letrozolem 2,5 mg w porównaniu do monoterapii letrozolem 2,5 mg u kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi, ER-dodatniego, HER2-ujemnego, w okresie pomenopauzalnym, które nie otrzymały wcześniej terapii systemowej choroby zaawansowanej.

1.5.5.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. W obydwu badaniach ocena wykonywana była w populacji ITT przez badaczy (*investigator-assessed*). Dla obu badań dane dotyczące tego punktu końcowego pochodzą z analizy końcowej. Dodatkowo w badaniu *PALOMA-2* ocenę PFS wykonała niezależna zaślepią komisja. W *PALOMA-1* podano, że wykonano również analizę wrażliwości PFS w sposób retrospektywny, przez zaślepią niezależną komisję. Wyniki (wraz z metaanalizą danych) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji choroby; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania *PALOMA-1* i *PALOMA-2*.

Badanie	PAL 125 + LET 2,5			LET 2,5			HR (95% CI)
	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	
<i>PALOMA-1</i> (analiza końcowa, odcięcie danych: 29.11.2013; <i>Finn</i> 2015)	84	41 (48,8%*)	20,2 (13,8; 27,5)	81	59 (72,8%*)	10,2 (5,7; 12,6)	0,488 (0,319; 0,748); p = 0,0004
<i>PALOMA-2</i> (analiza końcowa, odcięcie danych: 26.02.2016; <i>Finn</i> 2016)	444	194 (43,7%)	24,8 (22,1; NO)	222	137 (61,7%)	14,5 (12,9; 17,1)	0,58 (0,46; 0,72); p < 0,001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,4819	528	235 (44,5%)	–	303	196 (64,7%)	–	0,56 (0,46; 0,68) p < 0,0001

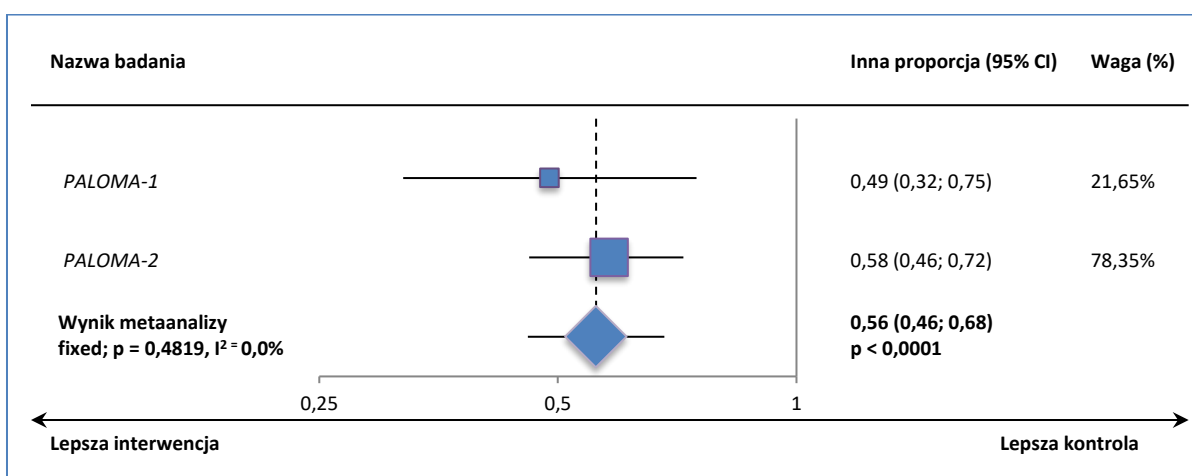
NO nie osiągnięto;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W populacji ITT analiza PFS wykazała w obydwu badaniach, że stosowanie palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem istotnie statystycznie wydłuża czas bez progresji choroby lub zgonu w porównaniu do monoterapii letrozolem, HR (dla metaanalizy) wyniósł 0,56 (95% CI: 0,46; 0,68), $p < 0,0001$ (Wykres 3). W obydwu badaniach obserwowano wydłużenie PFS w grupie PAL+LET o 10 miesięcy wobec LET – *PALOMA-1*: mediana 20,2 vs 10,2 miesięcy, *PALOMA-2*: mediana 24,8 vs 14,5 miesięcy. Badanie *PALOMA-2* zostało przeprowadzone celem potwierdzenia wyników *PALOMA-1*, w podobnej populacji pacjentek, obserwowane wyniki obu prób klinicznych były spójne.

W badaniu *PALOMA-2* w ocenie niezależnej zaślepionej komisji mediana PFS w grupie PAL+LET wyniosła 0,5 mies. (95% CI: 0,46; 0,58) vs 0,68 mies. (95% CI: 0,64; 0,72) w grupie kontrolnej. Oszacowany HR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,84) był istotny statystycznie, $p = 0,001$. W badaniu *PALOMA-1* dodatkowo wykonano również retrospektywną analizę wrażliwości PFS przez niezależną zaślepioną komisję, która analizowała otrzymane skany. Nie przedstawiono wyników tej analizy, jednak autorzy komentują ją w ramach dyskusji – autorzy opisują, że w pewnych przypadkach były niezgodności z oceną badaczy, ale szeroka analiza wrażliwości odnośnie PFS w licznych podgrupach wyróżnionych na podstawie cech klinicznych i demograficznych potwierdza podstawowe wyniki.

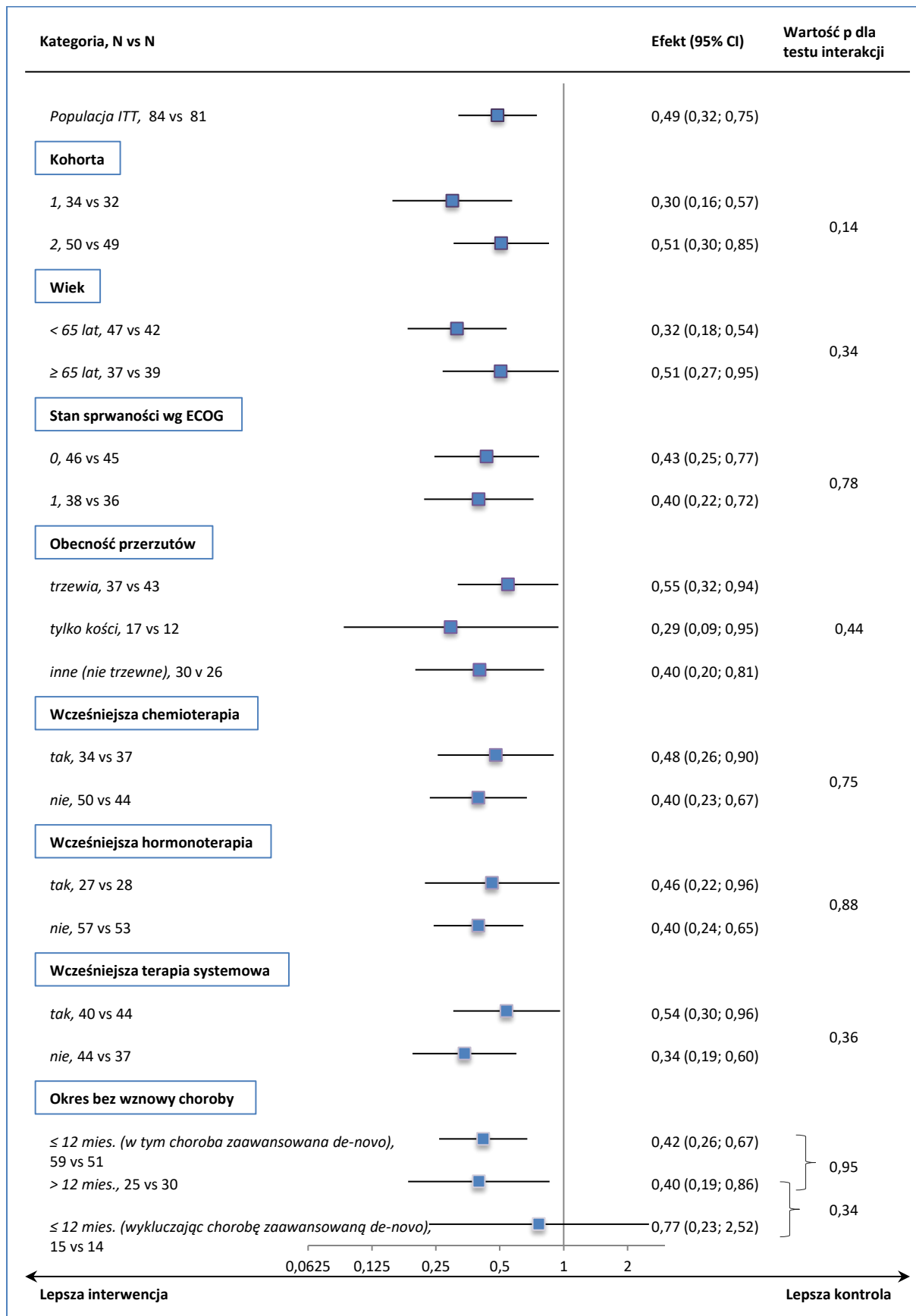
Wykres 3. Metaanaliza hazardu względnego PFS; populacja ITT; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania *PALOMA-1* i *PALOMA-2*.



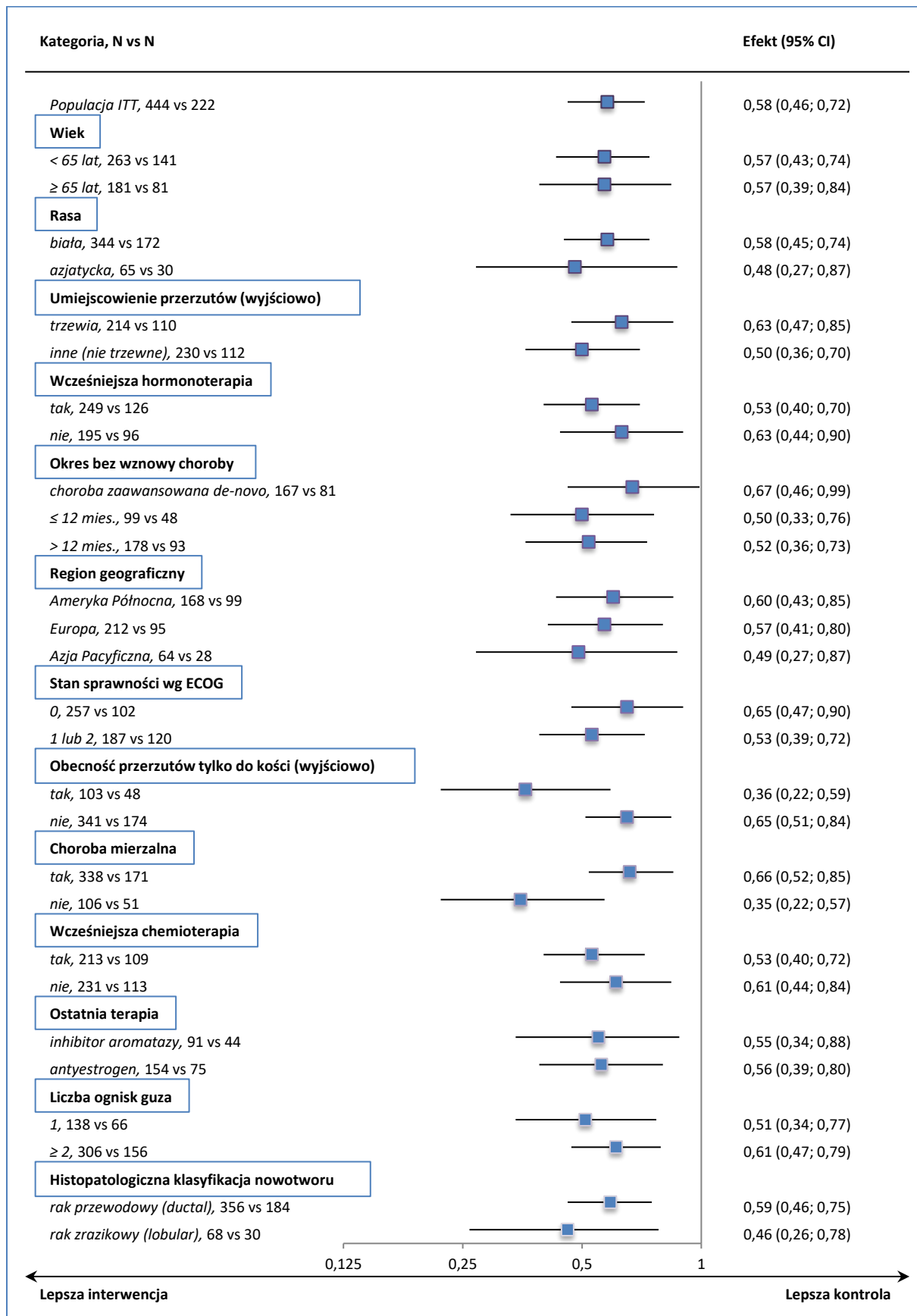
Analiza w podgrupach

W obydwu badaniach przedstawiono również analizę PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych. Dane te przedstawiono graficznie na wykresach – Wykres 4 i Wykres 5. W badaniu *PALOMA-1* analizy w podgrupach były spójne z wynikiem analizy w populacji ITT – wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS w grupie PAL+LET vs LET; z wyjątkiem podgrupy pacjentów z nawrotem choroby w okresie ≤ 12 mies. od zakończenia leczenia adjuwantowego, co może wynikać ze zbyt małej liczby chorych (15 vs 14; liczbowy wynik na korzyść grupy PAL+LET, ale nieistotny statystycznie). Podobnie, w badaniu *PALOMA-2* analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynników stratyfikacyjnych były spójne z wynikiem w populacji ITT – wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS w grupie PAL+LET vs LET dla każdej z analizowanych podgrup.

Wykres 4. Analiza hazardu względnego PFS w podgrupach; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badanie PALOMA-1.



Wykres 5. Analiza hazardu względnego PFS w podgrupach; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badanie PALOMA-2.



1.5.5.2. Przeżycie całkowite (OS)

Końcowe wyniki analizy przeżycia całkowitego były dostępne tylko dla badania *PALOMA-1* – przedstawiono je w tabeli poniżej. W badaniu *PALOMA-2* w momencie przeprowadzania analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS), dane dla oceny przeżycia całkowitego były niewystarczające do przeprowadzenia analizy, ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po wystąpieniu 390 zgonów.

Tabela 17. Przeżycie całkowite (OS); PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badanie *PALOMA-1*.

Badanie	PAL 125 + LET 2,5			LET 2,5			HR (95% CI)
	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	
<i>PALOMA-1</i> (analiza końcowa, odcięcie danych: 29.11.2013; Finn 2015)	84	bd.	37,5 (28,4; NO)	81	bd.	33,3 (26,4; NO)	0,813 (0,492; 1,345), p = 0,42

NO nie osiągnięto.

Mediana OS była dłuższa w grupie PAL+LET w porównaniu do grupy kontrolnej, 37,5 vs 33,3 miesiące (w obu grupach wartość górnego przedziału ufności nie została osiągnięta). Hazard względny wystąpienia zgonu oszacowany między grupami wyniósł 0,813 (95% CI: 0,492; 1,345), ale wynik nie był istotny statystycznie p = 0,42. Pomimo liczbowego wyniku świadczącego o korzystnym wpływie palbocyklibu na przeżycie całkowite, badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej do jego potwierdzenia, ponadto w momencie analizy wystąpiło tylko kilka zgonów.

1.5.5.3. Odpowiedź na leczenie

W obydwu badaniach przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie – radiologiczna ocena odpowiedzi guza była wykonywana wg kryteriów RECIST, w populacji ITT. Przedstawiono również wyniki odpowiedzi w populacji z chorobą mierzalną. W badaniach wyróżniono obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) i korzyść kliniczną (CBR) – definicje przedstawiono w rozdziale 1.5.4. Definicje punktów końcowych, a w próbie *PALOMA-1* pokazano również dane o poszczególnych rodzajach odpowiedzi składających się na powyższy: odpowiedź całkowita (CR), częściowa (PR), choroba stabilna (StD) – w tym utrzymująca się < 24 i ≥ 24 tygodni – oraz progresja choroby (PD). Podano również dane o liczbie chorych z odpowiedzią niemożliwą do określenia. W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki chorych z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi.

Tabela 18. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (ORR, CBR, CR, PR, StD, PD, nieokreślona); PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Odpowiedź obiektywna (ORR), populacja ITT						
PALOMA-1 (analiza końcowa)†	84	36 (42,9%)	81	27 (33,3%)	1,29 (0,87; 1,91) p = 0,2121	0,10 (-0,05; 0,24) p = 0,2055
PALOMA-2 (analiza końcowa)‡	444	187* (42,1%)	222	77* (34,7%)	1,21 (0,98; 1,50) p = 0,0712	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0606
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,8023	528	223 (42,2%)	303	104 (34,3%)	1,23 (1,02; 1,48) NNT = 13 (7; 99) p = 0,0296	0,08 (0,01; 0,15) p = 0,0244
Korzyść kliniczna (CBR), populacja ITT						
PALOMA-1 (analiza końcowa)†	84	68 (81,0%)	81	47 (58,0%)	1,40 (1,13; 1,73) NNT = 7 (5; 10) p = 0,0021	0,23 (0,09; 0,37) p = 0,0023
PALOMA-2 (analiza końcowa)‡	444	377* (84,9%)	222	156* (70,3%)	1,21 (1,10; 1,33) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001	0,15 (0,08; 0,22) p < 0,0001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,2231	528	445 (84,3%)	303	203 (67,0%)	1,24 (1,14; 1,36) NNT = 7 (5; 10) p < 0,0001	0,16 (0,10; 0,23) p < 0,0001
Odpowiedź całkowita (CR), populacja ITT						
PALOMA-1 (analiza końcowa)†	84	1 (1,2%)	81	1 (1,2%)	0,96 (0,06; 15,16) p = 0,9794	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9794
Odpowiedź częściowa (PR), populacja ITT						
PALOMA-1 (analiza końcowa)†	84	35 (41,7%)	81	26 (32,1%)	1,30 (0,87; 1,95) p = 0,2072	0,10 (-0,05; 0,24) p = 0,2004
Choroba stabilna (StD), populacja ITT						
PALOMA-1 (analiza końcowa)†	84	37 (44,0%)	81	30 (37,0%)	-	-
Choroba stabilna (StD) ≥ 24 tyg., populacja ITT						
PALOMA-1 (analiza końcowa)†	84	32 (38,1%)	81	20 (24,7%)	-	-
Choroba stabilna (StD) < 24 tyg., populacja ITT						
PALOMA-1 (analiza końcowa)†	84	5 (6,0%)	81	10 (12,3%)	-	-
Progresja choroby (PD), populacja ITT						
PALOMA-1 (analiza końcowa)†	84	3 (3,6%)	81	18 (22,2%)	0,16 (0,05; 0,52) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0025	-0,19 (-0,29; -0,09) p = 0,0002
Nieokreślona, populacja ITT						
PALOMA-1 (analiza końcowa)†	84	8 (9,5%)	81	6 (7,4%)	-	-

Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Odpowiedź obiektywna (ORR), populacja chorych z chorobą mierzalną						
PALOMA-1 (analiza końcowa)†	65	36 (55,4%)	66	26 (39,4%)	1,41 (0,97; 2,04) p = 0,0714	0,16 (-0,01; 0,33) p = 0,0634
PALOMA-2 (analiza końcowa)‡	338	187* (55,3%)	171	76* (44,4%)	1,24 (1,03; 1,51) NNH = 10 (5; 58) p = 0,0262	0,11 (0,02; 0,20) p = 0,0196
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,5679	403	223 (54,9%)	237	102 (43,0%)	1,28 (1,08; 1,52) NNT = 9 (5; 26) p = 0,0050	0,12 (0,04; 0,20) p = 0,0034
Korzyść kliniczna (CBR), populacja chorych z chorobą mierzalną						
PALOMA-2 (analiza końcowa)‡	338	285* (84,3%)	171	121* (70,8%)	1,19 (1,07; 1,33) NNH = 8 (5; 18) p = 0,0013	0,14 (0,06; 0,21) p = 0,0007
Odpowiedź całkowita (CR), populacja chorych z chorobą mierzalną						
PALOMA-1 (analiza końcowa)†	65	1 (1,5%)	66	0 (0,0%)	3,05 (0,13; 73,42) p = 0,4928	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4669
Odpowiedź częściowa (PR), populacja chorych z chorobą mierzalną						
PALOMA-1 (analiza końcowa)†	65	35 (53,8%)	66	26 (39,4%)	1,37 (0,94; 1,99) p = 0,1019	0,14 (-0,02; 0,31) p = 0,0939
Choroba stabilna (StD), populacja chorych z chorobą mierzalną						
PALOMA-1 (analiza końcowa)†	65	20 (30,8%)	66	22 (33,3%)	-	-
Progresja choroby (PD), populacja chorych z chorobą mierzalną						
PALOMA-1 (analiza końcowa)†	65	2 (3,1%)	66	15 (22,7%)	0,14 (0,03; 0,57) NNH = 6 (4; 12) p = 0,0063	-0,20 (-0,31; -0,09) p = 0,0004
Nieokreślona, populacja chorych z chorobą mierzalną						
PALOMA-1 (analiza końcowa)†	65	7 (10,8%)	66	3 (4,5%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

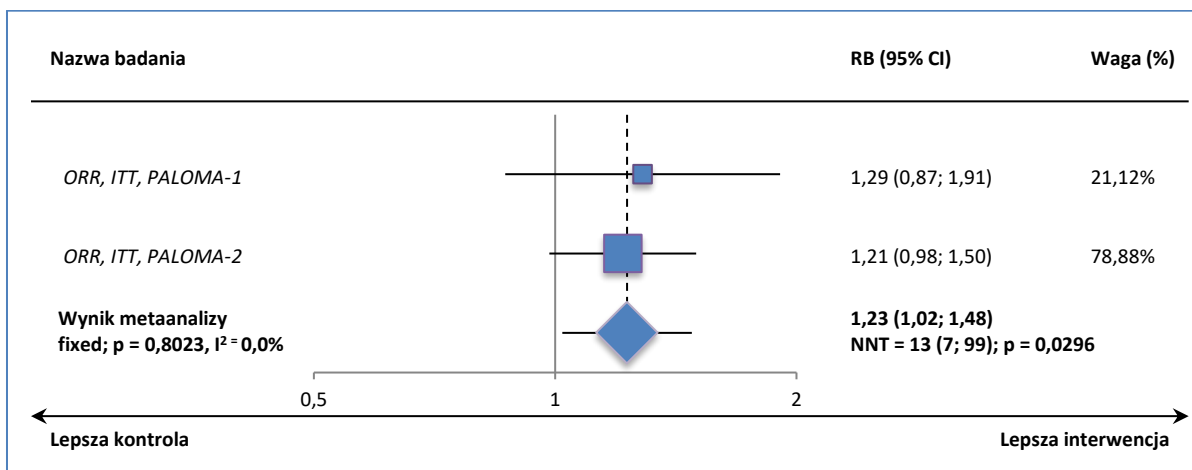
† analiza końcowa, odcięcie danych: 29.11.2013; Finn 2015;

‡ analiza końcowa, odcięcie danych: 26.02.2016; Finn 2016.

Populacja ITT

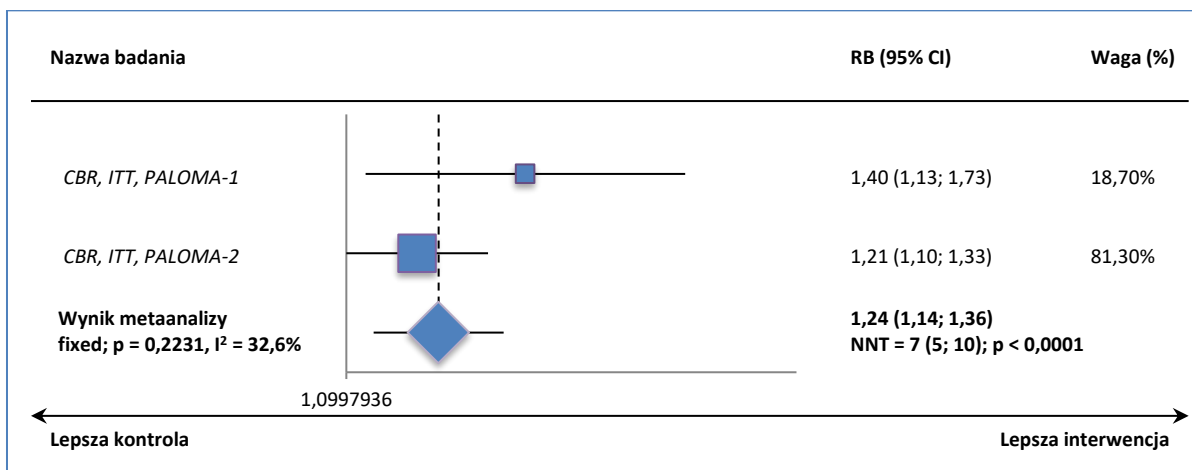
Ogółem w obu badaniach **obiektywną odpowiedź na leczenie** uzyskało 42,2% chorych w grupie PAL+LET, w porównaniu do 34,3% w grupie LET. Prawdopodobieństwo uzyskania ORR było o 23% większe w grupie PAL+LET w porównaniu do LET, RB = 1,23 (95% CI: 1,02; 1,48) i był to wynik istotny statystycznie, p = 0,0296 (Wykres 6, Wykres 28). Lecząc palboccyklibem w skojarzeniu z letrozolem zamiast samym letrozolem 13 kobiet chorych na ABC, HR+, HER2-, w wieku pomenopauzalnym, nie leczonych wcześniej hormonoterapią, można oczekiwać uzyskania jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi obiektywnej, NNT = 13 (95% CI: 7; 99). Metaanalizę wykonano modelem efektów stałych, ze względu na nieznamiennej heterogeniczność danych (p = 0,8023).

Wykres 6. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi obiektywnej (ORR), populacja ITT; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.



Również w przypadku **korzyści klinicznej** wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania CBR o 24% u chorych leczonych palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem wobec samego letrozolu, RB = 1,24 (95% CI: 1,14; 1,36), $p < 0,0001$ (Wykres 7, Wykres 30). Korzyść kliniczną stwierdzono u 84,3% chorych w grupach PAL+LET, w porównaniu do 67,0% w grupach PAL. Współczynnik NNT wyniósł 7 (95% CI: 5; 10), co oznacza, że podając 7 chorym na raka piersi (o charakterystyce takiej jak przedstawiono powyżej) palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem, zamiast samego letrozolu, można uzyskać jeden przypadek więcej CBR. Metaanalizę wykonano modelem *fixed*, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna ($p = 0,2231$).

Wykres 7. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania korzyści klinicznej (CBR), populacja ITT; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.



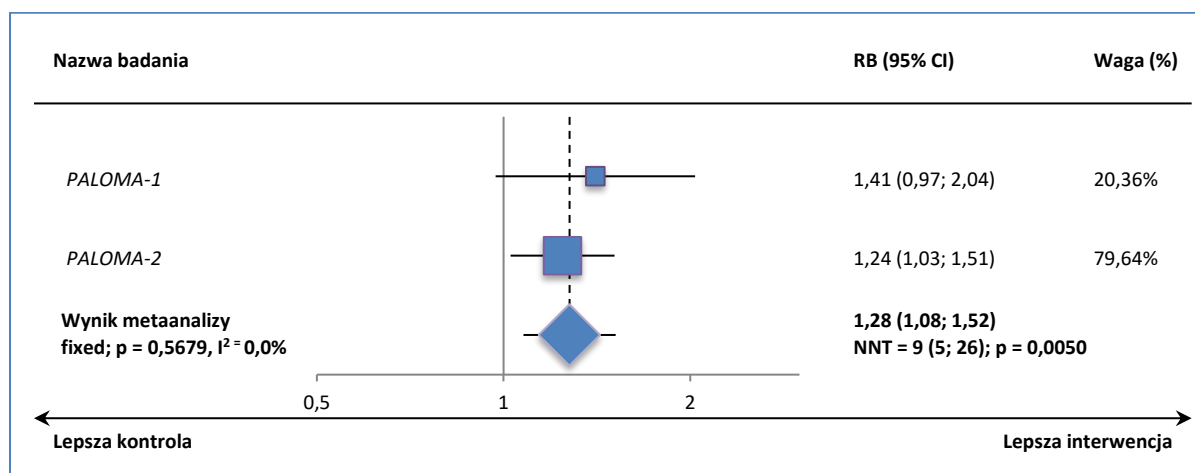
W badaniu *PALOMA-1* **odpowiedź całkowitą** uzyskało po jednej chorej w obu grupach (1,2%), natomiast **odpowiedź częściową** 41,7% chorych w grupie PAL+LET i 32,1% chorych w grupie LET. Dla obydwu rodzajów odpowiedzi nie wykazano znamienych różnic między grupami. W badaniu *PALOMA-2* nie przedstawiono takich danych.

Progresję choroby stwierdzono u istotnie mniejszego odsetka chorych w grupie PAL+LET niż w grupie LET (3,6% vs 22,2%), RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,52), p = 0,0025. Aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku progresji choroby, należy leczyć palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem, zamiast samym letrozolem, 6 chorych na raka piersi (o charakterystyce opisanej powyżej), NNT = 6 (95% CI: 4; 12). Wyniki dla tego punktu końcowego były dostępne tylko w badaniu *PALOMA-1*.

Populacja z chorobą mierzalną

Wyniki w populacji z chorobą mierzalną były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ITT. W wyniku przeprowadzonej modelem *fixed* metaanalizy (nieistotna heterogeniczność danych, p = 0,5679, Wykres 8, Wykres 29) wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania **ORR** u chorych z grup PAL+LET w porównaniu do grup otrzymujących LET (54,9% vs 43,0%): 1,28 (95% CI: 1,08; 1,52), p = 0,0050, NNT = 9 (95% CI: 5; 26).

Wykres 8. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi obiektywnej (ORR), populacja z chorobą mierzalną; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania *PALOMA-1* i *PALOMA-2*.



Korzyść kliniczna również była obserwowana znamienne częściej u chorych leczonych PAL+LET niż otrzymujących tylko LET (84,3% vs 70,8%), RB = 1,19 (95% CI: 1,07; 1,33), p = 0,0013, NNH = 8 (95% CI: 5; 18) – wynik na podstawie danych z badania *PALOMA-2*.

Zarówno częstość **CR** jak i **PR** nie różniła się znamienne między grupami, natomiast ryzyko wystąpienia **PD** było istotnie mniejsze w grupie PAL+LET niż LET (3,1% vs 22,7%): RR = 0,14 (95% CI: 0,03; 0,57), p = 0,0063, NNH = 6 (95% CI: 4; 12) – badanie *PALOMA-1*.

1.5.5.4. Czas trwania odpowiedzi (DoR)

W obu badaniach przedstawiono dane o czasie trwania odpowiedzi (DoR). Wyniki prezentowane są w populacji chorych uzyskujących CR lub PR. Dostępne dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		HR (95% CI)
	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
<i>PALOMA-1</i> (analiza końcowa, odcięcie danych: 29.11.2013; <i>Finn 2015</i>)	84	20,3 (13,4; 25,8)	81	11,1 (9,3; 31,6)	bd.
<i>PALOMA-2</i> (analiza końcowa, odcięcie danych: 26.02.2016; <i>Finn 2016</i>)	444	22,5 (19,8; 28,0)	222	16,8 (14,2; 28,5)	bd.

NO nie osiągnięto.

Czas trwania odpowiedzi był dłuższy u chorych leczonych palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem, mediana 20,3 i 22,5 miesięcy odpowiednio w badaniu *PALOMA-1* i *PALOMA-2*, w porównaniu do monoterapii letrozolem, odpowiednio mediana 11,1 i 16,8 miesięcy. Autorzy badań nie przedstawili oszacowania istotności statystycznej różnic między grupami.

1.5.5.5. Ocena bólu wg Brief Pain Inventory (BPI)

W badaniu *PALOMA-1*, w publikacji *Bell 2016*, przedstawiono ocenę nasilenia bólu i jego wpływu na codzienne życie chorych. Ocena bólu wykonywana była przez pacjentki, przy użyciu *Brief Pain Inventory* (BPI) – opis kwestionariusza znajduje się w załączniku rozdział 3.3.3. Pacjentki wykonywały ocenę w momencie rozpoczęcia badania (dzień 1., cykl 1.) i każdego 1. dnia kolejnego cyklu, oraz na końcu leczenia lub wycofania z badania. Zgodnie z protokołem pacjentki musiały wypełnić kwestionariusz BPI przed otrzymaniem jakiegokolwiek terapii, wykonaniem testu i konsultacją postępów terapii z lekarzem/badaczem. W analizie uwzględniono populację chorych poddanych randomizacji, którzy wypełnili kwestionariusz BPI na początku badania i przynajmniej jeden raz później. Chore, które nie wypełniły kwestionariusza po rozpoczęciu terapii albo przed jej rozpoczęciem były wykluczane z analizy PRO (*patient-reported outcome*). W analizie BPI uwzględniono 76 pacjentek z grupy PAL 125 + LET 2,5 i 74 pacjentki z grupy LET 2,5.

Na początku badania wyniki oceny nasilenia bólu (PS, *Pain Severity score*) były podobne pomiędzy grupami. Obserwowane średnie wartości PS utrzymywały się na podobnym poziomie w czasie, aż do późniejszych cykli, w których liczba leczonych znacznie zmalała. Różnica między grupami w średniej zmianie w stosunku do wartości początkowej była istotna statystycznie na korzyść palbocyklibu skojarzonego z letrozolem tylko dla niektórych cykli (np. cykle 5, 6, 7, 8, 10, 12, $p < 0,05$).

Również ocena wpływu bólu na życie codzienne (PI, *Pain Interference score*) na początku badania nie różniła się pomiędzy grupami. Średnie wartości oceny PI były podobne w czasie trwania terapii. Również w tym wypadku chorzy z grupy PAL+LET wykazywali większą liczbowo redukcję wyniku oceny PI

w stosunku do wartości początkowej, jednak różnica między grupami nie uzyskała istotności statystycznej w żadnym cyklu.

Porównanie wypadkowego wyniku oceny PS (nasilenie bólu) i PI (wpływ bólu na życie codzienne) pomiędzy grupami wykonane za pomocą modelu efektów mieszanych (*repeated measures mixed effects model*) nie wykazało istotnych statystycznie różnic, zarówno dla wyników oceny nasilenia bólu (1,43 vs 1,5, PAL+LET vs LET), jak i jego wpływu na życie codzienne (1,63 vs 1,58, PAL+LET vs LET). W analizie nie wprowadzono dopasowania na dodatkowo stosowane leki przeciwbólowe lub radioterapię paliatywną, co stanowi ograniczenie przeprowadzonej analizy.

1.5.5.6. Ocena wpływu na odstęp QTc

Dodatkowo odnaleziono abstrakt *Ruiz 2017*, w którym zamieszczono analizę wpływu skojarzenia palbocyklibu i letrozolu na wartość odstępu QTc u części chorych z badania *PALOMA-2*. Analizowany parametr oceniano potrójnym badaniem EKG w 5 różnych punktach czasowych (0, 2, 4, 6 i 8 godzin) tuż po rozpoczęciu terapii, jak i w 14. dniu leczenia. Wartości odstępu QTc były korygowane ze względu na tętno z wykorzystaniem metody Fridericia (QTcF), metody Bazetta (QTcB) i czynnika korekcyjnego specyficznego dla badania (QTcS). Przyjęto, że wpływ palbocyklibu na oceniany parametr nie będzie klinicznie istotny, jeżeli górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności dla zmian QTc we wszystkich punktach pomiarowych będzie mniejsza niż 20 ms.

Do analizy włączono 77 pacjentek. Górna granica jednostronnego przedziału ufności 95% CI dla zwiększenia QTc od wartości początkowej we wszystkich ocenianych punktach czasowych przy stężeniach w stanie stacjonarnym (*steady-state*) była mniejsza niż 8 ms. Wskazuje to, że stosowanie palbocyklibu skojarzonego z letrozolem nie ma istotnego wpływu na wartość odstępu QTc.

1.5.5.7. Ocena jakości życia wg skali FACT-B

W ramach przeszukiwania konferencji do analizy włączono także abstrakt *Rugo 2016*, w którym przedstawiono ocenę jakości życia u pacjentek z badania *PALOMA-2*. Jakość życia chorych oceniano na początku badania, w 1. dniu 2. i 3. cyklu oraz w 1. dniu każdego cyklu, począwszy od 5. aż do zakończenia leczenia. W analizie wykorzystano skalę FACT-B (*Functional Assessment of Cancer Therapy Scale-Breast*), która zawiera skalę ogólną FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy Scale-General*) oraz podskalę związaną z objawami i leczeniem raka piersi – BCS (*Breast Cancer Subcale*). Z kolei skala FACT-G mierzy funkcjonowanie w czterech podskalach: stanu fizycznego (PWB, z ang. *Physical Well-Being*), stanu emocjonalnego (EWB, z ang. *Emotional Well-Being*), życia rodzinnego i towarzyskiego (SWB, z ang. *Social Well-Being*) oraz funkcjonowania w życiu codziennym (FWB, z ang. *Functional Well-Being*). Dodatkowo użyto także wskaźnika TOI, który jest sumą wyników wy-

branych podskal kwestionariusza FACT (PWB, FWB, BCS). Wyższe wyniki w tych skalach i podskalach odzwierciedlają lepsze funkcjonowanie pacjentek (*Stępień 2011*).

Wyniki oceny zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Ocena jakości życia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badanie PALOMA-2.

Skala/podskala	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		p odnośnie zmian
	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	
PWB	21,9 (5,5)	-0,5	21,8 (5,4)	-0,3	0,414
SWB	21,8 (5,9)	-0,6	22,2 (5,6)	-0,7	0,762
EWB	16,3 (4,7)	0,7	16,6 (4,7)	0,5	0,538
FWB	17,5 (6,0)	0,2	18,3 (6,0)	0,3	0,707
BCS	24 (5,6)	0,19	24,2 (5,5)	0,83	0,055
TOI	63,4 (13,6)	-0,1	64,3 (13,3)	0,71	0,325
FACT-G	77,7 (15,5)	-0,39	79,1 (15,4)	-0,53	0,883
FACT-B	101,5 (19,1)	-0,11	103,2 (18,7)	0,22	0,782

Wartości wyjściowe wszystkich analizowanych skal i podskal były zbliżone między analizowanymi grupami. Różnice między palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem w odniesieniu do monoterapii letrozolem pod względem zmian od wartości wyjściowych nie były znamienne w żadnej z analizowanych skal i podskal. Oznacza to, że intensyfikacja leczenia poprzez dołączenie do letrozolu palbocyklibu mającego wykazywać efekt synergistyczny z hormonoterapią, nie prowadzi do wystąpienia toksyczności terapii mogących pogarszać jakość życia chorych.

1.5.6. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji *safety*, czyli w obrębie chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W obydwu badaniach przedstawiono dane AEs bez względu na nasilenie raportowanych u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup oraz o wszystkich odnotowanych AEs 4. stopnia, a w badaniu *PALOMA-1* również o wszystkich AEs 3. stopnia.

1.5.6.1. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane

Poniższa tabela zawiera dane o częstości występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs), dla których przedstawiono informacje w badaniach *PALOMA-1* i *PALOMA-2*.

Tabela 21. Liczba i odsetek chorych z ciężkimi (*serious*) AEs; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	PALOMA-2	444	87 (19,6%)	222	28 (12,6%)	1,55 (1,05; 2,30) NNH = 15 (8; 80) p = 0,0285	0,07 (0,01; 0,13) p = 0,0167
Ciężka gorączka neutropeniczna	PALOMA-2	444	7 (1,6%)	222	0 (0,0%)	7,52 (0,43; 131,02) p = 0,1666	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0218
Ciężka zatorowość płucna	PALOMA-1	83	3 (3,6%)	77	0 (0,0%)	6,50 (0,34; 123,83) p = 0,2132	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1257
Ciężki ból pleców	PALOMA-1	83	2 (2,4%)	77	0 (0,0%)	4,64 (0,23; 95,20) p = 0,3192	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2427
Ciężka biegunka	PALOMA-1	83	2 (2,4%)	77	0 (0,0%)	4,64 (0,23; 95,20) p = 0,3192	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2427

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu PALOMA-2 w grupie PAL+LET odnotowano istotnie więcej **ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych** niż w grupie LET, 19,6% vs 12,6%, RR = 1,55 (95% CI: 1,05; 2,30), p = 0,0285. Lecząc palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem, zamiast samym letrozolem, 15 chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, HR-dodatniego, HER2-ujemnego, bez wcześniejszej terapii hormonalnej w chorobie zaawansowanej, należy spodziewać się jednego więcej przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego, NNH = 15 (95% CI: 8; 80).

Ciężką gorączkę neutropeniczną odnotowano u 7 (1,6%) chorych z grupy PAL+LET w badaniu PALOMA-2, wobec braku takiego SAE w grupie kontrolnej – różnica między grupami nieistotna statystycznie. Zaznaczono, że to zdarzenie niepożądane ustępowało w czasie. W badaniu PALOMA-1 nie odnotowano przypadków ciężkiej gorączki neutropenicznej.

Autorzy badania PALOMA-2 podali, że z wyjątkiem gorączki neutropenicznej, nie było innych ciężkich AEs, które wystąpiły z częstością większą niż 1% w grupie PAL+LET. Z kolei w badaniu PALOMA-1 SAEs odnotowanymi u więcej niż jednej pacjentki w grupie PAL+LET były: ciężka zatorowość płucna (u 3 chorych, 4%), ciężki ból pleców (2 chore, 2%) i ciężka biegunka (również u 2 chorych, 2%) – działania te nie wystąpiły w grupie kontrolnej, a różnica częstości między grupami nie była statystycznie znamienna. W grupie PAL poszczególne ciężkie AEs nie wystąpiły u więcej niż jednej pacjentki.

1.5.6.2. Przedwczesne zakończenie leczenia

W obydwu badaniach przedstawiono dane na temat zakończenia leczenia z powodu wystąpienia PD lub AEs. Dodatkowo w próbie PALOMA-1 podano dane o zakończeniu leczenia z powodu AEs związanych z leczeniem (TRAEs, z ang. *treatment-related adverse events*), a w PALOMA-2 o zakończeniu wyłącznie palbocyklibu lub placebo (PAL/PBO) z powodu AEs. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

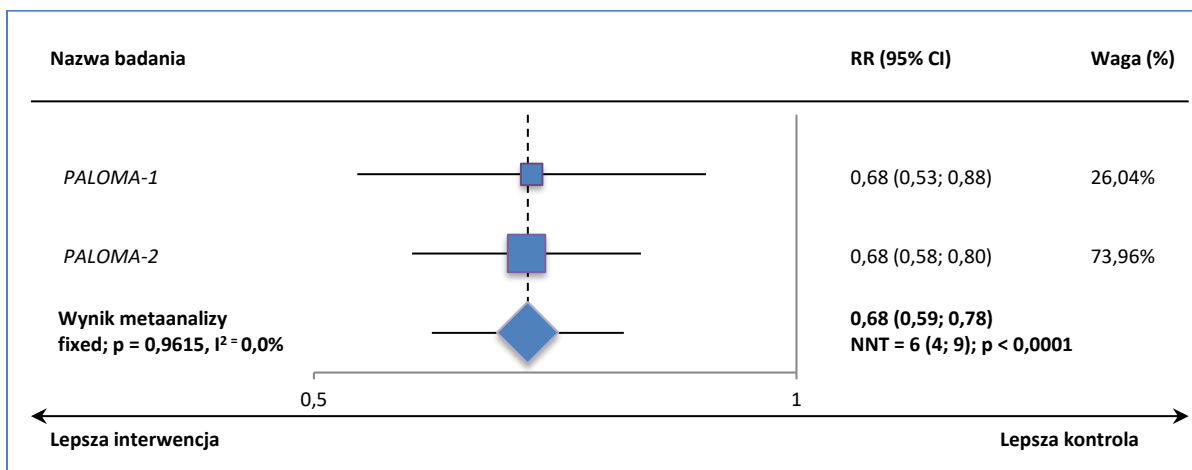
Tabela 22. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

Przyczyna	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Zakończenie leczenia z powodu PD	PALOMA-1	83	42 (50,6%)	77	57 (74,0%)	0,68 (0,53; 0,88) NNH = 5 (3; 12) p = 0,0029	-0,23 (-0,38; -0,09) p = 0,0016
	PALOMA-2	444	171 (38,5%)	222	126 (56,8%)	0,68 (0,58; 0,80) p < 0,0001	-0,18 (-0,26; -0,10) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,9615		527	213 (40,4%)	299	183 (61,2%)	0,68 (0,59; 0,78) NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001	-0,19 (-0,26; -0,12) p < 0,0001
Zakończenie leczenia z powodu AEs	PALOMA-1	83	11 (13,3%)	77	2 (2,6%)	5,10 (1,17; 22,29) p = 0,0303	0,11 (0,03; 0,19) NNH = 10 (6; 40) p = 0,0101
	PALOMA-2	444	43 (9,7%)	222	13 (5,9%)	1,65 (0,91; 3,01) p = 0,0998	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0696
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,1629		527	54 (10,2%)	299	15 (5,0%)	2,02 (1,17; 3,49) NNH = 19 (12; 63) p = 0,0113	0,05 (0,02; 0,09) p = 0,0050
Zakończenie PAL/PBO z powodu AEs	PALOMA-2	444	33 (7,4%)	222	10 (4,5%)	1,65 (0,83; 3,29) p = 0,1542	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1169
Zakończenie leczenia z powodu TRAEs	PALOMA-1	83	6 (7,2%)	77	2 (2,6%)	2,78 (0,58; 13,38) p = 0,2013	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1695

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

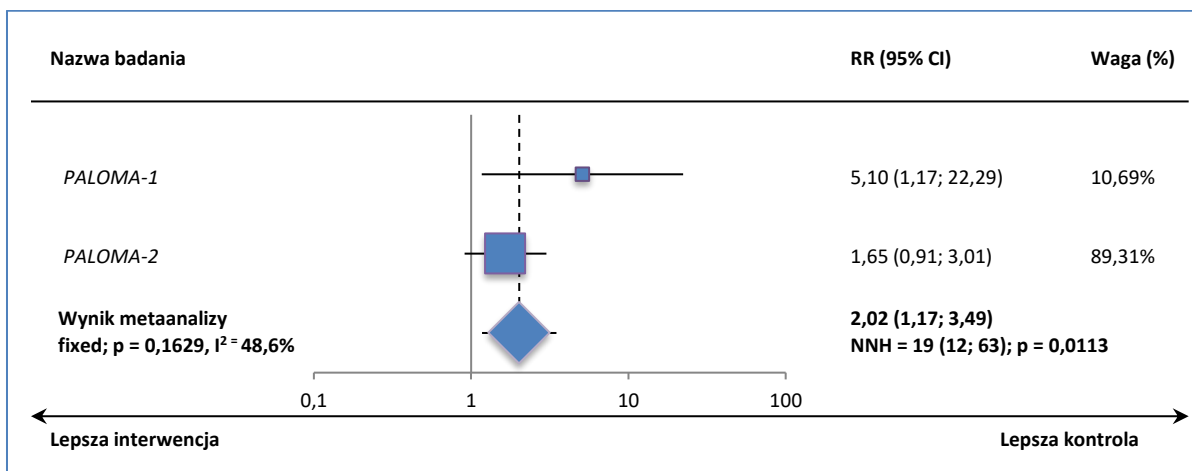
W obydwu badaniach istotnie mniej chorych leczonych PAL+LET niż LET **zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu wystąpienia PD** – 40,4% vs 56,8%. Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego wyniosło 0,68 (95% CI: 0,59; 0,78) i było istotne statystycznie (p < 0,0001). Lecząc 6 pacjentek terapią PAL+LET zamiast LET można uniknąć jednego więcej przypadku zakończenia leczenia z powodu PD, NNT = 6 (95% CI: 4; 9). Z uwagi na nieznamiennej heterogeniczność danych (p = 0,9615), w obliczeniach wykorzystano model *fixed* (Wykres 9, Wykres 34).

Wykres 9. Metaanaliza ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu PD; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.



Zakończenie leczenia z powodu AEs występowało istotnie częściej u chorych otrzymujących PAL+LET w porównaniu do LET, 10,2% vs 5,0%, RR = 2,02 (95% CI: 1,17; 3,49), $p = 0,0113$. Współczynnik NNH wyniósł 19 (95% CI: 12; 63), co oznacza, że stosując u 19 chorych PAL+LET zamiast PAL, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku zakończenia leczenia z powodu AEs. Metaanalizę wykonano zgodnie z założeniami modelu efektów stałych, ponieważ nie wykazano znamiennej heterogeniczności danych ($p = 0,1629$) – Wykres 10, Wykres 35. W badaniu PALOMA-1 z powodu TRAEs leczenie PAL+LET zakończyło 7,2% chorych w porównaniu do 2,6% chorych kończących stosowanie LET z tego powodu – różnica nieistotna statystycznie. Z kolei w PALOMA-2 podano, że odpowiednio 7,4% i 4,5% chorych zakończyło stosowanie palbocyklibu albo placebo z powodu AEs – różnica również statystycznie nieznamienne.

Wykres 10. Metaanaliza ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu AEs; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.



1.5.6.3. Zgony

W obydwu badaniach podano dane dotyczące zgonów – zebrano je w tabeli poniżej. Rodzaj zaprezentowanych informacji uniemożliwił wykonanie metaanaliz dla tego punktu końcowego.

Tabela 23. Zgony; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Zgony z powodu PD	PALOMA-1	83	1 (1,2%) [†]	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Zgony w trakcie leczenia	PALOMA-2	444	10 (2,3%)	222	4 (1,8%)	1,25 (0,40; 3,94) p = 0,7033	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6920
Zgony z powodu TRAEs	PALOMA-2	444	0 (0,0%)	222	1 (0,5%) [^]	0,17 (0,01; 4,08) p = 0,2725	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4293

[†] nie stwierdzono zgonów związanych ze stosowanym leczeniem;

[^] 1 zgon w wyniku uznanego za związany z leczeniem zakażenia dolnych dróg oddechowych i zatorowości płucnej w grupie LET.

W badaniu PALOMA-1 w grupie palbocyklibu wystąpił jeden zgon z powodu PD, przy braku takich zdarzeń w grupie kontrolnej. Ryzyko względne między grupami nie było istotne statystycznie. Natomiast nie stwierdzono żadnych zgonów związanych ze stosowanym leczeniem. Z kolei w próbie PALOMA-2 w trakcie leczenia odnotowano 10 (2,3%) zgonów w grupie PAL+LET i 4 (1,8%) w grupie LET, jednak tylko jeden zgon (0,5%) w grupie PAL był spowodowany TRAEs (w wyniku zakażenia dolnych dróg oddechowych i zatorowości płucnej). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

1.5.6.4. Działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, które wystąpiły u przynajmniej 10% chorych w jednej z grup. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz zawiera Tabela 24, natomiast graficznie przedstawiono je na wykresach w załączniku (rozdziały od 3.1.4. do 3.1.27.).

Tabela 24. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
AEs ogółem	PALOMA-1	83	83 (100,0%)	77	65 (84,4%)	1,18 (1,07; 1,31) NNH = 7 (5; 14) p = 0,0008	0,16 (0,07; 0,24) p = 0,0002
	PALOMA-2	444	439 (98,9%)	222	212 (95,5%)	1,04 (1,00; 1,07) NNH = 30 (16; 209) p = 0,0243	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0224
Wynik metaanalizy fixed; [^] p = 0,0055		527	522 (99,1%)	299	277 (92,6%)	1,06 (1,03; 1,10) NNH = 17 (12; 33)	0,06 (0,03; 0,09) p < 0,0001

Zdarzenie niepożądane	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
p = 0,0001							
Neutropenia	PALOMA-1	83	62 (74,7%)	77	4 (5,2%)	14,38 (5,49; 37,64) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001	0,70 (0,59; 0,80) p < 0,0001
	PALOMA-2	444	353 (79,5%)	222	14 (6,3%)	12,61 (7,58; 20,98) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001	0,73 (0,68; 0,78) p < 0,0001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,8124		527	415 (78,7%)	299	18 (6,0%)	12,93 (8,24; 20,30) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001	0,72 (0,68; 0,77) p < 0,0001
Leukopenia	PALOMA-1	83	36 (43,4%)	77	2 (2,6%)	16,70 (4,16; 67,02) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001	0,41 (0,30; 0,52) p < 0,0001
	PALOMA-2	444	173 (39,0%)	222	5 (2,3%)	17,30 (7,22; 41,47) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001	0,37 (0,32; 0,42) p < 0,0001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,9661		527	209 (39,7%)	299	7 (2,3%)	17,16 (8,15; 36,12) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001	0,38 (0,33; 0,42) p < 0,0001
Zmęczenie	PALOMA-1	83	34 (41,0%)	77	18 (23,4%)	1,75 (1,08; 2,83) NNH = 6 (4; 30) p = 0,0219	0,18 (0,03; 0,32) p = 0,0151
	PALOMA-2	444	166 (37,4%)	222	61 (27,5%)	1,36 (1,06; 1,74) NNH = 11 (6; 40) p = 0,0139	0,10 (0,03; 0,17) p = 0,0087
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,3575		527	200 (38,0%)	299	79 (26,4%)	1,43 (1,15; 1,78) NNH = 9 (6; 21) p = 0,0012	0,12 (0,05; 0,18) p = 0,0006
Niedokrwistość	PALOMA-1	83	29 (34,9%)	77	5 (6,5%)	5,38 (2,19; 13,19) NNH = 4 (3; 6) p = 0,0002	0,28 (0,17; 0,40) p < 0,0001
	PALOMA-2	444	107 (24,1%)	222	20 (9,0%)	2,68 (1,71; 4,19) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001	0,15 (0,10; 0,21) p < 0,0001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,1718		527	136 (25,8%)	299	25 (8,4%)	3,12 (2,09; 4,64) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001	0,18 (0,13; 0,23) p < 0,0001
Nudności	PALOMA-1	83	21 (25,3%)	77	10 (13,0%)	1,95 (0,98; 3,87) p = 0,0568	0,12 (0,00; 0,24) p = 0,0442
	PALOMA-2	444	156 (35,1%)	222	58 (26,1%)	1,34 (1,04; 1,74) NNH = 12 (7; 59) p = 0,0226	0,09 (0,02; 0,16) p = 0,0154
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,3202		527	177 (33,6%)	299	68 (22,7%)	1,42 (1,12; 1,80) NNH = 11 (7; 30) p = 0,0043	0,10 (0,03; 0,16) p = 0,0024
Ból stawów	PALOMA-1	83	19 (22,9%)	77	12 (15,6%)	1,47 (0,76; 2,82) p = 0,2483	0,07 (-0,05; 0,19) p = 0,2380
	PALOMA-2	444	148 (33,3%)	222	75 (33,8%)	0,99 (0,79; 1,24) p = 0,9075	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9077

Zdarzenie niepożądane	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,2574		527	167 (31,7%)	299	87 (29,1%)	1,04 (0,84; 1,29) p = 0,7191	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,7189
Łysienie	PALOMA-1	83	18 (21,7%)	77	2 (2,6%)	8,35 (2,00; 34,81) NNH = 6 (4; 11) p = 0,0036	0,19 (0,10; 0,29) p < 0,0001
	PALOMA-2	444	146 (32,9%)	222	35 (15,8%)	2,09 (1,50; 2,91) NNH = 6 (5; 10) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,24) p < 0,0001
Wynik metaanalizy fixed; ^^ p = 0,0603		527	164 (31,1%)	299	37 (12,4%)	2,35 (1,71; 3,24) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001	0,18 (0,12; 0,23) p < 0,0001
Biegunka	PALOMA-1	83	17 (20,5%)	77	8 (10,4%)	1,97 (0,90; 4,30) p = 0,0885	0,10 (-0,01; 0,21) p = 0,0731
	PALOMA-2	444	116 (26,1%)	222	43 (19,4%)	1,35 (0,99; 1,84) p = 0,0590	0,07 (0,00; 0,13) p = 0,0452
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,3759		527	133 (25,2%)	299	51 (17,1%)	1,43 (1,07; 1,90) NNH = 14 (8; 57) p = 0,0155	0,07 (0,02; 0,13) p = 0,0104
Uderzenia gorąca	PALOMA-1	83	17 (20,5%)	77	9 (11,7%)	1,75 (0,83; 3,70) p = 0,1406	0,09 (-0,02; 0,20) p = 0,1260
	PALOMA-2	444	93 (20,9%)	222	68 (30,6%)	0,68 (0,52; 0,89) NNH = 11 (6; 40) p = 0,0055	-0,10 (-0,17; -0,03) p = 0,0079
Wynik metaanalizy random; p = 0,0194		527	110 (20,9%)	299	77 (25,8%)	1,02 (0,41; 2,56) p = 0,9591	-0,01 (-0,19; 0,17) p = 0,9178
Trombocytopenia	PALOMA-1	83	14 (16,9%)	77	1 (1,3%)	12,99 (1,75; 96,44) NNH = 7 (5; 15) p = 0,0122	0,16 (0,07; 0,24) p = 0,0003
	PALOMA-2	444	69 (15,5%)	222	3 (1,4%)	11,50 (3,66; 36,13) NNH = 8 (6; 10) p < 0,0001	0,14 (0,10; 0,18) p < 0,0001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,9175		527	83 (15,7%)	299	4 (1,3%)	11,81 (4,36; 31,97) NNH = 7 (6; 10) p < 0,0001	0,14 (0,11; 0,18) p < 0,0001
Zmniejszony apetyt	PALOMA-1	83	13 (15,7%)	77	5 (6,5%)	2,41 (0,90; 6,45) p = 0,0794	0,09 (0,00; 0,19) p = 0,0602
	PALOMA-2	444	66 (14,9%)	222	20 (9,0%)	1,65 (1,03; 2,65) NNH = 18 (10; 119) p = 0,0382	0,06 (0,01; 0,11) p = 0,0221
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,4954		527	79 (15,0%)	299	25 (8,4%)	1,77 (1,16; 2,72) NNH = 16 (10; 48) p = 0,0083	0,07 (0,02; 0,11) p = 0,0038
Duszność	PALOMA-1	83	13 (15,7%)	77	6 (7,8%)	2,01 (0,80; 5,03) p = 0,1353	0,08 (-0,02; 0,18) p = 0,1173
	PALOMA-2	444	66 (14,9%)	222	30 (13,5%)	1,10 (0,74; 1,64) p = 0,6408	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6352
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,2370		527	79 (15,0%)	299	36 (12,0%)	1,22 (0,85; 1,76) p = 0,2802	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2706
Zapalenie nosa	PALOMA-1	83	13 (15,7%)	77	8 (10,4%)	1,51 (0,66; 3,44)	0,05 (-0,05; 0,16)

Zdarzenie niepożądane	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
i gardła						p = 0,3291	p = 0,3191
	PALOMA-2	444	62 (14,0%)	222	22 (9,9%)	1,41 (0,89; 2,23) p = 0,1430	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1180
	Wynik metaanalizy fixed; p = 0,8884	527	75 (14,2%)	299	30 (10,0%)	1,43 (0,96; 2,14) p = 0,0800	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0643
Ból pleców	PALOMA-1	83	12 (14,5%)	77	12 (15,6%)	0,93 (0,44; 1,94) p = 0,8420	-0,01 (-0,12; 0,10) p = 0,8421
	PALOMA-2	444	96 (21,6%)	222	48 (21,6%)	1,00 (0,74; 1,36) p = 1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p = 1,0000
	Wynik metaanalizy fixed; p = 0,8539	527	108 (20,5%)	299	60 (20,1%)	0,99 (0,74; 1,31) p = 0,9347	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,9347
Ból głowy	PALOMA-1	83	12 (14,5%)	77	8 (10,4%)	1,39 (0,60; 3,22) p = 0,4402	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4336
	PALOMA-2	444	95 (21,4%)	222	58 (26,1%)	0,82 (0,62; 1,09) p = 0,1683	-0,05 (-0,12; 0,02) p = 0,1807
	Wynik metaanalizy fixed; p = 0,2397	527	107 (20,3%)	299	66 (22,1%)	0,87 (0,67; 1,14) p = 0,3278	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3393
Wymioty	PALOMA-1	83	12 (14,5%)	77	3 (3,9%)	3,71 (1,09; 12,65) NNH = 10 (6; 55) p = 0,0361	0,11 (0,02; 0,19) p = 0,0175
	PALOMA-2	444	69 (15,5%)	222	37 (16,7%)	0,93 (0,65; 1,34) p = 0,7075	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7106
	Wynik metaanalizy random; p = 0,0329	527	81 (15,4%)	299	40 (13,4%)	1,64 (0,43; 6,27) p = 0,4709	0,04 (-0,07; 0,16) p = 0,4730
Astenia	PALOMA-1	83	11 (13,3%)	77	3 (3,9%)	3,40 (0,99; 11,74) p = 0,0527	0,09 (0,01; 0,18) p = 0,0305
	PALOMA-2	444	75 (16,9%)	222	26 (11,7%)	1,44 (0,95; 2,19) p = 0,0844	0,05 (0,00; 0,11) p = 0,0640
	Wynik metaanalizy fixed; p = 0,1968	527	86 (16,3%)	299	29 (9,7%)	1,60 (1,08; 2,37) NNH = 17 (10; 72) p = 0,0180	0,06 (0,01; 0,11) p = 0,0110
Zaparcia	PALOMA-1	83	10 (12,0%)	77	7 (9,1%)	1,33 (0,53; 3,31) p = 0,5462	0,03 (-0,07; 0,12) p = 0,5418
	PALOMA-2	444	86 (19,4%)	222	34 (15,3%)	1,26 (0,88; 1,82) p = 0,2047	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1851
	Wynik metaanalizy fixed; p = 0,9257	527	96 (18,2%)	299	41 (13,7%)	1,27 (0,91; 1,78) p = 0,1607	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1448
Kaszel	PALOMA-1	83	10 (12,0%)	77	8 (10,4%)	1,16 (0,48; 2,79) p = 0,7405	0,02 (-0,08; 0,11) p = 0,7394
	PALOMA-2	444	111 (25,0%)	222	42 (18,9%)	1,32 (0,96; 1,81) p = 0,0843	0,06 (0,00; 0,13) p = 0,0684
	Wynik metaanalizy fixed; p = 0,7835	527	121 (23,0%)	299	50 (16,7%)	1,30 (0,97; 1,75) p = 0,0835	0,05 (0,00; 0,11) p = 0,0696
Zapalenie jamy ustnej	PALOMA-1	83	10 (12,0%)	77	2 (2,6%)	4,64 (1,05; 20,50) NNH = 11 (6; 63) p = 0,0430	0,09 (0,02; 0,17) p = 0,0183

Zdarzenie niepożądane	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
	PALOMA-2	444	68 (15,3%)	222	13 (5,9%)	2,62 (1,48; 4,63) NNH = 11 (8; 21) p = 0,0010	0,09 (0,05; 0,14) p < 0,0001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,4804		527	78 (14,8%)	299	15 (5,0%)	2,83 (1,67; 4,81) NNH = 11 (8; 19) p = 0,0001	0,09 (0,06; 0,13) p < 0,0001
Zakażenia górnych dróg oddechowych	PALOMA-1	83	9 (10,8%)	77	2 (2,6%)	4,17 (0,93; 18,72) p = 0,0619	0,08 (0,01; 0,16) p = 0,0329
	PALOMA-2	444	59 (13,3%)	222	25 (11,3%)	1,18 (0,76; 1,83) p = 0,4600	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4467
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,1109		527	68 (12,9%)	299	27 (9,0%)	1,36 (0,89; 2,05) p = 0,1513	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1372
Zawroty głowy (dizziness)	PALOMA-1	83	8 (9,6%)	77	3 (3,9%)	2,47 (0,68; 8,99) p = 0,1688	0,06 (-0,02; 0,13) p = 0,1428
	PALOMA-2	444	63 (14,2%)	222	33 (14,9%)	0,95 (0,65; 1,41) p = 0,8147	-0,01 (-0,06; 0,05) p = 0,8161
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,1647		527	71 (13,5%)	299	36 (12,0%)	1,05 (0,73; 1,53) p = 0,7767	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7774
Ból w kończynach	PALOMA-1	83	8 (9,6%)	77	6 (7,8%)	1,24 (0,45; 3,40) p = 0,6805	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6784
	PALOMA-2	444	68 (15,3%)	222	39 (17,6%)	0,87 (0,61; 1,25) p = 0,4541	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4636
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,5228		527	76 (14,4%)	299	45 (15,1%)	0,91 (0,65; 1,28) p = 0,5884	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,5950
Ból kości	PALOMA-1	83	10 (12,0%)	77	3 (3,9%)	3,09 (0,88; 10,82) p = 0,0773	0,08 (0,00; 0,16) p = 0,0522
Krwawienie z nosa	PALOMA-1	83	9 (10,8%)	77	1 (1,3%)	8,35 (1,08; 64,38) NNH = 11 (6; 42) p = 0,0417	0,10 (0,02; 0,17) p = 0,0089
Grypa	PALOMA-1	83	9 (10,8%)	77	1 (1,3%)	8,35 (1,08; 64,38) NNH = 11 (6; 42) p = 0,0417	0,10 (0,02; 0,17) p = 0,0089
Ból mięśniowo-szkieletowy	PALOMA-1	83	9 (10,8%)	77	5 (6,5%)	1,67 (0,59; 4,76) p = 0,3377	0,04 (-0,04; 0,13) p = 0,3250
Neuropatia obwodowa	PALOMA-1	83	8 (9,6%)	77	4 (5,2%)	1,86 (0,58; 5,92) p = 0,2961	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,2796
Ból części ustnej gardła (oropharyngeal pain)	PALOMA-1	83	8 (9,6%)	77	1 (1,3%)	7,42 (0,95; 57,97) p = 0,0560	0,08 (0,02; 0,15) p = 0,0168
Wysypka	PALOMA-2	444	79 (17,8%)	222	26 (11,7%)	1,52 (1,01; 2,30) NNH = 17 (9; 181) p = 0,0471	0,06 (0,01; 0,12) p = 0,0310
Bezsenność	PALOMA-2	444	66 (14,9%)	222	26 (11,7%)	1,27 (0,83; 1,94) p = 0,2707	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2498
Suchość skóry	PALOMA-2	444	55 (12,4%)	222	13 (5,9%)	2,12 (1,18; 3,79) NNH = 16 (10; 46) p = 0,0117	0,07 (0,02; 0,11) p = 0,0033
Ból mięśni	PALOMA-2	444	53 (11,9%)	222	20 (9,0%)	1,33 (0,81; 2,16) p = 0,2588	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2343

Zdarzenie niepożądane	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Zakażenie dróg moczowych	PALOMA-2	444	53 (11,9%)	222	17 (7,7%)	1,56 (0,92; 2,63) p = 0,0956	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0694
Ból brzucha	PALOMA-2	444	50 (11,3%)	222	12 (5,4%)	2,08 (1,13; 3,83) NNH = 18 (10; 60) p = 0,0182	0,06 (0,02; 0,10) p = 0,0061
Obrzęk obwodowy	PALOMA-2	444	50 (11,3%)	222	14 (6,3%)	1,79 (1,01; 3,16) NNH = 21 (11; 164) p = 0,0463	0,05 (0,01; 0,09) p = 0,0254
Zaburzenia smaku	PALOMA-2	444	45 (10,1%)	222	11 (5,0%)	2,05 (1,08; 3,88) NNH = 20 (11; 85) p = 0,0282	0,05 (0,01; 0,09) p = 0,0112
Niestrawność	PALOMA-2	444	41 (9,2%)	222	27 (12,2%)	0,76 (0,48; 1,20) p = 0,2388	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2580
Lęk	PALOMA-2	444	36 (8,1%)	222	25 (11,3%)	0,72 (0,44; 1,17) p = 0,1836	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2046
Zatorowość płucna	PALOMA-2	444	4 (0,9%)	222	3 (1,4%)	0,67 (0,15; 2,95) p = 0,5934	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6149
Gorączka	PALOMA-2	444	55 (12,4%)	222	19 (8,6%)	1,45 (0,88; 2,38) p = 0,1440	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1171
Gorączka neutropeniczna	PALOMA-2	444	8 (1,8%)	222	0 (0,0%)	8,52 (0,49; 146,93) p = 0,1403	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0126

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ obliczona heterogeniczność danych (p = 0,0055) sugeruje użycie modelu *random*, jednak wówczas wyniki metaanalizy są nieistotne statystycznie: RR = 1,10 (95% CI: 0,95; 1,27), p = 0,1936; RD = 0,09 (95% CI: -0,04; 0,21), p = 0,1680; z uwagi na fakt, że obydwa wyniki z badań są istotne statystycznie, metaanalizę wykonano modelem *fixed*;

^^ obliczona heterogeniczność danych (p = 0,0603) sugeruje użycie modelu *random*, jednak wówczas wyniki metaanalizy są nieistotne statystycznie: RR = 3,50 (95% CI: 0,92; 13,25), p = 0,0653; RD = 3,50 (95% CI: 0,92; 13,25), p = 0,0653; z uwagi na fakt, że obydwa wyniki z badań są istotne statystycznie, metaanalizę wykonano modelem *fixed*.

- **AEs bez względu na stopień nasilenia, które wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie PAL+LET niż w LET**

Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia wystąpiły u prawie wszystkich chorych leczonych palbocyclobem w skojarzeniu z letrozolem (99,1%) w porównaniu do 92,6% chorych otrzymujących tylko letrozol. Ryzyko względne wystąpienia AEs ogółem było o 6% większe w grupach PAL+LET niż w LET, RR = 1,06 (95% CI: 1,03; 1,10) i był to wynik istotny statystycznie, p = 0,0001 (Wykres 36, Wykres 37). Współczynnik NNH = NNH = 17 (95% CI: 12; 33) oznacza, że lecząc PAL+LET zamiast LET 17 chorych na raka piersi (zgodnego z charakterystyką przedstawioną w raporcie) można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego. Wykazano istotną heterogeniczność danych (p = 0,0055), ponieważ przedziały ufności dla RR z pojedynczych badań prawie na siebie nie nachodziły (wartość 1,07 stanowiła dolny CI w jednym badaniu, a w drugim górny CI). Jednak wyniki obydwu badań były silnie istotne statystycznie (p = 0,0008 i p = 0,0243), a dla modelu *random*, wynik metaanalizy okazał się nieistotny, dlatego w obliczeniach zdecydowano się postawić modelem *fixed*.

W przypadku hematologicznych AEs, dodanie palbocyklibu do letrozolu wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem częstości występowania **neutropenii** (78,7% vs 6,0%), **leukopenii** (39,7% vs 2,3%), **niedokrwistości** (25,8% vs 8,4%) i **trombocytopenii** (15,7% vs 1,3%), w porównaniu do monoterapii letrozolem. Ryzyko względne wystąpienia neutropenii dla porównania PAL+LET vs LET wyniosło 12,61 (95% CI: 7,58; 20,98), NNH = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$ (Wykres 38, Wykres 39). W przypadku leukopenii terapia PAL+LET zwiększała ryzyko jej wystąpienia ponad 17-krotnie wobec LET, RR = 17,16 (95% CI: 8,15; 36,12), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$ (Wykres 40, Wykres 41). Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia niedokrwistości w grupach PAL+LET w porównaniu do LET wyniosło 3,12 (95% CI: 2,09; 4,64), NNH = 6 (95% CI: 5; 8), $p < 0,0001$ (Wykres 44, Wykres 45), a dla trombocytopenii RR = 11,81 (95% CI: 4,36; 31,97), NNH = 7 (95% CI: 6; 10), $p < 0,0001$ (Wykres 56, Wykres 57). Wszystkie metaanalizy wykonano modelem efektów stałych, ze względu na nieznamienne heterogeniczności danych, odpowiednio $p = 0,8124$, $p = 0,9661$, $p = 0,1718$ i $p = 0,9175$.

Pozostałymi zdarzeniami niepożądanymi, dla których w wykazano znamienne zwiększenie częstości u chorych leczonych palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do stosowania samego letrozolu były: **zmęczenie** (38,0% vs 26,4%), **nudności** (33,6% vs 22,7%), **łyśnienie** (31,1% vs 12,4%), **biegunka** (25,2% vs 17,1%), **zmniejszony apetyt** (15,0% vs 8,4%), **astenia** (16,3% vs 9,7%), **zapalenie jamy ustnej** (14,8% vs 5,0%). Ryzyko względne wystąpienia zmęczenia wyniosło 1,43 (95% CI: 1,15; 1,78), NNH = 9 (95% CI: 6; 21), $p = 0,0012$ (Wykres 42, Wykres 43). W przypadku nudności oszacowane ryzyko względne pomiędzy grupami wyniosło 1,42 (95% CI: 1,12; 1,80), NNH = 11 (95% CI: 7; 30), $p = 0,0043$ (Wykres 46, Wykres 47). Dla biegunki RR było równe 1,43 (95% CI: 1,07; 1,90), NNH = 14 (95% CI: 8; 57), $p = 0,0155$ (Wykres 52, Wykres 53). Ryzyko względne wystąpienia zmniejszonego apetytu w grupach PAL+LET vs LET wyniosło 1,77 (95% CI: 1,16; 2,72), NNH = 16 (95% CI: 10; 48), $p = 0,0083$ (Wykres 58, Wykres 59). Dla astenii oszacowano, że dodanie palbocyklibu do letrozolu zwiększa ryzyko o 60% w porównaniu do letrozolu, RR = 1,60 (95% CI: 1,08; 2,37), NNH = 17 (95% CI: 10; 72), $p = 0,0180$ (Wykres 70, Wykres 71). W przypadku zapalenia jamy ustnej ryzyko względne pomiędzy grupami wyniosło 2,83 (95% CI: 1,67; 4,81), NNH = 11 (95% CI: 8; 19), $p = 0,0001$ (Wykres 76, Wykres 77). Powyższe metaanalizy wykonano modelem efektów stałych, ponieważ nie wykazano znamiennej heterogeniczności danych, odpowiednio $p = 0,3575$, $p = 0,3202$, $p = 0,3759$, $p = 0,4954$, $p = 0,1968$ i $p = 0,4804$. Ryzyko względne wystąpienia łyśnienia było ponad dwukrotnie większe w grupach PAL+LET niż w LET, RR = 2,35 (95% CI: 1,71; 3,24), NNH = 6 (95% CI: 5; 9), $p < 0,0001$ (Wykres 50, Wykres 51). Podobnie jak w przypadku AEs ogółem, obliczenia wykonano modelem *fixed*, mimo wykazania istotnej heterogeniczności danych, $p = 0,0603$ (bardzo szerokie przedziały ufności dla RR w jednym z badań).

Dodatkowo w badaniu *PALOMA-1* znacząco częściej u chorych leczonych PAL+LET w porównaniu do LET występowały krwawienie z nosa (10,8% vs 1,3%) i grypa (10,8% vs 1,3%), a w badaniu *PALOMA-2* istotnie częściej w grupie PAL+LET raportowano wysypkę (17,8% vs 11,7%), suchość skóry (12,4% vs 5,9%), ból brzucha (11,3% vs 5,4%), obrzęk obwodowy (11,3% vs 6,3%) i zaburzenia smaku (10,1% vs 5,0%).

- **AEs bez względu na stopień nasilenia, które wystąpiły istotnie statystycznie rzadziej w grupie PAL+LET niż w LET**

Uderzenia gorąca w badaniu *PALOMA-2* odnotowano z istotnie mniejszą częstością w grupie PAL+LET niż w LET, 20,9% vs 30,6%, RR = 0,68 (95% CI: 0,52; 0,89), p = 0,0055, NNH = 11 (95% CI: 6; 40), ale wynik przeprowadzonej metaanalizy dla danych z obydwu badań nie potwierdził istotności efektu.

1.5.6.5. Działania niepożądane 3. stopnia

Dane na temat częstości działań niepożądanych o nasileniu 3. stopnia zebrano w tabeli poniżej (Tabela 25). Graficznie wyniki przeprowadzonych metaanaliz zaprezentowano w załączniku (rozdziały od 3.1.28. do 3.1.42.).

Tabela 25. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania *PALOMA-1* i *PALOMA-2*.

Zdarzenie niepożądane 3. stopnia	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
AEs ogółem	<i>PALOMA-1</i>	83	49 (59,0%)	77	16 (20,8%)	2,84 (1,77; 4,55) NNH = 3 (2; 5) p < 0,0001	0,38 (0,24; 0,52) p < 0,0001
	<i>PALOMA-2</i>	444	276 (62,2%)	222	49 (22,1%)	2,82 (2,18; 3,64) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001	0,40 (0,33; 0,47) p < 0,0001
	Wynik metaanalizy fixed; p = 0,9744	527	325 (61,7%)	299	65 (21,7%)	2,82 (2,25; 3,54) NNH = 3 (3; 3) p < 0,0001	0,40 (0,33; 0,46) p < 0,0001
Neutropenia	<i>PALOMA-1</i>	83	40 (48,2%)	77	1 (1,3%)	37,11 (5,23; 263,43) NNH = 3 (2; 3) p = 0,0003	0,47 (0,36; 0,58) p < 0,0001
	<i>PALOMA-2</i>	444	249 (56,1%)	222	2 (0,9%)	62,25 (15,63; 247,96) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001	0,55 (0,50; 0,60) p < 0,0001
	Wynik metaanalizy fixed; p = 0,6656	527	289 (54,8%)	299	3 (1,0%)	55,21 (17,51; 174,08) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001	0,53 (0,49; 0,58) p < 0,0001
Leukopenia	<i>PALOMA-1</i>	83	16 (19,3%)	77	0 (0,0%)	30,64 (1,87; 502,18) NNH = 6 (4; 10) p = 0,0165	0,19 (0,11; 0,28) p < 0,0001
	<i>PALOMA-2</i>	444	107 (24,1%)	222	0 (0,0%)	107,74 (6,73; 1725,59)	0,24 (0,20; 0,28)

Zdarzenie niepożą- dane 3. stopnia	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
						NNH = 5 (4; 5) p = 0,0009	p < 0,0001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,5018		527	123 (23,3%)	299	0 (0,0%)	73,82 (9,63; 566,05) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001	0,23 (0,19; 0,27) p < 0,0001
Zmęczenie	PALOMA-1	83	2 (2,4%)	77	1 (1,3%)	1,86 (0,17; 20,05) p = 0,6108	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6004
	PALOMA-2	444	8 (1,8%)	222	1 (0,5%)	4,00 (0,50; 31,78) p = 0,1899	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0812
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,6286		527	10 (1,9%)	299	2 (0,7%)	3,06 (0,64; 14,57) p = 0,1597	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0865
Niedokrwistość	PALOMA-1	83	4 (4,8%)	77	1 (1,3%)	3,71 (0,42; 32,48) p = 0,2361	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1892
	PALOMA-2	444	23 (5,2%)	222	4 (1,8%)	2,88 (1,01; 8,21) NNH = 30 (17; 149) p = 0,0486	0,03 (0,01; 0,06) p = 0,0143
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,8355		527	27 (5,1%)	299	5 (1,7%)	3,01 (1,17; 7,74) NNH = 30 (18; 100) p = 0,0221	0,03 (0,01; 0,06) p = 0,0055
Nudności	PALOMA-1	83	2 (2,4%)	77	1 (1,3%)	1,86 (0,17; 20,05) p = 0,6108	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6004
	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	4 (1,8%)	0,13 (0,01; 1,11) p = 0,0622	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0868
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,1015		527	3 (0,6%)	299	5 (1,7%)	0,41 (0,11; 1,51) p = 0,1781	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2389
Ból stawów	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	2 (2,6%)	0,46 (0,04; 5,01) p = 0,5270	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5215
	PALOMA-2	444	3 (0,7%)	222	1 (0,5%)	1,50 (0,16; 14,34) p = 0,7248	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7047
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,4831		527	4 (0,8%)	299	3 (1,0%)	0,87 (0,18; 4,18) p = 0,8611	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8568
Biegunka	PALOMA-1	83	3 (3,6%)	77	0 (0,0%)	6,50 (0,34; 123,83) p = 0,2132	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1257
	PALOMA-2	444	6 (1,4%)	222	3 (1,4%)	1,00 (0,25; 3,96) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,2481		527	9 (1,7%)	299	3 (1,0%)	1,64 (0,51; 5,28) p = 0,4082	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3953
Trombocytopenia	PALOMA-1	83	2 (2,4%)	77	0 (0,0%)	4,64 (0,23; 95,20) p = 0,3192	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2427
	PALOMA-2	444	6 (1,4%)	222	0 (0,0%)	6,51 (0,37; 115,12) p = 0,2009	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0379
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,8720		527	8 (1,5%)	299	0 (0,0%)	5,69 (0,70; 46,39) p = 0,1043	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0204
Zmniejszony apetyt	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
	PALOMA-2	444	3 (0,7%)	222	0 (0,0%)	3,51 (0,18; 67,61) p = 0,4058	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1981

Zdarzenie niepożądane 3. stopnia	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,9168		527	4 (0,8%)	299	0 (0,0%)	3,19 (0,36; 28,11) p = 0,2961	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1547
Duszność	PALOMA-1	83	2 (2,4%)	77	1 (1,3%)	1,86 (0,17; 20,05) p = 0,6108	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6004
	PALOMA-2	444	5 (1,1%)	222	3 (1,4%)	0,83 (0,20; 3,46) p = 0,8016	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8071
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,5712		527	7 (1,3%)	299	4 (1,3%)	1,04 (0,31; 3,47) p = 0,9442	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9452
Ból pleców	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
	PALOMA-2	444	6 (1,4%)	222	0 (0,0%)	6,51 (0,37; 115,12) p = 0,2009	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0379
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,1577		527	6 (1,1%)	299	1 (0,3%)	2,16 (0,39; 11,94) p = 0,3783	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2180
Wymioty	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
	PALOMA-2	444	2 (0,5%)	222	3 (1,4%)	0,33 (0,06; 1,98) p = 0,2269	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2821
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,9681		527	2 (0,4%)	299	4 (1,3%)	0,33 (0,07; 1,56) p = 0,1600	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,1955
Astenia	PALOMA-1	83	2 (2,4%)	77	0 (0,0%)	4,64 (0,23; 95,20) p = 0,3192	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2427
	PALOMA-2	444	10 (2,3%)	222	0 (0,0%)	10,52 (0,62; 178,77) p = 0,1034	0,02 (0,01; 0,04) p = 0,0042
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,6900		527	12 (2,3%)	299	0 (0,0%)	7,94 (0,98; 64,19) p = 0,0521	0,02 (0,01; 0,04) p = 0,0028
Ból brzucha	PALOMA-1	83	2 (2,4%)	77	0 (0,0%)	4,64 (0,23; 95,20) p = 0,3192	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2427
	PALOMA-2	444	4 (0,9%)	222	0 (0,0%)	4,51 (0,24; 83,40) p = 0,3115	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1142
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,9892		527	6 (1,1%)	299	0 (0,0%)	4,57 (0,56; 37,49) p = 0,1572	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0535
Ból głowy	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	4 (1,8%)	0,13 (0,01; 1,11) p = 0,0622	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0868
Ból kości	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Zaparcia	PALOMA-2	444	2 (0,5%)	222	1 (0,5%)	1,00 (0,09; 10,97) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Zapalenie jamy ustnej	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Grypa	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Ból mięśniowo-szkieletowy	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Zakażenia górnych dróg oddechowych	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796

Zdarzenie niepożądane 3. stopnia	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Zawroty głowy (dizziness)	PALOMA-2	444	2 (0,5%)	222	0 (0,0%)	2,51 (0,12; 51,97) p = 0,5527	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3432
Ból w kończynach	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	3 (1,4%)	0,17 (0,02; 1,59) p = 0,1198	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1628
Zwiększenie aktywności transferazy γ -glutamylowej	PALOMA-1	83	2 (2,4%)	77	0 (0,0%)	4,64 (0,23; 95,20) p = 0,3192	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2427
Zmniejszenie liczby białych krwinek	PALOMA-1	83	2 (2,4%)	77	0 (0,0%)	4,64 (0,23; 95,20) p = 0,3192	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2427
Zwiększenie aktywności AST	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Ból	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	1 (1,3%)	0,93 (0,06; 14,58) p = 0,9574	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,9575
Ból kręgosłupa	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	1 (1,3%)	0,93 (0,06; 14,58) p = 0,9574	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,9575
Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Sztynność stawów	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Zapalenie płuc	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Rana	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Zmniejszenie stężenia potasu we krwi	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Ból nowotworowy	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Niedokrwienne zapalenie jelita grubego	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Choroba wieńcowa	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Duszność wysiłkowa	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Rak jajowodów	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Złamanie kości	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Granulocytopenia	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Hipermagnezemia	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Wysuwanie się krążka międzykręgowego	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Kamica nerki	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796

Zdarzenie niepożądane 3. stopnia	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Zmniejszenie liczby neutrofilów	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Złamanie patologiczne	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Zapalenie okostnej	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Wybroczyny (<i>petechiae</i>)	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Zaburzenia nerek	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Bakteriemia gronkowcowa	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Niedrożność cewki moczowej	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Wysięk opłucnowy	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	2 (2,6%)	0,19 (0,01; 3,81) p = 0,2747	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2300
Nadciśnienie	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
Ból w klatce piersiowej	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
Zaburzenia smaku	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
Hipokalcemia	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
Zapalenie błony śluzowej	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
Ból szyi	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
Ból miednicy	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
Zawał serca	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
Złamanie kości udowej	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
Niedrożność jelita	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
Skaleczenie	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
Achalazja przełyku	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
Odma płucna	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624
Obrzęk podskórny	PALOMA-1	83	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,49) p = 0,4706	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4624

Zdarzenie niepożądane 3. stopnia	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Wysypka	PALOMA-2	444	4 (0,9%)	222	1 (0,5%)	2,00 (0,22; 17,79) p = 0,5342	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4780
Zakażenie dróg moczowych	PALOMA-2	444	5 (1,1%)	222	0 (0,0%)	5,51 (0,31; 99,24) p = 0,2471	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0658
Niestrawność	PALOMA-2	444	0 (0,0%)	222	1 (0,5%)	0,17 (0,01; 4,08) p = 0,2725	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4293

- **AEs 3. stopnia, które wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie PAL+LET niż w LET**

Ogółem **działania niepożądane o nasileniu 3. stopnia** raportowano istotnie częściej u chorych otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem niż u chorych stosujących sam letrozol, 61,7% vs 21,7%. Ryzyko względne wystąpienia AEs 3. stopnia wyniosło 2,82 (95% CI: 2,25; 3,54) i było istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Metaanalizę wykonano modelem efektów stałych, ze względu na nieznaną heterogeniczność danych ($p = 0,9744$) – Wykres 84, Wykres 85.

Spośród poszczególnych **AEs 3. stopnia, neutropenię** (Wykres 86, Wykres 87), **leukopenię** (Wykres 88, Wykres 89) i **niedokrwistość** (Wykres 92, Wykres 93) **odnotowano znamienne częściej u chorych otrzymujących PAL+LET** w porównaniu do LET: 54,8% vs 1,0%, RR = 55,21 (95% CI: 17,51; 174,08), $p < 0,0001$, NNH = 2 (95% CI: 2; 3) dla neutropenii [model *fixed*, $p = 0,6656$], 23,3% vs 0,0%, RR = 73,82 (95% CI: 9,63; 566,05), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4; 6) dla leukopenii [model *fixed*, $p = 0,5018$] oraz 5,1% vs 1,7%, RR = 3,01 (95% CI: 1,17; 7,74), $p = 0,0221$, NNH = 30 (95% CI: 18; 100) dla niedokrwistości [model *fixed*, $p = 0,8355$].

- **AEs 3. stopnia, które wystąpiły istotnie statystycznie rzadziej w grupie PAL+LET niż w LET**

Żadne z raportowanych AEs 3. stopnia nie wystąpiły istotnie częściej u chorych otrzymujących wyłącznie letrozol w porównaniu do chorych leczonych palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem.

1.5.6.6. Działania niepożądane 4. stopnia

W poniższej tabeli (Tabela 26) przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu 4. stopnia. Autorzy obydwu badań podali dane odnośnie wszystkich zaobserwowanych AEs o takim nasileniu. Wyniki metaanaliz zamieszczono w załączniku na wykresach (rozdziały od 3.1.43. do 3.1.47.).

Tabela 26. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

Zdarzenia niepożądane 4. stopnia	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
AEs ogółem	PALOMA-1	83	14 (16,9%)	77	0 (0,0%)	26,93 (1,63; 443,85) NNH = 6 (4; 12) p = 0,0213	0,17 (0,09; 0,25) p < 0,0001
	PALOMA-2	444	60 (13,5%)	222	5 (2,3%)	6,00 (2,44; 14,73) NNH = 9 (7; 14) p < 0,0001	0,11 (0,08; 0,15) p < 0,0001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,3079		527	74 (14,0%)	299	5 (1,7%)	7,53 (3,26; 17,40) NNH = 9 (7; 12) p < 0,0001	0,12 (0,09; 0,16) p < 0,0001
Neutropenia	PALOMA-1	83	5 (6,0%)	77	0 (0,0%)	10,21 (0,57; 181,71) p = 0,1136	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0343
	PALOMA-2	444	46 (10,4%)	222	1 (0,5%)	23,00 (3,19; 165,68) NNH = 11 (8; 15) p = 0,0019	0,10 (0,07; 0,13) p < 0,0001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,6397		527	51 (9,7%)	299	1 (0,3%)	19,39 (3,72; 101,17) NNH = 12 (9; 16) p = 0,0004	0,09 (0,06; 0,12) p < 0,0001
Niedokrwistość	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,7887		527	2 (0,4%)	299	0 (0,0%)	2,07 (0,22; 19,25) p = 0,5234	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,3806
Zatorowość płucna	PALOMA-1	83	4 (4,8%)	77	0 (0,0%)	8,36 (0,46; 152,71) p = 0,1521	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0656
	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,4283		527	5 (0,9%)	299	0 (0,0%)	4,52 (0,60; 34,14) p = 0,1437	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5521
Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia)	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,7887		527	2 (0,4%)	299	0 (0,0%)	2,07 (0,22; 19,25) p = 0,5234	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,3806
Leukopenia	PALOMA-2	444	3 (0,7%)	222	0 (0,0%)	3,51 (0,18; 67,61) p = 0,4058	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1981
Zmęczenie	PALOMA-1	83	2 (2,4%)	77	0 (0,0%)	4,64 (0,23; 95,20) p = 0,3192	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2427
Trombocytopenia	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Ból pleców	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Ból kości	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796

Zdarzenia niepożądane 4. stopnia	Badanie	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Ból w klatce piersiowej	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Zgorzel	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Złamanie kości ramiennej	PALOMA-1	83	1 (1,2%)	77	0 (0,0%)	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Podwyższona aktywność ALT	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Gorączka neutropeniczna	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Ostre uszkodzenie nerek	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Ostre zapalenie trzustki	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Złamanie patologiczne	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Wysięk osierdziowy	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Sepsa (posocznica)	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Zwiększona aktywność amylazy	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Zwężenie zastawki aortalnej	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Obrzęk płuc	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Bakteriemia gronkowcowa	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Zakrzepowy zawał mózgu	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Urosepsa	PALOMA-2	444	1 (0,2%)	222	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,76) p = 0,8026	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5912
Zwiększona aktywność lipazy	PALOMA-2	444	2 (0,5%)	222	0 (0,0%)	2,51 (0,12; 51,97) p = 0,5527	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3432

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

• **AEs 4. stopnia, które wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie PAL+LET niż w LET**

U chorych leczonych PAL+LET istotnie częściej niż u chorych otrzymujących LET raportowano **działania niepożądane 4. stopnia ogółem** (Wykres 114, Wykres 115), odpowiednio u 14,0% i 1,7% chorych. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia AEs 4. stopnia wyniosło 7,53 (95% CI: 3,26; 17,40) i był to wynik istotny statystycznie, $p < 0,0001$. Lecząc 9 pacjentek PAL+LET zamiast LET należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku AE 4. Stopnia, NNH = 9 (95% CI: 7; 12). Metaanalizę wykonano mo-

delem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była statystycznie znamienne (p = 0,3079).

Jedynym **AEs 4. stopnia**, które występowało ze znamienne większą częstością w grupie PAL+LET niż w LET była **neutropenia** (Wykres 116, Wykres 117), odnotowana odpowiednio u 9,7% vs 0,3% chorych; RR = 19,39 (95% CI: 3,72; 101,17), p = 0,0004, NNH = 12 (95% CI: 9; 16) – model *fixed* (nieistotna heterogeniczność danych: p = 0,7887).

- ***AEs 4. stopnia, które wystąpiły istotnie statystycznie rzadziej w grupie PAL+LET niż w LET***

Nie stwierdzono żadnych AEs o nasileniu 4. stopnia, które wystąpiłyby istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych samym letrozolem w porównaniu do stosowania terapii skojarzonej palbocyklibem i letrozolem.

1.6. Badania bez randomizacji

1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

Do analizy klinicznej włączono także prospektywne badanie bez randomizacji I fazy, *Tamura 2016*. W badaniu oceniono farmakokinetykę, bezpieczeństwo i wstępną (*preliminary*) skuteczność palbocyklibu.

Próba była podzielona na dwa etapy. W pierwszym z nich pacjentom z guzami litymi (*solid tumors*) podawano palbocyklib w monoterapii – z tego względu tej części próby nie opisano w niniejszym raporcie. W drugim etapie tej japońskiej próby pomenopauzalne chore na HR-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi otrzymywały jako pierwszą linię leczenia skojarzenie palbocyklibu w dawce 125 mg z letrozolem w dawce 2,5 mg.

Tabela 27. Charakterystyka metodyki badania Tamura 2016.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ ocena NICE	Okres obserwacji	Liczebność grupy	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
brak*	IVA NICE: 5/8	bd.^	6	mITT^^	bd. (Japonia)	Pfizer Inc.

* badanie bez grupy kontrolnej;

^ data odcięcia danych: 31 marzec 2015 r.;

^^ analiza bezpieczeństwa – chore włączone do badania, które otrzymały co najmniej jedną dawkę leku.

W drugim etapie badania docelową liczebność populacji ustalono na 6 pacjentek. Żadna z chorych nie została utracona z obserwacji podczas trwania próby.

Tabela 28. Przepływ chorych w 2. etapie badania Tamura 2016.

Przepływ chorych

Do drugiego etapu badania włączono 6 pacjentek. Żadna z chorych nie została utracona z obserwacji. Dwie pacjentki zakończyły udział w badaniu w czasie 1. cyklu leczenia (AEs i własna decyzja).

1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Tamura 2016* włączano kobiety w wieku pomenopauzalnym, chore na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi, u których nastąpiła wznowa regionalna lub przerzuty (w tym choroba ograniczona tylko do kości). Stan sprawności pacjentek musiał mieścić się w zakresie 0-1 wg skali ECOG. Chore nie mogły zostać poddane zabiegowi resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia oraz nie mogły u nich występować kliniczne wskazania do zastosowania chemioterapii. Wymagano także, aby u pacjentek zachowana była prawidłowa funkcja szpiku, nerek i wątroby.

Główne kryteria wykluczenia dotyczyły natomiast stosowanego wcześniej leczenia. Pacjentki nie mogły wcześniej przyjmować: systemowego leczenia przeciwnowotworowego w zaawansowanym raku piersi, leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (z nawrotem choroby w ciągu jego trwania lub w okresie do 12 miesięcy od jego zakończenia) oraz chemioterapii, radioterapii, a także stosować leków będących w fazie badań lub innej terapii przeciwnowotworowej w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania. Czynniki uniemożliwiającymi udział w badaniu były także m.in. skorygowany odstęp QT > 470 ms, zespół wydłużonego QT w wywiadzie lub jego rodzinne przypadki czy też istotne klinicznie zaburzenia rytmu komór.

Szczegółowe informacje o zastosowanych kryteriach włączenia i wykluczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

29. Kryteria selekcji w 2. etapie badania Tamura 2016.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 20 lat ECOG: 0-1 prawidłowa funkcja szpiku, nerek i wątroby chore po menopauzie HR+, HER2- gruczolakorak piersi ze wznową lokoregionalną lub przerzutami (w tym choroba ograniczona tylko do kości) brak możliwości przeprowadzania resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia brak klinicznych wskazań do zastosowania chemioterapii 	<ul style="list-style-type: none"> skorygowany odstęp QT > 470 ms zespół wydłużonego QT w wywiadzie (lub udokumentowana historia tego schorzenia w rodzinie) klinicznie istotne zaburzenia rytmu komór lub aktualne leczenie przeciwartymiczne lub implantacja urządzenia do defibrylacji na zaburzenia rytmu serca wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe w zaawansowanym raku piersi, wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe niesteroidowymi inhibitorami aromatazy z nawrotem choroby w ciągu lub w okresie 12 miesięcy od jego zakończenia, a także chemioterapia, radioterapia, stosowanie leków będących w fazie badań lub innej terapii przeciwnowotworowej w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania

1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W drugim etapie próby Tamura 2016 uwzględniono 6 pacjentek o medianie wieku 62 lata. Połowa chorych wykazywała 0. stopień sprawności wg ECOG, druga połowa stopień 1. Wcześniejsze leczenie systemowe otrzymało 67% chorych, jednak zaznaczono, że nie była to terapia stosowana w ramach leczenia wznowy lokoregionalnej czy choroby przerzutowej hormonozależnego raka piersi.

Tabela 30. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych z 2. etapu badania Tamura 2016.

Charakterystyka		PAL 125 + LET 2,5 (N = 6)
Wiek	mediana (zakres) [lat]	62 (59-76)
	Liczba kobiet (%)	6 (100%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	3 (50%)
	1	3 (50%)
	Wcześniejsze leczenie systemowe	4 (67%)*
Liczba wcześniejszych schematów		2: 2 (33%)
		3: 1 (17%)
		> 3: 1 (17%)

* włączając terapię adjuwantową i neoadjuwantową; chore, które otrzymywały terapię adjuwantową (określoną jako wcześniejszą terapię systemową) kwalifikowano do badania, jeśli terapia nie była stosowana w leczeniu wznowy lokoregionalnej czy choroby przerzutowej hormonozależnego raka piersi.

1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W drugim etapie badania Tamura 2016 chore otrzymywały palbocyklib w dawce 125 mg/dzień w skojarzeniu z letrozolem 2,5 mg/dzień jako pierwszą linię leczenia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi. Dawkowanie palbocyklibu mogło zostać przerwane lub zredukowane w przypadku stwierdzenia u pacjentki toksyczności związanej z leczeniem, ale w takiej sytuacji terapia letrozolem była kontynuowana. Chore przyjmowały leki do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby lub wycofania zgody. Szczegółowe informacje na temat stosowanej interwencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 31. Opis interwencji stosowanej w 2. etapie badania Tamura 2016.

Rodzaj leczenia	Interwencja
PAL 125 + LET 2,5	palbocyklib w dawce 125 mg/dzień w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg/dzień
Modyfikacje leczenia	dawkowanie palbocyklibu mogło zostać przerwane lub zredukowane, jeśli u pacjentek wystąpiła toksyczność zależna od stosowanej terapii, zgodnie z wcześniej zdefiniowanymi kryteriami; w przypadku przerwania terapii palbocyklibem letrozol był podawany nadal; chore kontynuowały leczenie do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby lub wycofania zgody na udział w badaniu
Dodatkowe leczenie	nie sprecyzowano

1.6.4. Skuteczność kliniczna

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki dotyczące oceny skuteczności przeprowadzonej w drugim etapie badania *Tamura 2016*.

Tabela 32. Ocena skuteczności w 2. etapie badania *Tamura 2016*.

Punkt końcowy	n/N (%)
objektywna odpowiedź na leczenie (OR, z ang. <i>objective response</i> ; odpowiedź całkowita lub częściowa) [^]	2/6 (33%*)
choroba stabilna (StD, z ang. <i>stable disease</i>)	2/6 (33%*)
korzyść kliniczna ^{^^} (DCR, z ang. <i>disease control rate</i> ; odpowiedź całkowita lub częściowa albo choroba stabilna przez ≥ 24 tygodnie)	4/6 (67%)
przeżycie wolne od progresji (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>) ^{^^^}	zakres [dni]: 31 - ≥ 592 **

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** u 4 pacjentek wynosiło ≥ 592 dni i trwało nadal w momencie odcięcia danych, u pozostałych 2 chorych: 36 i 31 dni;

[^] u chorych odnotowano tylko częściową odpowiedź na leczenie (PR, z ang. *partial response*); odpowiedź u tych pacjentek trwała ≥ 498 dni i ≥ 421 dni i utrzymywała się w momencie odcięcia danych;

^{^^} tak zdefiniowany punkt końcowy odpowiada CBR (z ang. *clinical benefit rate*);

^{^^^} okres przeżycia wolnego od progresji był cenzorowany na datę ostatniej oceny nowotworu u chorych bez objektywnej progresji nowotworu, które nie zmarły podczas trwania próby.

Zarówno objektywną odpowiedź na leczenie, jak i chorobę stabilną odnotowano u 33% pacjentek. U dwóch chorych ocena odpowiedzi nie została określona (*indeterminate*) z uwagi na brak oceny nowotworu po zakończeniu leczenia. Korzyść kliniczną, zdefiniowaną jako odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową lub chorobę stabilną utrzymującą się dłużej niż 24 tygodnie, stwierdzono u 67% chorych. U czterech chorych przeżycie bez progresji utrzymywało się ≥ 592 dni i w momencie odcięcia danych trwało nadal. Dodatkowo autorzy próby podali, że w trakcie terapii palbocyklibem i letrozolem zaobserwowano maksymalne zmniejszenie guza (*maximum tumor shrinkage*) – u 4 pacjentek w zakresie od -20% do -100%.

1.6.5. Bezpieczeństwo

W badaniu *Tamura 2016* jakiegokolwiek AEs stwierdzono u wszystkich pacjentek. Najczęściej obserwowanych zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem w jakimkolwiek stopniu ciężkości były neutropenia i leukopenia, które odnotowano u wszystkich chorych. Oba te zdarzenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości stwierdzono u 5 pacjentek. Autorzy publikacji podali, że podczas stosowania palbocyklibu całkowita liczba neutrofilów uległa zmniejszeniu, ale wróciła do prawidłowych wartości w okresie po zakończeniu terapii. Do najczęstszych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią należały zmęczenie i biegunka (odpowiednio 33% i 17%) – nie stwierdzono przypadku tych AEs w ≥ 3 . stopniu ciężkości. Podczas terapii palbocyklibem i letrozolem zaobserwo-

wano tylko jedno ciężkie AE, które nie zostało uznane za związane z prowadzoną terapią – perforację przewodu pokarmowego w 4. stopniu ciężkości. W badaniu nie stwierdzono żadnego zgonu.

Szczegółowe informacje na temat zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowanych w drugim etapie próby *Tamura 2016* zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w 2. etapie badania Tamura 2016.

AE	n (%) (N = 6)	
	ogółem	w 3.-4. stopniu ciężkości
jakiegokolwiek	6 (100%)	5 (83%)
neutropenia	6 (100%)	5 (83%)
leukopenia	6 (100%)	3 (50%)
wzrost stężenia kreatyniny we krwi	0 (0%)	0 (0%)
zmniejszenie liczby płytek krwi	3 (50%)	0 (0%)
limfopenia	0 (0%)	0 (0%)
zmęczenie	2 (33%)	0 (0%)
biegunka	1 (17%)	0 (0%)

1.7. Porównanie pośrednie

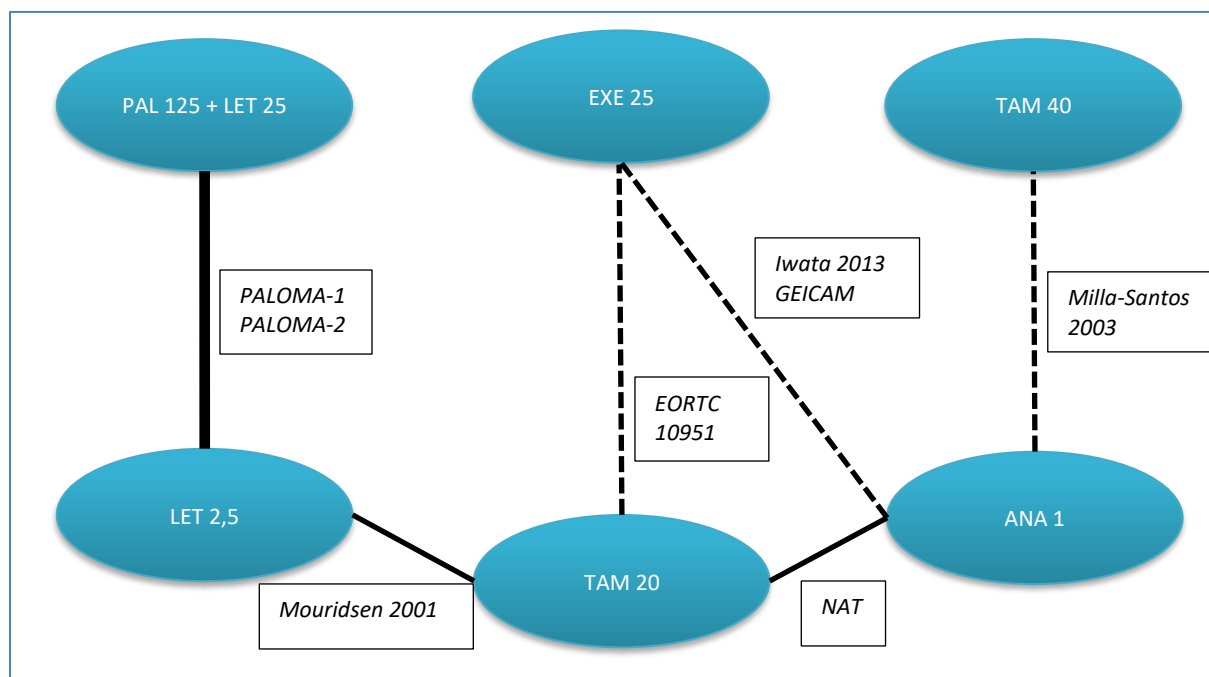
1.7.1. Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

W porównaniu pośrednim uwzględniono 8 prób klinicznych z randomizacją obejmujących ocenę „*head-to-head*” następujących interwencji:

- *PALOMA-1* i *PALOMA-2* – **palbocyklib** 125 mg **skojarzony z letrozolem** 2,5 mg wobec monoterapii **letrozolem** 2,5 mg;
- *Mouridsen 2001* – **letrozol** 2,5 mg *versus* **tamoksyfen** 20 mg (*Mouridsen 2003* prezentuje aktualizację wyników o medianie obserwacji 32 mc, natomiast *Lipton 2003* – w podgrupie chorych HER2-ujemnych – ocena *post hoc*);
- *North American Trial (NAT* – opisane w *Nabholtz 2000*) oraz *Milla-Santos 2003* – **tamoksyfen** (odpowiednio w dawce 20 mg i 40 mg) *versus* **anastrozol** 1 mg;
- *Iwata 2013* i *GEICAM (Llombart-Cussac 2012)* – **anastrozol** 1 mg *versus* **eksemestan** 25 mg;
- *EORTC 10951 (Paridaens 2008)* – **tamoksyfen** 20 mg *versus* **eksemestan** 25 mg.

Na wykresie poniżej przedstawiono schemat zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w analizie porównania pośredniego. Przerywaną linią zaznaczono porównania przeprowadzone jedynie w ramach analizy wrażliwości.

Wykres 11. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim.



Dodatkowo, do jednej z analiz wrażliwości włączono publikacje *Bonnerterre 2001* i *Nabholtz 2003*, prezentujące połączone wyniki badań *NAT* i *TARGET* – były to badania bliźniacze, różniące się lokalizacją

zają (*NAT* prowadzono w Ameryce Północnej, a *TARGET* na pozostałych kontynentach). Badania *TARGET* nie uwzględniono w podstawowej analizie, ponieważ odsetek chorych z obecnymi receptorami estrogenowymi był mniejszy niż 50% (krótką charakterystykę tego badania przedstawiono przy opisie analiz wrażliwości w rozdziale „Zakres przeprowadzonych analiz”).

Prawie wszystkie badania prowadzone były w wielu międzynarodowych ośrodkach, jedynie *Milla-Santos 2003* było badaniem jednośrodkowym. Badania finansowane były przez firmy Pfizer, Novartis Pharma oraz AstraZeneca, tylko w *Milla-Santos 2003* nie podano informacji o sponsorze.

W większości badań testowano hipotezy *superiority* jednej interwencji wobec drugiej w wydłużaniu okresu bez choroby (różnie nazywanego: jako przeżycie wolne od progresji choroby – PFS, z ang. *progression-free survival* lub czas do progresji choroby – TTP, z ang. *time to progression*). W badaniu *Iwata 2013* przyjęto hipotezę *noninferiority*, natomiast badanie 2 fazy *GEICAM* przeprowadzono w ramach analizy eksploracyjnej, która miała na celu sprawdzenie czy możliwe jest wykonanie badania RCT 3 fazy mającego na celu ocenę wyższości eksemestanu w porównaniu do anastrozolu względem ocenianego punktu końcowego. W każdym z badań czas do progresji choroby (PFS lub TTP) stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy (lub jeden z kilku pierwszorzędowych – z wyjątkiem badania *GEICAM*, w którym pierwszorzędowym punktem końcowym była ORR, a TTP stanowiła drugorzędowy punkt końcowy). W każdym badaniu wykonano również ocenę bezpieczeństwa stosowanej terapii. Dodatkowo, w zależności od badań, oceniano również przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*), czas do niepowodzenia leczenia (TTF, z ang. *time to treatment failure*) oraz odpowiedź na leczenie – obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *overall response rate*) i korzyść kliniczną (CBR, z ang. *clinical benefit rate*). Informacje o prezentowanych punktach końcowych i ich definicje znajdują się w rozdziale „Wyniki porównania pośredniego”.

Badania różniły się długością okresu obserwacji, którego mediana wynosiła kilka (*GEICAM*), kilkanaście miesięcy (*NAT*, *Milla-Santos 2003*) do ponad dwudziestu miesięcy (*PALOMA-1*, *PALOMA-2*, *EORTC 10951*, *Mouridsen 2001*), a w badaniu *Iwata 2013* nie podano takich informacji.

Najmniejszą pod względem wielkości populacji próbą było *GEICAM* (103 chore), a największą *Mouridsen 2001* (905 pacjentek).

Szczegółową charakterystykę metodyki badań włączonych do porównania pośredniego zawiera poniższa tabela.

Tabela 34. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>PALOMA-1</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	mediana 29,6 vs 27,9 mies. ¹	Tak	PAL+LET vs LET: 84 vs 81 (ITT)	ITT, <i>safety</i> , PRO	50 (12 krajów)	Pfizer
<i>PALOMA-2</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	mediana 23 mies. ²	Tak	PAL+LET vs LET: 444 vs 222 (ITT)	ITT, <i>safety</i> , PRO	186 (17 krajów)	Pfizer
<i>Mouridsen 2001</i> ³	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	mediana 32 mies. ⁴	Tak	LET vs TAM: 453 vs 452	ITT, <i>safety</i> , analiza przeżycia ⁵	201 (29 krajów)	Novartis Pharma
<i>NAT (Nabholtz 2000)</i>	<i>equivalence</i>	IIA/5 (R2;B2;W0)	mediana 17,7 mies.	Tak	ANA vs TAM: 171 vs 182	ITT, <i>safety</i> ,	97 (USA i Kanada)	AstraZeneca
<i>Iwata 2013</i>	<i>noninferiority</i>	IIA/4 (R2;B2;W0)	bd.	Tak	EXE vs ANA: 149 vs 149	FAS, PPS, <i>safety</i>	64	Pfizer
<i>GEICAM (Llombart-Cussac 2012)</i>	brak (analiza eksploracyjna) ⁶	IIA/2 (R2;B0;W0)	mediana 9,1 mies. (zakres: 0,07-79,96)	Tak	EXE vs ANA: 51 vs 52	analiza odpowiedzi ⁷ , <i>safety</i>	13 (Hiszpania)	Pfizer
<i>EORTC 10951 (Pari-daens 2008)</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	mediana 29 mies. (IQR: 20-53) ⁸	Tak	EXE vs TAM: 182 vs 189	ITT, <i>safety</i> , PPS	81 ⁹	Pfizer i NCI
<i>Milla-Santos 2003</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1) ¹⁰	mediana 13,3 mies. ¹¹	bd.	ANA vs TAM: 121 vs 117	ITT, <i>safety</i>	1 (Hiszpania)	bd.

¹ mediana 29,6 mies. (95% CI: 27,9; 36,0) w grupie PAL+LET, 27,9 mies. (95% CI: 25,5; 31,1) w grupie LET (data odcięcia danych dla analizy końcowej: 29.11.2013);

² data odcięcia danych dla analizy końcowej: 26.02.2016;

³ aktualizacja w *Mouridsen 2003*;

⁴ w publikacji *Mouridsen 2003* przedstawiono wyniki uaktualnionej analizy przeżycia, dla której data odcięcia danych była w sierpniu 2001 – mediana okresu obserwacji wyniosła 32 miesiące; data odcięcia danych dla wcześniejszej analizy: marzec 2000 – mediana okresu obserwacji 18 miesięcy (*Mouridsen 2001*);

⁵ w badaniu populacja ITT nie spełniała standardowych kryteriów takiej populacji, wyniosła odpowiednio N = 453 vs N = 454, wykluczono z niej 32 chore wykluczono z analizy (23 leczone terapią skojarzoną, 4 z ośrodków podejrzewanych o brak *compliance*, 5 z rakiem piersi bez progresji w momencie włączenia); natomiast "analiza przeżycia" stanowiła klasyczną populację chorych poddanych randomizacji;

⁶ mediana okresu obserwacji dla oceny TTP w grupie FUL vs w grupie ANA (data odcięcia danych: 26.03.2010) – dane z *Robertson 2012*; analiza OS w *Ellis 2015* (dalsza obserwacja);

⁶ wybrano randomizowany schemat badania 2 fazy, nie pozwalający na porównanie skuteczności dwóch leków, ale zbadanie, czy skuteczność i bezpieczeństwo eksemestanu wykluczają porównanie z anastrozolem w randomizowanym badaniu 3 fazy mającym na celu wykazanie wyższości eksemestanu w porównaniu do anastrozolu;

⁷ ocena odpowiedzi w populacji chorych ER+ i/lub PgR+, z chorobą mierzalną, wyjściowym pomiarem guza, ≥ 1 oceną guza, ≥ 4 tygodniami terapii;

⁸ data odcięcia danych: 12.05.2004;

⁹ w wyniku randomizacji włączono 382 chore z 81 ośrodków (190 do EXE i 192 do TAM); 2 ośrodki (11 chorych) wykluczono z analizy z powodu nieodpowiedniej dokumentacji – w analizie uwzględniono dane z 79 ośrodków dla 371 chorych poddanych ocenie (182 EXE, 189 TAM), populacja ITT;

¹⁰ w badaniu nie podano informacji, czy było utrzymywane zaślepienie stosowanych interwencji;

¹¹ data odcięcia danych: 01.04.2001;

ITT – wszyscy chorzy poddani randomizacji; FAS – *ful analysis set*; chore poddane randomizacji, które otrzymały ≥ 1 dawkę leku i miały wykonany ≥ 1 pomiar skuteczności; PPS – *per-protocol set*; chore z populacji FAS, które spełniały wszystkie kryteria włączenia, nie spełniały żadnego z kryteriów wykluczenia, spełniły kryteria dotyczące dodatkowej terapii i miały $\geq 80\%$ *drug adherence rate*; *safety* – chore poddane randomizacji, które otrzymały ≥ 1 dawkę leku; PRO – analiza punktów ocenianych przez pacjentów (*patient reported outcome*), w tym wypadku ocena bólu.

W badaniach NAT, Iwata 2013 i GEICAM nie podano szczegółowych informacji o przepływie chorych.

Tabela 35. Przepływ chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Grupa	pop. ITT	pop. safety	zakończenie leczenia			kontynuacja terapii [^]
				ogółem	z powodu PD	z powodu AEs	
PALOMA-1	PAL+LET	84 (100%)	83 (99%)	64 (76%)	19 (23%)	11 (13%)	19 (23%)
	LET	81 (100%)	77 (95%)	69 (85%)	8 (10%)	2 (2%)	8 (10%)
PALOMA-2	PAL+LET	444 (100%)	444 (100%)	245 (55%)	199 (44,8%)	33 (7%)	199 (44,8%)
	LET	222 (100%)	222 (100%)	161 (73%)	61 (27,5%)	10 (5%)	61 (27,5%)
Mouridsen 2001 ¹	LET	458 ²	455 (99%)	162 (35%)	bd.	bd.	48 (11%)
	TAM 20	458 ²	455 (99%)	199 (43%)	bd.	bd.	27 (6%)
NAT (Nabholtz 2000)	ANA	171	170 (9%)	bd.	bd.	bd.	bd.
	TAM 20	182	182 (100%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Iwata 2013	EXE	149 (FAS 147, PPS 142)	149 (100%)	bd.	bd.	bd.	bd.
	ANA	149 (FAS 145, PPS 138)	149 (100%)	bd.	bd.	bd.	bd.
GEICAM (Llombart-Cussac 2012)	EXE	51 [47 ocena odp]	51 (100%)	bd.	bd.	bd.	2
	ANA	52 [50 ocena odp]	52 (100%)	bd.	bd.	bd.	1
EORTC 10951 (Paridaens 2008)	EXE	182	182 (100%)	159 (87,4%)	136 (74,7%)	1 (0,5%)	23 (13%)
	TAM	189	189 (100%)	168 (88,9%)	138 (73%)	2 (1%)	21 (11%)
Milla-Santos 2003	TAM 40	121	121 (100%)	bd.	bd.	bd.	ukończenie badania: 121 (100%)
	ANA 1	117	117 (100%)	bd.	bd.	bd.	ukończenie badania: 117 (100%)

[^] w momencie odciążenia danych dla głównej analizy;

¹ w Mouridsen 2003 aktualizacja;

² populacja ITT dla oceny przeżycia: N = 458 vs N = 458; w poprzedniej analizie populacja ITT (dla oceny skuteczności) wyniosła odpowiednio N = 453 vs N = 454, wówczas terapię kontynuowało n = 111 i n = 67 chorych; 32 chore wykluczono z analizy (23 leczone terapią skojarzoną, 4 z ośrodków podejrzewanych o brak compliance, 5 z rakiem piersi bez progresji w momencie włączenia).

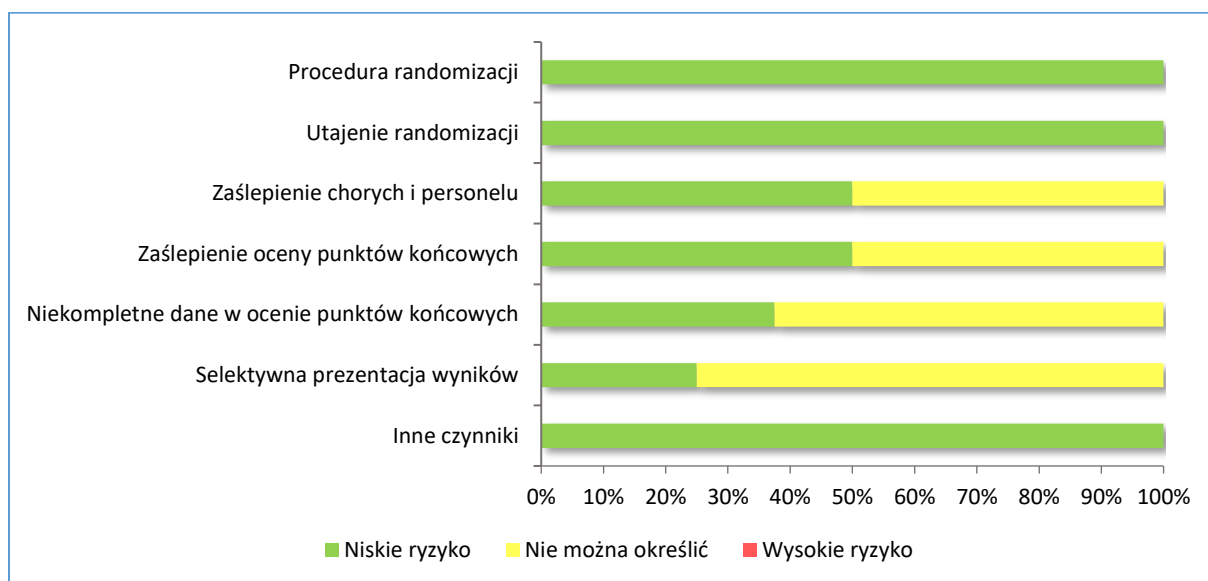
W tabeli poniżej przedstawiono pogłębioną ocenę ryzyka błędu systematycznego („risk of bias”) przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez Cochrane Collaboration (Higgins 2011).

Tabela 36. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
PALOMA-1	komputerowa, obecne czynniki stratyfikacji	komputerowa, obecne czynniki stratyfikacji	brak zaślepienia, ale większość wyników w niskim/umiarkowanym stopniu podatna na ryzyko błędu	brak zaślepienia, ale punkty końcowe oceniane wg wystandaryzowanych kryteriów	analizy w pop. ITT lub <i>safety</i> (bezpieczeństwo: 99% i 95% chorych); nie utracono chorych z obserwacji	brak dostępu do protokołu badania, ale wydaje się, że większość punktów końcowych została przedstawiona	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego
PALOMA-2	komputerowa, obecne czynniki stratyfikacji	komputerowa, obecne czynniki stratyfikacji	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie	analizy w pop. ITT lub <i>safety</i> (bezpieczeństwo: 100% i 100% chorych); 1 chora (<1%) utracona z obserwacji	dostępny protokół: przedstawiono wszystkie najważniejsze wyniki dla punktów końcowych opisanych w protokole	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego
Mouridsen 2001	komputerowa, bloki randomizacyjne, brak czynników stratyfikacji	komputerowa, bloki randomizacyjne, brak czynników stratyfikacji	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie	analizy w pop. ITT lub <i>safety</i> (bezpieczeństwo: 99% i 99% chorych); spośród 729 chorych, które zakończyły leczenie, 54% zmieniło lek (<i>cross-over</i>); brak informacji o utracie chorych	brak dostępu do protokołu badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego
NAT (Nabholtz 2000)	randomizacja z użyciem ośrodka jako czynnika stratyfikacji	randomizacja z użyciem ośrodka jako czynnika stratyfikacji	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie	analizy w pop. ITT lub <i>safety</i> (bezpieczeństwo: 99% i 100% chorych); brak informacji o utracie chorych	brak dostępu do protokołu badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego
Iwata 2013	randomizacja z zastosowaniem czynników stratyfikacji	randomizacja z zastosowaniem czynników stratyfikacji	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie	analizy w pop. FAS (99% i 97%), PPS (95% i 93%), <i>safety</i> (100% i 100%); brak informacji o utracie chorych	brak dostępu do protokołu badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego
GEICAM (Llombart-Cussac 2012)	randomizacja z zastosowaniem czynników stratyfikacji	randomizacja z zastosowaniem czynników stratyfikacji	brak zaślepienia	brak zaślepienia	analizy w pop. <i>safety</i> (100% i 100%), ocena odpowiedzi (92% i 96%), 91,8% chorych z PD zmieniło lek (<i>cross-over</i>); brak informacji o utracie chorych	brak dostępu do protokołu badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego

	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Inne czynniki (<i>other bias</i>)
<i>EORTC 10951 (Parida-ens 2008)</i>	randomizacja centralna, z użyciem metod minimalizacji, z zastosowaniem czynników stratyfikacji	randomizacja centralna, z użyciem metod minimalizacji, z zastosowaniem czynników stratyfikacji	brak zaślepienia	brak zaślepienia	analizy w pop. ITT, PPS (90% i 93%) lub <i>safety</i> (100% i 100%); 12% chorych nie miało potwierdzonego zakończenia leczenia, ich dane cenzorowano w momencie ostatniego kontaktu	brak dostępu do protokołu badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego
<i>Milla-Santos 2003</i>	randomizacja metodą Meinert'a	randomizacja metodą Meinert'a	brak danych	brak danych	analizy w pop. ITT lub <i>safety</i> (bezpieczeństwo: 100% i 100% chorych); podano, że wszystkie chore ukończyły badanie	brak dostępu do protokołu badania	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego

Wykres 12. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego.



1.7.2. Porównanie populacji badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

1.7.2.1. Opis kryteriów selekcji

Do opisywanych badań włączano pomenopauzalne kobiety z rozpoznaniem raka piersi w stadium zaawansowanym (ABC, z ang. *advanced breast cancer*): miejscowo zaawansowanym (LABC, z ang. *locally advanced breast cancer*) lub przerzutowym (MBC, z ang. *metastatic breast cancer*), które nie otrzymywały wcześniej hormonoterapii (HTH) choroby zaawansowanej. W tabeli poniżej (Tabela 37) przedstawiono szczegółowe kryteria selekcji chorych we włączonych badaniach.

W większości badań włączano wyłącznie chore z **obecnymi receptorami hormonalnymi** (ER+ i/lub PgR+): *PALOMA-1*, *PALOMA-2*, *Iwata 2013*, *GEICAM* i *Milla-Santos 2003*, natomiast w trzech pozostałych (*Mouridsen 2001*, *NAT* oraz *EORTC 10951*) obok pacjentek z hormonowrażliwym nowotworem dopuszczano również chore z nieznanym statusem receptora ER i PgR.

Ze względu na szeroki przedział czasu, w którym były prowadzone odnalezione próby kliniczne (także w okresie, gdy HER2 nie był uznanym czynnikiem rokowniczym), w części z nich **status HER2** nie stanowił kryterium włączenia, jak również nie wykonywano oznaczeń w tym kierunku. Tylko w dwóch najnowszych badaniach (*PALOMA-1*, *PALOMA-2*) wymagano ujemnego statusu receptora HER2.

W badaniach zaplanowano włączenie pacjentek nie otrzymujących **wcześniej hormonoterapii w zaawansowanym raku piersi**, jednak w większości badań dopuszczano stosowanie hormonoterapii w ramach terapii adjuwantowej. Sprecyzowano także dodatkowe warunki odnośnie wcześniejszej hormonoterapii, różne w zależności od badań i ocenianych leków hormonalnych. W badaniu *PALO-*

MA-2 w ramach terapii adjuwantowej dopuszczano stosowanie niesteroidowych inhibitorów aromatazy (NSAIs) pod warunkiem, że została ona zakończona przynajmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania i w tym okresie nie stwierdzono nawrotu choroby, w *PALOMA-1* – letrozolu, w *Mouridsen 2001* – dozwolone były wyłącznie antyestrogeny, w *GEICAM* podano, że dozwolono stosowanie tamoksyfenu w adjuwancie, jeśli terapia była rozpoczęta przynajmniej 24 miesiące przed stwierdzeniem nawrotu choroby. W badaniu *EORTC 10951* dopuszczano terapię adjuwantową tamoksyfenem, pod warunkiem że okres bez wznowy choroby wynosił przynajmniej 6 miesięcy (co wyróżnia to badanie spośród reszty). Z kolei w *GEICAM* inhibitory aromatazy nie były dozwolone w ramach terapii adjuwantowej.

Wyjątek stanowiło badanie *Milla-Santos 2003*, w którym włączano chore nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii również w adjuwancie.

W większości prób klinicznych nie dopuszczano także **wcześniejszej chemioterapii choroby zaawansowanej**. Wyjątek, gdy dopuszczono jedną linię chemioterapii ABC stanowiło badanie *Mouridsen 2001*, pod warunkiem progresji choroby w okresie 3 miesięcy przed włączeniem, *EORTC* pod warunkiem ustąpienia toksyczności związanej z terapią oraz *GEICAM*, jeżeli była ukończona przynajmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem i w tym czasie wystąpiła radiologicznie potwierdzona progresja choroby. W badaniu *EORTC 10951* dopuszczano wcześniejszą radioterapię, przy spełnieniu warunków takich jak wymienione powyżej dla chemioterapii.

Do badań włączano chore w dobrym **ogólnym stanie zdrowia** (ECOG 0-1 lub ≤ 2), kryterium to nie zostało określone w badaniach *NAT*, *EORTC 10951* oraz *GEICAM*, przy czym w dwóch ostatnich charakterystyki populacji wskazują, że próba objęła chorych w stanie 0-2, jedynie w badaniu *NAT* ogólny stan zdrowia włączonych pacjentek jest nieznanym.

Populacja badań obejmowała pacjentki z chorobą **możliwą do oceny** (ognisko pierwotne lub przerzuty), w tym wyłącznie z chorobą mierzalną lub z przerzutami ograniczonymi tylko do kości albo tylko z niemierzalnymi zmianami osteoblastycznych w kościach. Wyjątkiem było badanie *NAT*, w którym nie stanowiło to kryterium selekcji.

We wszystkich badaniach wykluczano chore z **przerzutami do mózgu/OUN**. Z włączonych badań wykluczano pacjentki wymagające zastosowania chemioterapii, kryterium to objęło obecność **masywnych przerzutów trzewnych** i/lub szybko postępującą progresją choroby (*PALOMA-1*, *PALOMA-2*, *NAT*, *GEICAM*, *EORTC 10951*, *Iwata 2013*), częściowo także *Milla-Santos 2003* (zajęcie naczyń limfatycznych płuc) oraz *Mouridsen 2001* (rozlane zajęcie płuc lub wątroby).

W badaniach wymagano prawidłowej czynności narządów wewnętrznych.

Szczegółowo kryteria selekcji chorych do poszczególnych prób klinicznych zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 37. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Charakterystyka nowotworu		Wymagania odnośnie wcześniejszego leczenia		Kryteria odnośnie menopauzy	Pozostałe kryteria	
	Włączenie	Wykluczanie	Włączenie	Wykluczanie	Włączenie	Włączenie	Wykluczanie
PALOMA-1	<ul style="list-style-type: none"> LABC (nawrót miejscowy nie kwalifikujący się do leczenia radykalnego) lub MBC ER+ HER2- 	<ul style="list-style-type: none"> przerzuty do mózgu 	<ul style="list-style-type: none"> brak leczenia ABC 	<ul style="list-style-type: none"> LET w neo/adj <12 mies. przed włączenie do bad. stos. inhibitora CDK 	<ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie 	<ul style="list-style-type: none"> ≥18 lat mierzalna choroba wg RECIST lub obecność zmian tylko w kościach ECOG: 0-1 prawidłowa czynność narządów wewnętrznych 	<ul style="list-style-type: none"> współwystępowanie innych nowotworów złośliwych w okresie 3 lat przed randomizacją, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>
PALOMA-2	<ul style="list-style-type: none"> LABC (nawrót miejscowy nie kwalifikujący się do leczenia radykalnego) lub MBC ER+ HER2- 	<ul style="list-style-type: none"> przerzuty do OUN zaawansowane, objawowe przerzuty trzewne z ryzykiem powikłań zagrażających życiu 	<ul style="list-style-type: none"> brak leczenia ABC 	<ul style="list-style-type: none"> NSAIs w neo/adj, jeśli nawrót w czasie leczenia lub <12 mies. po jego zakończeniu stos. inhibitora CDK 	<ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie (jedno z poniższych): obustronna ooforektomia spontaniczny brak miesiączki ≥12 mies. stężenie FSH i estradiolu w zakresie wartości pomenopauzalnych (bez innych przyczyn) 	<ul style="list-style-type: none"> ≥18 lat mierzalna choroba wg RECIST lub obecność zmian tylko w kościach ECOG: 0-2 prawidłowa czynność narządów wewnętrznych 	-
Mouridsen 2001 ¹	<ul style="list-style-type: none"> LABC (IIIB) lub nawrót lokoregionalny nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii lub MBC ER+ i/lub PgR+ lub status obu niezany 	<ul style="list-style-type: none"> przerzuty do OUN obustronne, rozlane, nowotworowe zapalenie naczyń chłonnych płuc, z zajęciem płuc >50% przerzuty obejmujące >½ wątroby zapalny rak piersi jednoczesny lub wcześniejszy nowotwór złośliwy (z wyj. przeciwnostronnego raka piersi, raka szyjki macicy <i>in situ</i> leczonego biopsją konizacyjną lub prawidłowo leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry) 	<ul style="list-style-type: none"> dopuszczano 1 schemat CTH ABC, pod warunkiem udowodnionej progresji <3 mies. przed włączeniem 	<ul style="list-style-type: none"> nawrót choroby w trakcie adj HTH lub <12 mies. po jej zakończeniu adj HTH inna niż antyestrogeny (tamoksyfen) systemowa HTH ABC 	<ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie 	<ul style="list-style-type: none"> mierzalna choroba wg RECIST lub jedynie osteoblastyczne zmiany w kościach (zmiany kostne uważano za mierzalne gdy ≥ 50% komponenty litycznej) ECOG: 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowane choroby współistniejące (tj. choroba serca lub cukrzyca) systemowe leki eksperymentalne w okresie poprzednich 30 dni miejscowe leki eksperymentalne w okresie poprzednich 7 dni jednoczesne leczenie przeciwnowotworowe przewlekłe steroidy systemowe (z wyj. miejscowych, wziewnych, kropli do oczu lub miejscowych iniekcji) przewlekłe bisfosfoniany w hiperkalcemii lub zapobieganiu przerzutom do kości

Badanie	Charakterystyka nowotworu		Wymagania odnośnie wcześniejszego leczenia		Kryteria odnośnie menopauzy		Pozostałe kryteria	
	Włączenie	Wykluczenie	Włączenie	Wykluczenie	Włączenie	Włączenie	Wykluczenie	
<i>NAT (Na-holtz 2000)</i>	<ul style="list-style-type: none"> LABC lub MBC ER+ i/lub PgR+ lub status obu nieznanym 	<ul style="list-style-type: none"> ER- i PgR- przerzuty do mózgu masywne przerzuty trzewne (w tym zajęcie wątroby, mózgu, rozsiew do naczyń limfatycznych płuc; wymagane enzymy wątrobowe <5×GGN) 	<ul style="list-style-type: none"> kwalifikujące się do I linii HTH w ABC dopuszczano adj CTH lub HTH 	<ul style="list-style-type: none"> tamoksyfen w okresie ≤12 mies. przed włączeniem systemowa HTH lub CHT ABC 	<ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥50 lat i brak miesiączki ≥12 mies. lub stężenie FSH w zakresie pomenopauzalnym (>40 IU/l) wiek <50 lat i stężenie FSH w zakresie pomenopauzalnym (>40 IU/l) obustronna ooforektomia 	-	<ul style="list-style-type: none"> istotne schorzenia kliniczne lub parametry laboratoryjne, które mogłyby wpływać na interpretację wyników lub ocenę bezpieczeństwa oczekiwana długość życia <3 mies. od rozpoczęcia badania stos. bisfosfonianów w momencie rozpoczęcia badania¹ 	
<i>Iwata 2013</i>	<ul style="list-style-type: none"> LABC nieoperacyjny lub MBC ER+ i/lub PgR+ 	<ul style="list-style-type: none"> szybko postępująca PD masywne przerzuty trzewne przerzuty do mózgu 	<ul style="list-style-type: none"> dozwolona adj HTH 	<ul style="list-style-type: none"> systemowa HTH lub CHT ABC 	<ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> brak miesiączki ≥12 mies. lub stężenie FSH w zakresie pomenopauzalnym brak miesiączki ≥12 mies. indukowany chemioterapią lub LHRH, gdy w wieku ≥45 lat 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥20 lat ECOG: 0-1 choroba mierzalna wg RECIST lub mierzalne przerzuty do kości wg JCBC 	-	
<i>GEICAM (Llombart-Cussac 2012)</i>	<ul style="list-style-type: none"> LABC lub MBC ER+ i/lub PgR+ 	<ul style="list-style-type: none"> szybko postępująca PD przerzuty do OUN 	<ul style="list-style-type: none"> dozwolona adj TAM jeśli terapia rozpoczęta ≥24 mies. przed nawrotem wcześniejsza neo/adj CHT dopuszczona gdy zakończona 12 mc przed stwierdzeniem nawrotu 	<ul style="list-style-type: none"> HTH MBC Als w adj 	<ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat choroba mierzalna wg RECIST odpowiednia wydolność szpiku kostnego 	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowa czynność wątroby lub nerek terapia eksperymentalna w okresie 4 tyg. przed włączeniem do badania 	

Badanie	Charakterystyka nowotworu		Wymagania odnośnie wcześniejszego leczenia		Kryteria odnośnie menopauzy		Pozostałe kryteria	
	Włączenie	Wykluczenie	Włączenie	Wykluczenie	Włączenie	Włączenie	Wykluczenie	
<i>EORTC 10951 (Paridaens 2008)</i>	<ul style="list-style-type: none"> LABC (lokalny nawrót nieoperacyjny) lub MBC ER+ i/lub PgR+ lub obu nieznany (w tym wypadku pod warunkiem, że DFI ≥ 2 lata od ukończenia adjuwacji lub po operacji bez adjuwacji) 	<ul style="list-style-type: none"> szybko postępująca PD masywne przerzuty trzewne przerzuty do mózgu 	<ul style="list-style-type: none"> dozwolona jedna linia CTH w MBC z/bez trastuzumabu, jeśli ukończona ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i potwierdzona radiologicznie progresja dozwolona adjuwacja CTH i/lub HTH (TAM), pod warunkiem, że DFI po TAM wyniósł ≥ 6 mies. dozwolone RTH i jedna linia CTH w MBC, pod warunkiem ustąpienia toksyczności związanej z terapią 	<ul style="list-style-type: none"> HTH w MBC 	<ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie (menopauza fizjologiczna lub operacyjna kastracja) kobiety z brakiem miesiączki od ≥ 1 roku, indukowanym RTH lub CTH oraz kobiety w wieku < 56 lat musiały mieć stężenie FSH, LH i estradiolu w zakresie pomenopauzalnym 	<ul style="list-style-type: none"> choroba mierzalna: ≥ 1 mierzalna zmiana (zmiany docelowe mierzalne w 2 prostopadłych wymiarach, ≥ 1 wymiar $\geq 2,5$ cm, nie poddana RTH), z wyjątkiem: przerzuty do wątroby i poza jamę brzuszną o wymiarach ≥ 2 cm (w osiowej TK), przerzuty do klatki piersiowej wielkości $\geq 1,5$ cm (w RTG), zmiany skórne wielkości ≥ 1 cm (fotografie), czysto lityczne zmiany w kościach (TK lub RTG) otoczone kostniną o średnicy ≥ 1 cm, wcześniej nie poddane RTH (chyba że wyraźnie progresujące, a RTH wykonano ≥ 3 miesiące wcześniej) 	–	
<i>Milla-Santos 2003</i>	<ul style="list-style-type: none"> ABC ER+ 	<ul style="list-style-type: none"> przerzuty do mózgu zajęcie naczyń limfatycznych płuc współistniejący nowotwór 	<ul style="list-style-type: none"> brak leczenia ABC brak adjuwacji HTH 	–	<ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie 	<ul style="list-style-type: none"> choroba mierzalna w 2 wymiarach lub mierzalne lityczne przerzuty do kości ECOG: 0-2 prawidłowa czynność szpiku kostnego, 	–	

Badanie	Charakterystyka nowotworu		Wymagania odnośnie wcześniejszego leczenia		Kryteria odnośnie menopauzy	Pozostałe kryteria	
	Włączanie	Wykluczanie	Włączanie	Wykluczanie	Włączanie	Włączanie	Wykluczanie
						nerek, wątroby i serca	

¹ na początku badania chore stosujące bisfosfoniany były wykluczane, jednak z powodu wzrastającej liczby chorych na ABC leczonych bisfosfonianami, protokół badania został zmieniony (w danym momencie włączonych już było 270 chorych) i takie chore mogły zostać włączane, ale przerzuty do kości były uznawane za niemożliwe do oceny;

ABC – zaawansowany rak piersi; MBC – przerzutowy rak piersi; LABC – miejscowo zaawansowany rak piersi; EBC – wczesny rak piersi; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; neo – terapia neoadjuwantowa; adj – terapia adjuwantowa; HTH – hormonoterapia; CTH – chemioterapia; RTH – radioterapia; AIs – inhibitory aromatazy; JCBC – *Japanese Classification of Breast Cancer*.

1.7.2.2. Charakterystyka włączonej populacji

Autorzy każdego z badań podali, że wyjściowe charakterystyki chorych były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami i nie wykazano istotnych różnic między nimi. W tabeli poniżej (Tabela 38) przedstawiono wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentek włączonych do badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim. Dane przedstawiono w postaci: n (%), chyba że sprecyzowano inaczej.

Ogółem w badaniach włączono 3101 kobiet chorych na raka piersi, z czego poszczególne interwencje otrzymywały:

PAL 125 + LET 2,5	LET 2,5	TAM 20	TAM 40	ANA 1	EXE 25	łącznie:
N = 528	N = 756	N = 825	N = 117	N = 493	N = 382	3101

Mediana **wieku** pacjentek była zbliżona, wynosiła 60 kilka lat (w dwóch badaniach podano średnią wieku, która również wynosiła 60 kilka lat).

W badaniach *PALOMA-1* i *PALOMA-2* wszystkie włączone chore miały ujemny **status receptora HER2**. W próbie *Iwata 2003* prawie wszystkie chore (94%) miały ujemny lub graniczny status tego receptora. W publikacji *Lipton 2003* przedstawiono analizę w podgrupie chorych z receptorem HER2-ujemnym (61,5% chorych) z badania *Mouridsen 2001*. W pozostałych badaniach nie podano danych na ten temat.

W badaniach *PALOMA-1* i *PALOMA-2* wszystkie włączone pacjentki miały wykrywalne **receptory estrogenowe** (ER-dodatni), kryterium odnośnie dodatnich receptorów estrogenowych zastosowano także w *Milla-Santos 2003* (100%). W pozostałych próbach włączano pacjentki z dodatnimi receptorami hormonalnymi (ER-dodatni i/lub PgR-dodatni) – *Iwata 2013* oraz *GEICAM* (100%), przy czym w dalszych trzech badaniach rekrutowano pacjentki z nieznanym statusem obu receptorów hormonalnych (ER i PgR), niemniej pacjentki z dodatnimi receptorami hormonalnymi stanowiły przeważającą większość populacji – w badaniu *EORTC 10951* takich chorych było 93%, w *NAT* – 89%, a w *Mouridsen 2001* – 66%. Ponadto w badaniach *NAT* i *EORTC 10951* podano szczegółowe informacje odnośnie obecności receptorów hormonalnych – ER i PgR. Spośród około 90% chorych z obecnymi receptorami hormonalnymi, tylko niewielki odsetek populacji (odpowiednio 3,5% i 4,5%) miało ujemny status ER przy PgR-dodatnim, w związku z czym można założyć, że w badaniach gdzie włączano pacjentki HR-dodatnie, przeważająca większość z nich (>95%) było ER-dodatnie.

W badaniach uczestniczyły chore w dobrym **ogólnym stanie zdrowia** – w *PALOMA-1*, *Iwata 2013* i *PALOMA-2* wszystkie lub prawie wszystkie pacjentki miały stan sprawności wg ECOG/WHO oceniony

na 0 lub 1. W badaniach *Mouridsen 2001*, *EORTC 10951* i *Milla-Santos 2003* takich pacjentek było około 90%, a w *GEICAM* > 80%. W badaniu *NAT* nie przedstawiono takich danych.

Dane o odsetku włączonych chorych z **mierzalną chorobą** dostępne były tylko w badaniach *PALOMA-1*, *PALOMA-2* i *NAT* – ponad 70% pacjentek miało chorobę mierzalną. W pozostałych badaniach w kryteriach selekcji zaznaczono, że włączano pacjentki z mierzalną chorobą (przynajmniej jedną mierzalną zmianą w *EORTC 10951*) lub mierzalnymi przerzutami do kości (*Iwata 2013*) lub z ocenialnymi litycznymi przerzutami do kości (*Milla-Santos 2003*), z wyjątkiem chorych z obecnymi wyłącznie przerzutami blastycznymi do kości (*Mouridsen 2001* i *GEICAM*) lub chorobą ograniczoną wyłącznie do kości (*PALOMA-1*, *PALOMA-2*).

Około połowa włączonych chorych miała **przerzuty** do trzewi (44% do 59%); przerzuty tylko do kości obecne były u kilkunastu do dwudziestu procent (w badaniach *PALOMA-1*, *Mouridsen 2001*, *EORTC 10951*), u powyżej 20% (badania *PALOMA-2*, *NAT*, *Iwata 2013*), a najwięcej (u 40% chorych) w *Milla-Santos 2003*. W badaniu *GEICAM* nie podano informacji na ten temat.

Przeważająca większość pacjentek (> 90%) uczestniczących w badaniach miała przerzutowego raka piersi (**IV stopień zaawansowania**) – w *GEICAM* u > 80%, miejscowo zaawansowanego raka piersi (lub określanego jako stopień IIIB lub III) stwierdzano przeważnie u kilku procent – w badaniu *GEICAM* u kilkunastu procent. W badaniu *PALOMA-1* około połowa chorych miała chorobę przerzutową rozpoznaną *de novo*, a u około połowy wystąpiła progresja do stadium IV, natomiast w badaniu *PALOMA-2* ten drugi odsetek wyniósł ponad 60%. W pozostałych trzech badaniach nie podano takich informacji, jednak w kryteriach włączenia zdefiniowano raka piersi jako zaawansowanego lub przerzutowego.

Okres bez wznowy choroby (DFI) dłuższy niż 12 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego raportowano u około 34% i 40% pacjentek w badaniach *PALOMA-1* i *PALOMA-2*, chorobę zaawansowaną *de-novo* stwierdzono odpowiednio u ok 50% i 37% chorych, natomiast u około 20% pacjentek okres od zakończenia terapii adjuwantowej do nawrotu lub stwierdzenia choroby zaawansowanej *de-novo* był ≤ 12 miesięcy. Z kolei w badaniu *Iwata 2013* odsetek chorych bez wcześniejszego leczenia adjuwantowego lub z nawrotem (stwierdzonymi przerzutami) po upływie > 12 miesięcy wynosił 83%. Z kolei w badaniu *Mouridsen 2001* okres od zakończenia terapii adjuwantowej do włączenia do badania wynosił powyżej 2 lat u większości pacjentek (126 z 167) – mediana 5,9 lat w grupie letrozolu i 5,5 lat w grupie tamoksyfenu 5,5 lat. Z kolei w badaniu *Milla-Santos 2003* mediana czasu do poprzedniej terapii adjuwantowej wyniosła niecałe 2 lata.

W badaniach *PALOMA-1*, *NAT* i *EORTC 10951* około połowa chorych nie była wcześniej leczona systemowo. We wszystkich badaniach wykluczano chore otrzymujące wcześniej **hormonoterapię choroby zaawansowanej**. Hormonoterapię adjuwantową otrzymało wcześniej ponad 50% pacjentek z badania *PALOMA-2*, ponad 30% chorych z *PALOMA-1* i około 20% chorych z badań *EORTC 10951*, *NAT*, *Mouridsen 2001*. W *Milla-Santos 2003* wykluczano pacjentki leczone wcześniej hormonoterapią, a w *Iwata 2013* nie podano takich informacji.

Z kolei w przypadku chemioterapii, tylko w badaniu *Moudrisen 2001* podano, że około 70% pacjentek nie było nią wcześniej leczonych. Natomiast w pozostałych badaniach podano, że odsetek chorych otrzymujących wcześniej chemioterapię wynosił od > 20% do prawie 50%, większość z nich otrzymało chemioterapię w ramach leczenia neo- lub adjuwantowego. W trzech badaniach dopuszczono jedną linię **chemioterapii choroby zaawansowanej**, przy czym odsetek populacji ją otrzymującą był niewielki: w *Moudrisen 2001* 10% chorych otrzymało wcześniej chemioterapię w chorobie zaawansowanej, w badania *GEICAM* – 16%, a *EORTC 10951* – 6%. W pozostałych badaniach w ramach selekcji wykluczano chore otrzymujące wcześniej chemioterapię zaawansowanego raka piersi.

Tabela 38. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Charakterystyka wyjściowa		PALOMA-1		PALOMA-2		Mouridsen 2001		NAT (Nabholtz 2000)		Iwata 2013		GEICAM (Llombart-Cussac 2012)		EORTC 10951 (Paridaens 2008)		Milla-Santos 2003		
		PAL 125 + LET 2,5	LET 2,5	PAL 125 + LET 2,5	LET 2,5	LET 2,5	TAM 20	ANA 1	TAM 20	EXE 25	ANA 1	EXE 25	ANA 1	EXE 25	TAM 20	ANA 1	TAM 40	
N		84	81	444	222	453	454	171	182	149	149	51	52	182	189	121	117	
Wiek	mediana (zakres) [lata]	63 (54-71)	64 (56-70)	62 (30-89)	61 (28-88)	65 (31-96)	64 (31-93)	68 (30-88)	67 (40-92)	śr 63,4 (44-95)	śr 64,0 (45-94)	67,9 (45-94)	72,6 (46-85)	63 (37-86)	62 (37-87)	śr 60,2 (56-77)	śr 60,6 (55-77)	
Status receptorów HR	ER+ i/lub PgR+	84 (100%)	81 (100%)	444 (100%)	222 (100%)	294 (65%)	305 (67%)	151 (88%)	162 (89%)	bd. ⁵	bd. ⁵	bd. [®]	bd. [®]	168 (92%)	178 (94%)	bd. [®]	bd. [®]	
	ER+ PgR+	84 (100%)	81 (100%)	444 (100%)	222 (100%)	bd.	bd.	109 (63,7%)	121 (66,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	104 (57,1%)	106 (56,1%)	bd.	bd.	
	ER+ PgR-	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	32 (18,7%)	31 (17,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	42 (23,1%)	52 (27,5%)	bd.	bd.	
	ER+ PgR nieznan	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	4 (2,3%)	4 (2,2%)	bd.	bd.	bd.	bd.	14 (7,7%)	11 (5,8%)	bd.	bd.	
	ER- PgR+	0	0	0	0	bd.	bd.	6 (3,5%)	5 (2,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.	8 (4,4%)	9 (4,8%)	bd.	bd.	
	ER nieznan PgR+	0	0	0	0	bd.	bd.	0	1 (0,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	ER- PgR-	0	0	0	0	0	0	0	0	bd.	bd.	bd.	bd.	0	1 (0,5%)	bd.	bd.	
	ER i PgR nieznan	0	0	0	0	156 (34%)	149 (33%)	19 (11,1%)	20 (11,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	14 (7,7%)	10 (5,3%)	bd.	bd.	
Status HER2	HR-	0	0	0	0	3 (<1%)	0	1 (0,6%)	0	bd.	bd.	bd.	bd.	0	1 (0,5%)	bd.	bd.	
	ujemny	84 (100%)	81 (100%)	444 (100%)	222 (100%)	283 (62%) [^]	279 (61%) [^]	bd.	bd.	108 (93,9%) lub graniczny	103 (93,6%) lub graniczny	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
	nieznan	0	0	0	0	bd.	bd.	bd.	bd.	0	0	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
	dodatni	0	0	0	0	bd.	bd.	bd.	bd.	7 (6,1%)	7 (6,4%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
Stan sprawności wg ECOG	0	46 (55%)	45 (56%)	257 (57,9%)	102 (45,9%)	253 (56%) [^]	264 (58%) [^]	bd.	bd.	126 (84,6%)	118 (79,2%)	24 (47,1%)	21 (40,4%)	84 (46,2%)	80 (42,3%)	98 (81%)	91 (78%)	
	1	38 (45%)	36 (44%)	178 (40,1%)	117 (52,7%)	170 (38%) [^]	150 (33%) [^]	bd.	bd.	23 (15,4%)	31 (20,8%)	15 (29,4%)	12 (23,1%)	79 (43,4%)	84 (44,4%)	14 (12%)	16 (14%)	

Charakterystyka wyjściowa	PALOMA-1		PALOMA-2		Mouridsen 2001		NAT (Nabholtz 2000)		Iwata 2013		GEICAM (Llombart-Cussac 2012)		EORTC 10951 (Paridaens 2008)		Milla-Santos 2003			
	PAL 125 + LET 2,5	LET 2,5	PAL 125 + LET 2,5	LET 2,5	LET 2,5	TAM 20	ANA 1	TAM 20	EXE 25	ANA 1	EXE 25	ANA 1	EXE 25	TAM 20	ANA 1	TAM 40		
	2	0	0	9 (2,0%)	3 (1,4%)	30 (7%) ^k	39 (9%) ^k	bd.	bd.	0	0	9 (17,6%)	11 (21,2%)	19 (10,4%)	25 (13,2%)	9 (7%)	10 (9%)	
Choroba mierzalna	65 (77%)	66 (81%)	338 (76%)	171 (77%)	bd. ⁱⁱ	bd. ⁱⁱ	117 (68,4%)	140 (76,9%)	bd. ^a	bd. ^a	47 [*]	50 [*]	bd. [€]	bd. [€]	bd. [£]	bd. [£]		
Obecność przerzutów	trzewia	37 (44%)	43 (53%)	214 (48,2%)	110 (49,5%)	194 (43%)	208 (61%)	83 (49%)	87 (48%)	75 (50,3%)	72 (48,3%)	25 (49%)	29 (55,8%)	87 (47,8%)	88 (46,6%)	bd. [§]	bd. [§]	
	tylko kości	17 (20%)	12 (15%)	103 (23,2%) [†]	48 (21,6%) [†]	69 (15%)	72 (16%)	46 (26,9%)	42 (23,1%)	40 (26,8%)	40 (26,8%)	bd.	bd.	21 (11,5%)	22 (11,6%)	46 (38%)	49 (42%)	
	inne (nie trzewne)	30 (36%)	26 (32%)	230 (51,8%)	112 (50,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	27 (54%)	23 (44,2%)	bd.	bd.	bd.	bd.	
Stopień zaawansowania choroby	LABC	2 (2%)	1 (1%)	11 (2,5%)	6 (2,7%)	29 (6%) ^{iiA/B}	33 (7%) ^{iiA/B}	bd.	bd.	bd.	bd.	9 (17,6%)	6 (11,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	
	IV	82 (98%)	80 (99%)	433 (98%)	216 (97%)	422 (93%)	419 (92%)	bd.	bd.	bd.	bd.	42 (82,4%)	46 (88,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	
	de novo	44 (52%)	37 (46%)	167 (37,6%)	81 (36,5%)	114 (25%)	111 (24%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
	progresja	38 (45%)	43 (53%)	277 (62,4%)	141 (63,5%)	308 (68%)	308 (68%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
DFI	> 12 mies. od adj do nawrotu	25 (30%)	30 (37%)	178 (40,1%)	93 (41,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.	124 (83,2%) ⁺	124 (83,2%) ⁺	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
	≤ 12 mies. od adj do nawrotu lub ABC de-novo	59 (70%)	51 (63%)	99 (22,3%)	48 (21,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
	tylko ABC de-novo	44 (52%) [‡]	37 (46%) [‡]	167 (37,6%)	81 (36,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
	mediana [mies.]	bd.	bd.	bd.	bd.	70,8	66	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	46 (0-378)	47 (0-491)	bd.	bd.	
Wcześniejsze leczenie systemowe	adj	HTH	27 (32%)	28 (35%)	249 (56,1%) [*]	126 (56,8%) [*]	84 (19%)	83 (18%)	36 (21%)	33 (18%)	103 (69,1%)	100 (67,1%)	26 (51%)	26 (50%)	38 (20,9%)	39 (20,6%)	0 (zakazana)	0 (zakazana)
		CHT	34 (40%)	37 (46%)	213 (48,0%)	109 (49,1%)	93 (21%)	105 (23%)	47 (27%)	50 (27%)	bd.	bd.	22 (43,2%)	24 (46,2%)	47 (25,8%)	55 (29,1%)	51 (42%)	51 (44%)
	ABC	HTH	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)
		CHT	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	<u>40</u> (9%)	<u>48</u> (11%)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	0 (zakazana)	<u>7</u> (13,7%)	<u>9</u> (17,3%)	<u>11</u> (6,0%)	<u>12</u> (6,4%)	0 (zakazana)	0 (zakazana)

Charakterystyka wyjściowa	PALOMA-1		PALOMA-2		Mouridsen 2001		NAT (Nabholtz 2000)		Iwata 2013		GEICAM (Llombart-Cussac 2012)		EORTC 10951 (Paridaens 2008)		Milla-Santos 2003	
	PAL 125 + LET 2,5	LET 2,5	PAL 125 + LET 2,5	LET 2,5	LET 2,5	TAM 20	ANA 1	TAM 20	EXE 25	ANA 1	EXE 25	ANA 1	EXE 25	TAM 20	ANA 1	TAM 40
brak	44 (52%)	37 (46%)	bd.	bd.	bd.	bd.	102 (59,6%) adj	111 (61,0%) adj	bd.	bd.	bd.	bd.	106 (58%)	110 (58%)	bd.	bd.

- ‡ kategoria „tylko choroba zaawansowana *de-novo*” wchodzi w skład kategorii „≤ 12 mies. od terapii adjuwantowej do nawrotu lub choroby zaawansowanej *de-novo*”;
 - † przerzuty obecne tylko w kościach wchodzi w skład kategorii przerzuty inne (nie trzewne);
 - * pacjentki, które otrzymywały anastrozol lub letrozol jako jeden z komponentów terapii neo- lub adjuwantowej były wykluczane z badania, jeśli progresja choroby wystąpiła w trakcie tej terapii lub w okresie ≤ 12 miesięcy po jej zakończeniu;
 - ^ dane z publikacji *Lipton 2003*, w której przedstawiono analizę w podgrupie chorych z receptorem HER2-ujemnym z badania *Mouridsen 2001*; w obrębie tej podgrupy 66% pacjentek z grupy LET 2,5 i 67% pacjentek z grupy TAM 20 miało dodatni status receptorów HR (ER+ i/lub PgR+);
 - @ w charakterystykach wyjściowych nie podano takich danych, ale status HR+ stanowił kryterium włączenia do badań;
 - § EXE 25: ER≥3: 109/115, PgR≥3: 92/115 wynik Allreda, ANA 1: ER≥3: 108/110, PgR≥3: 92/110 wynik Allreda;
 - IIA/B cztery pacjentki (po 2 w obu grupach) miało stopień zaawansowania choroby IIA/B;
 - K wynik oceny skali sprawności Karnofsky’ego: 90-100 odpowiada 0 wg ECOG, 70-80 – 1, 50-60 – 2;
 - & podano jedynie, że odpowiednio u n = 57 (47%) i n = 53 (45%) chorych stwierdzono przerzuty do płuc;
 - # 10% chorych w obu grupach miało przerzuty do kości lub układu mięśniowo-szkieletowego;
 - π włączano chore z chorobą mierzalną/oceniającą (*measurable or assessable*), z wyjątkiem chorych z obecnymi wyłącznie przerzutami blastycznymi do kości;
 - α włączano chore z chorobą mierzalną wg RECIST lub z mierzalnymi przerzutami do kości wg *Japanese Classification of Breast Cancer*;
 - £ włączano chore z mierzalnymi zmianami w dwóch wymiarach lub z ocenianymi litycznymi przerzutami do kości;
 - „ włączano chore z przynajmniej jedną zmianą mierzalną lub niemierzalną;
 - + chore bez wcześniejszego leczenia adjuwantowego lub z nawrotem (lub stwierdzonymi przerzutami) po upływie > 12 miesięcy od zakończenia terapii;
 - β wykluczano chore otrzymujące terapię systemową (HTH, CTH) w ABC;
 - ⊙ wykluczano chore otrzymujące HTH, też w adjuwancie;
 - × chore z HR+, chorobą mierzalną, oraz wykonaną oceną guza;
 - ⊕ włączano chore z przynajmniej jedną zmianą mierzalną;
 - ⊖ włączając 1, 2, 3 linię CTH, CTH w przerzutowym i paliatywnym (2 chore miały drugą linię CTH i jedna 3 linie CTH);
- neo – terapia neoadjuwantowa; adj – terapia adjuwantowa; HTH – hormonoterapia; CTH – chemioterapia; DFS – okres bez wznowy choroby.

1.7.2.3. Wiarygodność zewnętrzna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

1.7.3. Porównanie interwencji zastosowanej w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim

W analizowanych badaniach oceniano 7 interwencji (Tabela 40):

1. palbocyklib w dawce 125 mg dziennie w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg dziennie [**PAL 125 + LET 2,5**]: *PALOMA-1* i *PALOMA-2*;
2. letrozol w dawce 2,5 mg dziennie [**LET 2,5**]: *PALOMA-1*, *PALOMA-2* i *Mouridsen 2001*;
3. tamoksyfen w dawce 20 mg dziennie [**TAM 20**]: *Mouridsen 2001*, *NAT* i *EORTC 10951* (dawka podstawowa zalecana przez ChPL, ale także wskazana w wytycznych PUO);
4. tamoksyfen w dawce 40 mg dziennie [**TAM 40**]: *Milla-Santos 2003* (analiza wrażliwości);
5. anastrozol w dawce 1 mg dziennie [**ANA 1**]: *NAT*, *Iwata 2013*, *GEICAM* i *Milla-Santos 2003*;
6. eksemestan w dawce 25 mg dziennie [**EXE 25**]: *Iwata 2013*, *GEICAM* i *EORTC 10951* (analiza wrażliwości).

Wszystkie leki były podawane doustnie. Leczenie kontynuowano do wystąpienia PD lub zakończenia z powodu AEs lub wystąpienia innych przyczyn wymagających zakończenia terapii. W niektórych badaniach po wystąpieniu progresji dopuszczano zmianę interwencji na stosowaną w drugiej grupie (*cross-over*): *Mouridsen 2001* i *GEICAM* (w tych badaniach ocenia przeżycia całkowitego mogła zostać zaburzona przez wpływ drugiej interwencji – dane o przeżyciu całkowitym dostępne tylko w *GEICAM*, wykorzystane tylko w analizie wrażliwości). W badaniu *NAT* dalsza terapia po wystąpieniu progresji choroby zależała od decyzji badacza, a obserwację kontynuowano do zgonu. W *Milla-Santos 2003* po wystąpieniu PD chore mogły otrzymać różne terapie – hormonalne (np. MGA) i cytotoksyczne w ramach praktyki klinicznej, ale większość chorych otrzymywała tylko terapię objawową.

W badaniach *PALOMA-2*, *Mouridsen 2001*, *NAT*, *Iwata 2013* utrzymywano podwójne zaślepienie (za pomocą placebo dopasowanego do interwencji stosowanej w przeciwnej grupie), w pozostałych leki podawano w sposób jawny (*PALOMA-1*, *GEICAM* i *EORTC 10951*). W próbie *Milla-Santos 2003* nie podano informacji na ten temat.

Tabela 40. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

	PAL 125 + LET 2,5	LET 2,5	TAM 20	TAM 40	ANA 1	EXE 25
<i>PALOMA-1</i>	Palbocyklib 125 mg qd (cykl 28-dniowy: 3 tygodnie leku, 1 tydzień przerwy) + Letrozol 2,5 mg qd	Letrozol 2,5 mg qd	x	x	x	x

	PAL 125 + LET 2,5	LET 2,5	TAM 20	TAM 40	ANA 1	EXE 25
<i>PALOMA-2</i>	Palbocyklib 125 mg qd (cykl 28-dniowy: 3 tygodnie leku, 1 tydzień przerwy) + Letrozol 2,5 mg qd	Letrozol 2,5 mg qd	×	×	×	×
<i>Mouridsen 2001</i>	×	Letrozol 2,5 mg qd	Tamoksyfen 20 mg qd	×	×	×
<i>NAT (Nabholtz 2000)</i>	×	×	Tamoksyfen 20 mg qd	×	Anastrozol 1 mg qd	×
<i>NAT + TARGET (Nabholtz 2003)</i>	×	×	Tamoksyfen 20 mg qd	×	Anastrozol 1 mg qd	×
<i>Iwata 2013</i>	×	×	×	×	Anastrozol 1 mg qd	Eksemestan 25 mg qd
<i>GEICAM (Llombart-Cussac 2012)</i>	×	×	×	×	Anastrozol 1 mg qd	Eksemestan 25 mg qd
<i>EORTC 10951 (Paridaens 2008)</i>	×	×	Tamoksyfen 20 mg qd	×	×	Eksemestan 25 mg qd
<i>Milla-Santos 2003</i>	×	×	×	Tamoksyfen 40 mg qd	Anastrozol 1 mg qd	×

1.7.4. Zakres przeprowadzonych analiz

W porównaniu pośrednim zaplanowano ocenę punktów końcowych uwzględnionych w badaniach *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2*. Odnaleziono jednak tylko 1 badanie (*Mouridsen 2001*) oceniające letrozol 2,5 mg (w porównaniu do tamoksyfenu 20 mg) który stanowił grupę kontrolną w badaniach *PALOMA* i był wspólnym komparatorem umożliwiającym porównanie pośrednie – w związku z tym, analiza musiała zostać ograniczona do punktów końcowych obecnych zarówno w badaniach *PALOMA*, jak i w próbie *Mouridsen 2001*, co zawężyło możliwości analizy, szczególnie w zakresie oceny bezpieczeństwa.

W ocenie skuteczności klinicznej wykonano porównanie pośrednie dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz korzyści klinicznej (CBR). W ocenie bezpieczeństwa, przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe dla zdarzeń niepożądanych ogółem (bez względu na stopień nasilenia), a także poszczególnych zdarzeń: bólu kości, bólu pleców, nudności, bólu stawów, duszności, kaszlu, zmęczenia, uderzeń gorąca, zaparc oraz zatorowości płucnej. Definicje poszczególnych punktów końcowych w analizowanych badaniach zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Definicje poszczególnych punktów końcowych.

Punkt końcowy	Definicja	PALOMA-1	PALOMA-2	NAT (Nabholtz 2000)	Mourid-sen 2001	NAT + TARGET (Nabholtz 2003)	Iwata 2013	GEICAM (Llombart-Cussac 2012)	EORTC 10951 (Paridaens 2008)	Milla-Santos 2003
Przeżycie wolne od progresji (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>)	czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby lub zgonu, wg kryteriów RECIST; w populacji ITT	+	+	-	-	-	-	-	+	-
Czas do progresji (TTP, z ang. <i>time to progression</i>)	[1] czas od randomizacji do najwcześniejszej daty progresji choroby; w populacji ITT;	-	-	+	+	-	+	+	-	+
	[2] czas od randomizacji do obiektywnej progresji choroby lub zgonu; w populacji ITT			[2]	[1]		[2]	[2]		[2]
Czas do niepowodzenia leczenia (TTF, z ang. <i>time to treatment failure</i>)	czas od randomizacji do najwcześniejszego wystąpienia progresji choroby, zgonu lub wycofania z badania; w populacji ITT; lub dodatkowo do objawowego pogorszenia, zakończenia leczenia z powodu AEs, wycofania zgody lub innej przyczyny [2]	-	-	+	+	-	+	-	-	-
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)	czas od randomizacji do zgonu; w populacji ITT	+	- ¹	- ²	+	-	+	+	+	+
Czas do zgonu (TTD, z ang. <i>time to death</i>)	czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; w populacji ITT	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response</i>)	potwierdzona odpowiedź całkowita (CR, z ang. <i>complete response</i>) lub częściowa (PR, z ang. <i>partial response</i>) wg kryteriów RECIST; w populacji ITT [1];	+	+	+	+	-	+	+	+	+
	w populacji z chorobą mierzalną [2];	[1,2]	[1,2]	[1]	[1]		[4]	[3]	[1]	[1]
	w populacji chorych ER+ i/lub PgR+, z chorobą mierzalną, wyjściowym pomiarem guza, ≥ 1 oceną guza, ≥ 4 tygodniami terapii [3]; w innej populacji – nie zdefiniowanej [4]									
Korzyść kliniczna (CBR, z ang. <i>clinical benefit</i>)	suma odpowiedzi całkowitej (CR, z ang. <i>complete response</i>) i częściowej (PR, z ang. <i>partial response</i>) i choroby stabilnej (StD, z ang. <i>choroba stabilna</i>) utrzymującej się przez ≥ 24 tygodnie; w populacji ITT; w populacji z chorobą mierzalną [2]; w populacji chorych ER+ i/lub PgR+, z chorobą mierzalną, wyjściowym pomiarem guza, ≥ 1	+	+	+	+	-	+	+	-	+
		[1]	[1,2]	[1]	[1]		[4]	[3]		[1]

Punkt końcowy	Definicja	PALOMA-1	PALOMA-2	NAT (Nabholtz 2000)	Mouridsen 2001	NAT + TARGET (Nabholtz 2003)	Iwata 2013	GEICAM (Llombart-Cussac 2012)	EORTC 10951 (Paridaens 2008)	Milla-Santos 2003
	oceną guza, ≥ 4 tygodniami terapii [3]; w innej populacji – nie zdefiniowanej [4]									
Bezpieczeństwo	liczba i odsetek chorych, u których obserwowano poszczególne AEs; w populacji <i>safety</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+

¹ w badaniu zaplanowano ocenę przeżycia całkowitego, jednak w momencie odciążenia danych dla głównego punktu końcowego, nie było wystarczającej liczby zgonów do wykonania analizy przeżycie całkowitego; obserwacja dla tego punktu końcowego jest kontynuowana;

² w momencie przeprowadzania analizy dane były niewystarczające do przeprowadzenia analizy;

ITT – wszyscy chorzy poddani randomizacji; *safety* – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku; PRO – chorzy poddani randomizacji, którzy wypełnili kwestionariusz BPI na początku badania i ≥ 1 raz później.

W większości przypadków definicje poszczególnych punktów końcowych były zgodne między analizowanymi badaniami. Wyjątek stanowiło badanie *Mouridsen 2001*, gdzie definicja przeżycia wolnego od progresji choroby (określanego również jako czas do progresji, TTP) odbiegała od definicji w pozostałych próbach, gdyż nie uwzględniała zgonów. W ramach jednego z zaplanowanych wariantów analizy wrażliwości oceniono, jak na wyniki wpłynie uwzględnienie w tym badaniu szerszej definicji – czasu do niepowodzenia leczenia, obejmującej więcej potencjalnych zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia, w tym progresję i zgony. W przypadku oceny odpowiedzi obiektywnej (ORR) i korzyści klinicznej (CBR) w badaniach *PALOMA* wyniki przedstawiono dla populacji ITT oraz populacji z chorobą mierzalną, jednak w badaniu *Mouridsen 2001* wyniki dla tych punktów końcowych prezentowano tylko w populacji ITT, więc takie dane wykorzystano w głównej analizie.

W celu weryfikacji uzyskanych wyników, a także oceniania dodatkowych komparatorów, zaplanowano łącznie **5 analiz wrażliwości**.

W pierwszym wariantcie testowano, w jaki sposób na wyniki porównania pośredniego wpłynie wykorzystanie połączonych danych z badań *TARGET* oraz *NAT*. W głównej analizie badanie *TARGET* nie zostało uwzględnione, gdyż odbiegało od pozostałych badań małym odsetkiem pacjentek ze statusem ER+ (43% ER+, natomiast ponad połowa pacjentek miała nieznaną status receptorów hormonalnych). Z kolei było badaniem o bardzo zbliżonej metodyce do próby *NAT*, co umożliwiło łączną ocenę obu badań (publikacje *Bonnerterre 2001* oraz *Nabholtz 2003*). W badaniu *TARGET* ocenie poddano 668 pacjentek po menopauzie, chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, kwalifikujących się do pierwszej linii hormonoterapii choroby zaawansowanej (dopuszczano wcześniejszą adjuwantową hormono- lub chemioterapię wczesnego raka piersi, pod warunkiem że od zakończenia stosowania tamoksyfenu upłynęło przynajmniej 12 miesięcy). Z badania wykluczano chore z masywnymi przerzutami trzewnymi lub istotnymi schorzeniami klinicznymi, które mogłyby wpływać na interpretację wyników lub ocenę bezpieczeństwa terapii, oraz chore z oczekiwaną długością życia < 3 miesięcy – kryteria selekcji do tego badania były tożsame z kryteriami zastosowanymi w badaniu *NAT*. W momencie przeprowadzenia analizy, mediana okresu obserwacji w badaniu *TARGET* wynosiła 19 miesięcy. W wyniku randomizacji do grupy ANA 1 włączono 340 chorych, a do TAM 20 – 328 chorych. Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami. Mediana wieku włączonych chorych wynosiła 67 lat. Około 10% pacjentek otrzymało w ramach terapii adjuwantowej HTH, a około 20% – CTH; z badania wykluczano chore otrzymujące terapię systemową w chorobie zaawansowanej. U prawie 90% pacjentek stwierdzono mierzalną chorobę, przerzuty trzewne obecne były nieco ponad 30% chorych, a przerzuty tylko do kości u kilkunastu procent.

Ponieważ w publikacjach oceniających połączoną populację badań *TARGET* oraz *NAT* przedstawiono analizę przeżycia całkowitego w podgrupie chorych ER+, postanowiono wykorzystać te dane w **drugim wariacie** analizy wrażliwości, wprowadzając do sieci dużą grupę chorych z ekspresją receptorów hormonalnych, czyli grupę bardziej zbliżoną do wnioskowanej populacji.

W **trzecim wariacie** analizy wrażliwości postanowiono zbadać, jak na uzyskane wyniki wpłynie uwzględnienie w sieci badań oceniających dodatkowe komparatory, nie uwzględnione w głównej analizie (eksemestan 25 mg oraz tamoksyfen w wyższej dawce 40 mg – zwykle stosowany jest w dawce 20 mg, jest to dawka podstawowa zalecana przez ChPL, ale także wskazana w wytycznych PUO). W analizie tej uwzględniono dodatkowe badania, które wzmocniły również dodatkowo porównania z tamoksyfenem 20 mg i anastrozolem 1 mg (to znaczy, wzrosła liczba dostępnych danych dla tych ramion), gdyż nowe próby oceniały właśnie te schematy jako komparator. Dla oceny ORR i CBR wykorzystano dane w sposób prezentowany w badaniach (np. wyniki prezentowane w populacji innej niż ITT).

Populacja docelowa dla terapii palbocycylibem skojarzonym z letrozolem obejmowała chore na HER2-ujemnego raka piersi, jednak w większości analizowanych w porównaniu pośrednim badań nie analizowano statusu HER2, bądź nie podano informacji o odsetku pacjentek HER2-ujemnych. W dodatkowej publikacji do kluczowego badania *Mouridsen 2001 – Lipton 2003* przedstawiono jednak wyniki dla podgrupy pacjentek z HER2-ujemnym nowotworem, więc wykorzystano te dane tworząc **czwarty wariant** analizy wrażliwości.

W **piątym wariacie** analizy wrażliwości (dotyczącym oceny PFS) testowano, jak uwzględnienie szerszej definicji czasu do niepowodzenia leczenia w badaniu *Mouridsen 2001* wpłynie na wyniki oceny PFS. W większości analizowanych badań PFS (określany niekiedy jako TTP) definiowano jako czas od randomizacji do progresji lub zgonu, natomiast w próbie *Mouridsen 2001* – jako czas od randomizacji do pierwszego przypadku progresji, w związku z tym liczba zdarzeń w tym badaniu mogła być zaniżona w stosunku do pozostałych badań. W badaniu tym oceniono również czas do niepowodzenia leczenia, obejmujący więcej potencjalnych zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia, w tym progresję i zgony, co z kolei powinno przekładać się na zawyżoną liczbę zdarzeń w stosunku do pozostałych badań – w ostatnim wariacie analizy wykorzystano dane właśnie dla tego punktu końcowego, co było podejściem konserwatywnym, gdyż potencjalnie zaniżało efektywność letrozolu w porównaniu do tamoksyfenu.

1.7.5. Wyniki porównania pośredniego

1.7.5.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby. W sieci uwzględniono dane z badań *Mouridsen 2001*, *NAT*, *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2*, co pozwoliło na porównanie palbocyklibu skojarzonego z letrozolem z samym letrozolem, tamoksyfenem oraz anastrozolem.

Tabela 42. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

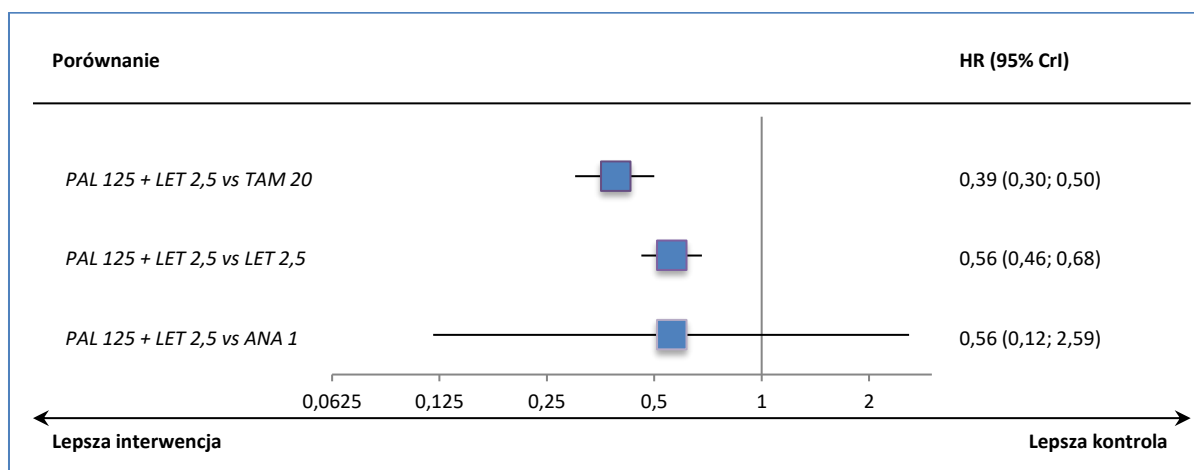
Porównanie	średnia HR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	0,39 (0,30; 0,50)	0,20 (0,00; 7,58)	Fixed: 0,795 Random: 2,105
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,56 (0,46; 0,68)	0,52 (0,03; 7,65)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	0,56 (0,12; 2,59)	0,30 (0,00; 57,11)	

W żadnym z zastosowanych modeli statystycznych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby między grupą otrzymującą interwencję z palbocyklibem, a kontrolą leczoną anastrozolem 1 mg: HR = 0,56 (95% CrI: 0,12; 2,59).

W modelu efektów stałych (*fixed*), hazard względny dla przeżycia wolnego od progresji wskazywał na istotnie korzystny efekt palbocyklibu zarówno w porównaniu z tamoksyfenem 20 mg, HR = 0,39 (95% CrI: 0,30; 0,50), jak i w porównaniu z letrozolem, HR = 0,56 (95% CrI: 0,46; 0,68). Wyniki modelu *random* również wskazywały na korzyść palbocyklibu, jednak nie wykazano w nich istotności statystycznej efektu.

Wartość wskaźnika DIC obliczonego dla obu zastosowanych modeli była niższa w przypadku modelu *fixed* (0,795 vs 2,105), co wskazuje na lepsze dopasowanie tego modelu do analizowanych danych. Wyniki dla lepiej dopasowanego modelu przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 13. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), model fixed.



1.7.5.2. Przeżycie całkowite (OS)

Dane odnośnie przeżycia całkowitego były dostępne w trzech analizowanych badaniach *Mouridsen 2001*, *NAT* (wykorzystano uaktualnione dane przedstawione w publikacji *Nabholtz 2003*) oraz *PALOMA-1*. Na podstawie wyników tych prób możliwe było porównanie palbocyklibu skojarzonego z letrozolem z samym letrozolem, tamoksyfenem oraz anastrozolem. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

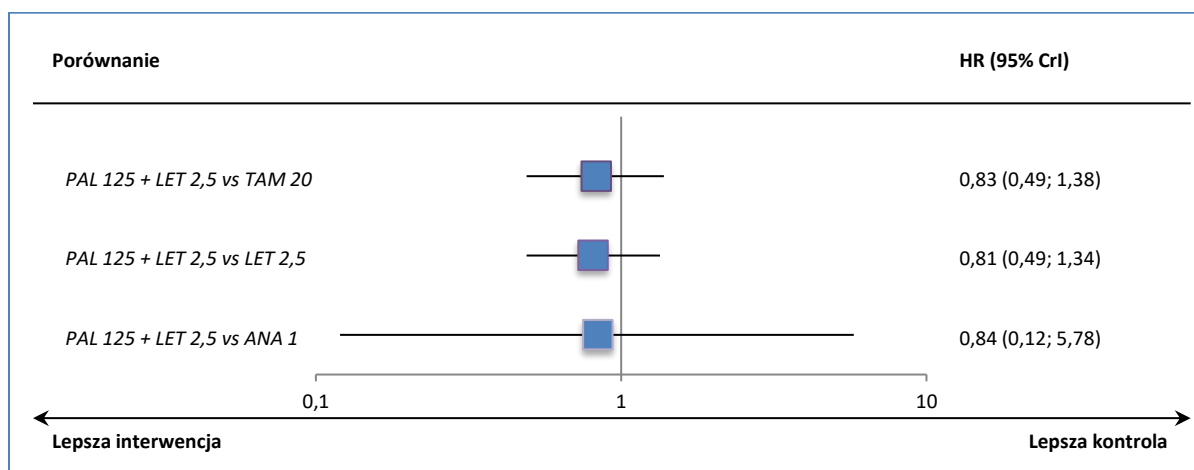
Tabela 43. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie całkowite (OS).

Porównanie	średnia HR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	0,83 (0,49; 1,38)	1,14 (0,00; 891,58)	Fixed: 3,048 Random: 3,051
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,81 (0,49; 1,34)	0,56 (0,00; 129,67)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	0,84 (0,12; 5,78)	1,16 (0,00; 11789,92)	

W żadnym z rozpatrywanych modeli nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy palbocyklibem a pozostałymi rozpatrywanymi interwencjami w przeżyciu całkowitym. W modelu efektów stałych (*fixed*) uzyskane hazardy względne wskazywały na zmniejszenie o około 20% ryzyka zgonu w danym czasie, podczas gdy wyniku modelu *random* wskazywały na wzrost ryzyka zgonu w przypadku palbocyklibu (z uwagi na duży rozrzut obserwowanych wyników w modelu *random*, wnioskowanie na podstawie tych wyników może być obarczone dużym błędem). Model *fixed* lepiej dopasowywał analizowane dane, o czym świadczył niższy wyniki liczbowy parametru DIC: 3,048 vs 3,051.

Na wykresie poniżej podsumowano wyniki dla lepiej dopasowanego modelu efektów stałych.

Wykres 14. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie całkowite (OS), model *fixed*.



1.7.5.3. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Dane odnośnie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej), które mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim, odnaleziono w 4 analizowanych próbach: *Mouridsen 2001* (wykorzystano uaktualnione dane z publikacji *Mouridsen 2003*), *NAT*, *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2*. Badania te pozwoliły na porównanie terapii opartej na palbocyklibie z terapiami tamoksyfenem, letrozolem oraz anastrozolem. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

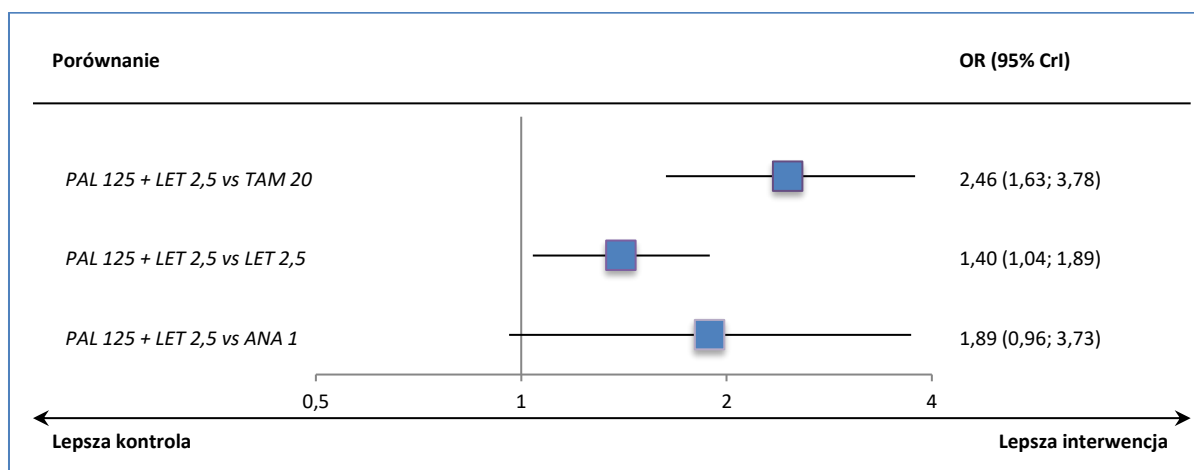
Tabela 44. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	2,46 (1,63; 3,78)	2,51 (0,25; 26,76)	Fixed: 58,831 Random: 60,061
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,40 (1,04; 1,89)	1,43 (0,37; 5,69)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	1,89 (0,96; 3,73)	1,94 (0,09; 40,29)	

W modelu efektów stałych (*fixed*), który, według parametru DIC, lepiej dopasowywał analizowane dane (58,831 vs 60,061), szansa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie była około 2,5 razy wyższa po zastosowaniu schematu z palbocyklibem, w porównaniu do tamoksyfenu: OR = 2,46 (95% CrI: 1,63; 3,78), oraz o około 40% wyższa w porównaniu z letrozolem, OR = 1,40 (95% CrI: 1,04; 1,89). W porównaniu z anastrozolem nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic, OR = 1,89 (95% CrI: 0,96; 3,73). W modelu efektów losowych (*random*) uzyskano podobne wyniki, jednak nie osiągnęły one progu istotności statystycznej.

Wyniki dla modelu efektów stałych (*fixed*) przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 15. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), model fixed.



1.7.5.4. Korzyść kliniczna (CBR)

Dane odnośnie korzyści klinicznej (definiowanej jako uzyskanie obiektywnej odpowiedzi lub choroby stabilnej utrzymującej się przez przynajmniej 24 tygodnie) dla porównania pośredniego uzyskano z 4 badań klinicznych: *Mouridsen 2001* (dane z publikacji *Mouridsen 2003*), *NAT*, *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2*, co pozwoliło na porównanie palbocyklibu (skojarzonego z letrozolem) z tamoksyfenem, letrozolem oraz anastrozolem. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

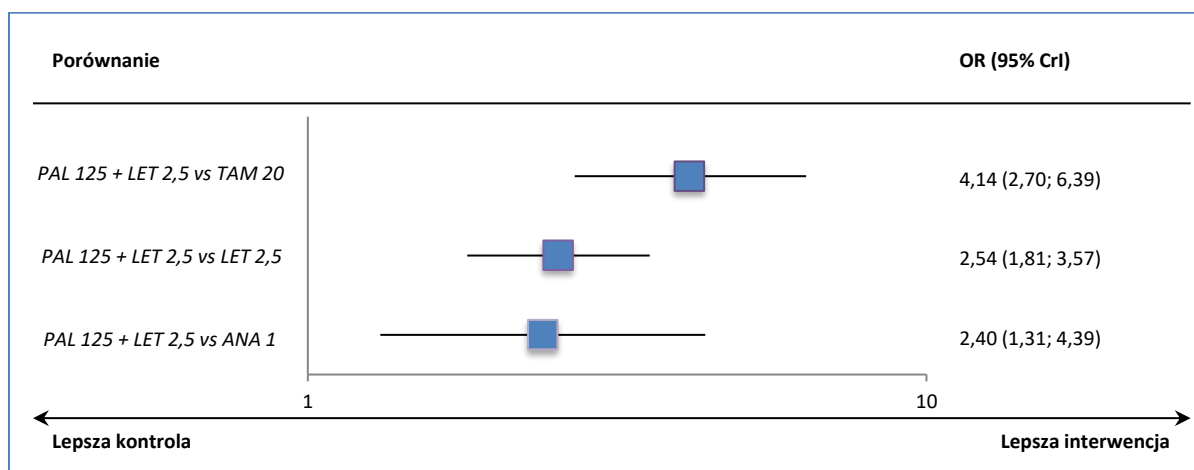
Tabela 45. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – korzyść kliniczna (CBR).

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	4,14 (2,70; 6,39)	4,30 (0,37; 51,47)	Fixed: 59,528 Random: 60,631
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	2,54 (1,81; 3,57)	2,66 (0,64; 11,58)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	2,40 (1,31; 4,39)	2,48 (0,10; 59,98)	

Według parametru DIC, model efektów stałych (*fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane (59,528 vs 60,631, *fixed* vs *random*). W modelu tym obserwowano istotne zwiększenie szansy uzyskania korzyści klinicznej po zastosowaniu schematu z palbocyklibem w porównaniu do każdego z rozpatrywanych komparatorów: tamoksyfenu, OR = 4,14 (95% CrI: 2,70; 6,39); letrozolu, OR = 2,54 (95% CrI: 1,81; 3,57) oraz anastrozolu, OR = 2,40 (95% CrI: 1,31; 4,39). W modelu efektów losowych uzyskane wyniki były zbliżone, ale w żadnym z porównań nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy.

Na wykresie poniżej podsumowano wyniki uzyskane dla modelu *fixed*.

Wykres 16. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – korzyść kliniczna (CBR), model random.



1.7.5.5. Bezpieczeństwo

1.7.5.5.1. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień ciężkości

Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (bez względu na stopień ciężkości) podczas terapii palbocyklibem skojarzonym z letrozolem było możliwe dla dwóch komparatorów: tamoksyfenu oraz letrozolu, na podstawie danych z badań *Mouridsen 2001*, *PALOMA 1* oraz *PALOMA 2*. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

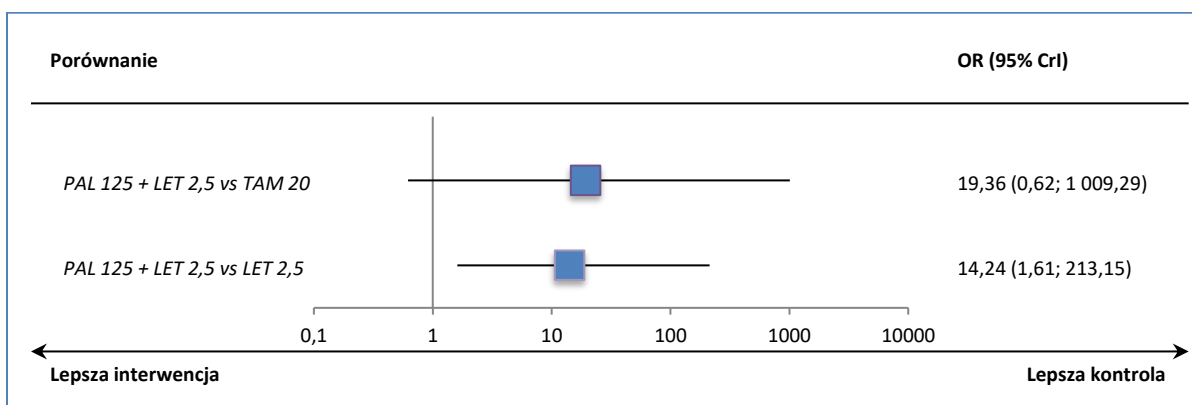
Tabela 46. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zdarzenia niepożądane bez względu na stopień ciężkości.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	10,82 (3,82; 35,20)	19,36 (0,62; 1009,29)	Fixed: 37,931
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	8,04 (3,09; 24,61)	14,24 (1,61; 213,15)	Random: 35,685

Parametr DIC był niższy w przypadku modelu *random* (35,685 vs 37,931), co oznacza że był lepiej dopasowany do analizowanych danych niż model *fixed*. W modelu tym obserwowano zwiększenie szansy pojawienia się zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu palbocyklibu z letrozolem, zarówno w porównaniu do tamoksyfenu, OR = 19,36 (95% CrI: 0,62; 1009,29), jak i w porównaniu do letrozolu, OR = 14,24 (95% CrI: 1,61; 213,15) – istotne statystycznie wyniki odnotowano jedynie w tym drugim przypadku. W modelu *fixed* w obu rozpatrywanych porównaniach odnotowano znamienne statystycznie wyniki, wskazujące na zwiększenie szansy pojawienia się zdarzeń niepożądanych podczas terapii palbocyklibem.

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki dla modelu lepiej dopasowującego analizowane dane.

Wykres 17. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zdarzenia niepożądane bez względu na stopień ciężkości, model random.



1.7.5.5.2. Ból kości

Porównanie pośrednie dla oceny szansy pojawienia się bólu kości podczas terapii z palbocyklibem przeprowadzono na podstawie danych z dwóch badań, *Mouridsen 2001* (dane z publikacji *Mouridsen 2003*) oraz *PALOMA-1*. Badania te pozwoliły na porównanie palbocyklibu stosowanego z letrozolem do terapii samym letrozolem lub tamoksyfenem. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

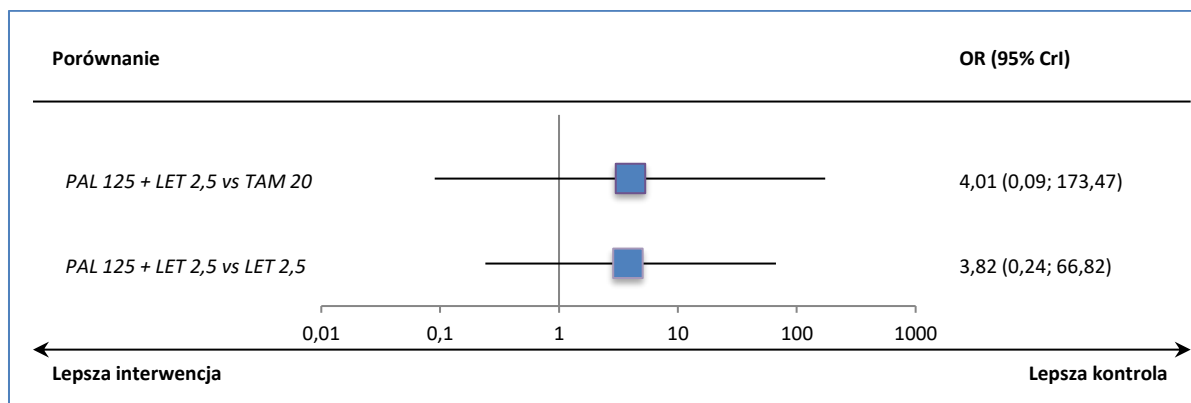
Tabela 47. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból kości.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	4,08 (1,05; 19,75)	4,01 (0,09; 173,47)	Fixed: 27,406
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	3,86 (1,04; 18,25)	3,82 (0,24; 66,82)	Random: 27,361

Parametr DIC był niższy w przypadku modelu *random*, co wskazuje że był on lepiej dopasowany do analizowanych danych (27,361 vs 27,406). W modelu tym nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno dla porównania terapii palbocyklibem z tamoksyfenem: OR = 4,01 (95% CrI: 0,09; 173,47), jak również z letrozolem: OR = 3,82 (95% CrI: 0,24; 66,82). W modelu efektów stałych wielkość obserwowanego efektu była podobna, a wyniki były znamienne statystycznie.

Na wykresie poniżej podsumowano uzyskane wyniki dla modelu *random*.

Wykres 18. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból kości, model random.



1.7.5.5.3. Ból pleców

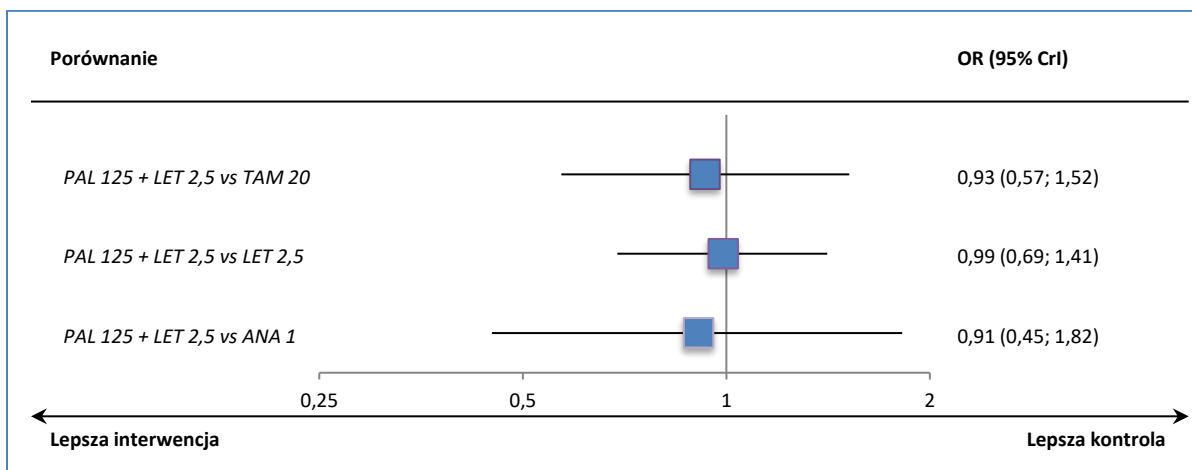
Informacje pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla zdarzenia niepożądanego w postaci bólu odnaleziono w czterech analizowanych badaniach: *Mouridsen 2001* (publikacja *Mouridsen 2003*), *NAT*, *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2* i umożliwiły one porównanie palbocyklibu (podawanego z letrozolem) z tamoksyfenem, anastrozolem oraz letrozolem. Uzyskane w porównaniu pośrednim wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból pleców.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	0,93 (0,57; 1,52)	0,91 (0,08; 9,50)	Fixed: 56,729 Random: 57,958
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,99 (0,69; 1,41)	0,97 (0,23; 3,96)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	0,91 (0,45; 1,82)	0,89 (0,04; 19,63)	

Szansa pojawienia się bólu pleców podczas terapii palbocyklibem skojarzonym z letrozolem była zbliżona do tej występującej podczas terapii anastrozolem, letrozolem lub tamoksyfenem – w żadnym z przeprowadzonych porównań (zarówno w modelu *fixed*, jak i *random*) nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Model *fixed* był lepiej dopasowany do analizowanych danych, gdyż wartość parametru DIC dla tego modelu była niższa (56,729 vs 57,958). Wyniki dla modelu *fixed* przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 19. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból pleców, model fixed.



1.7.5.5.4. Nudności

Wyniki porównania pośredniego dla zdarzenia niepożądane w postaci nudności zebrano w tabeli poniżej. Obliczenia wykonano w oparciu o dane z 4 analizowanych badań: *Mouridsen 2001* (publikacja *Mouridsen 2003*), *NAT*, *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2* i pozwoliły one na porównanie palbocyklibu skojarzonego z letrozolem oraz samego letrozolu, tamoksyfenu oraz anastrozolu.

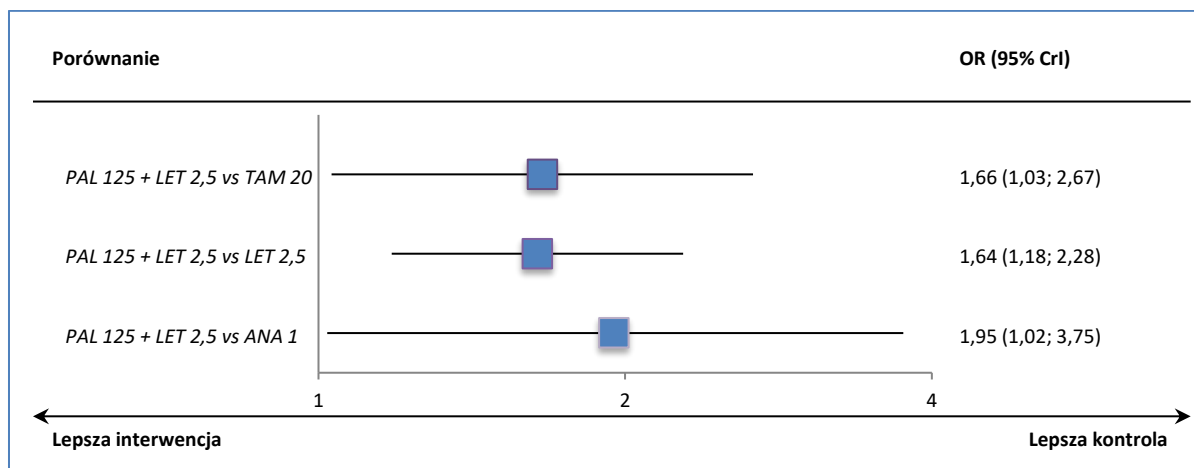
Tabela 49. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – nudności.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	1,66 (1,03; 2,67)	1,82 (0,15; 24,31)	Fixed: 58,393 Random: 59,200
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,64 (1,18; 2,28)	1,80 (0,41; 8,43)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	1,95 (1,02; 3,75)	2,14 (0,08; 59,98)	

Model *fixed* lepiej dopasowywał analizowane dane niż model *random* (DIC 58,393 vs 59,200), i w modelu tym szansa wystąpienia nudności była znamienne wyższa podczas terapii palbocyklibem skojarzonym z letrozolem: OR = 1,66 (95% CrI: 1,03; 2,67) w porównaniu do tamoksyfenu, OR = 1,64 (95% CrI: 1,18; 2,28) w porównaniu do letrozolu oraz OR = 1,95 (95% CrI: 1,02; 3,75) w porównaniu z anastrozolem. W modelu *random* uzyskane wyniki nie były znamienne statystycznie.

Na wykresie poniżej przedstawiono dodatkowo wyniki uzyskane w modelu *fixed*.

Wykres 20. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – nudności, model fixed.



1.7.5.5.5. Ból stawów

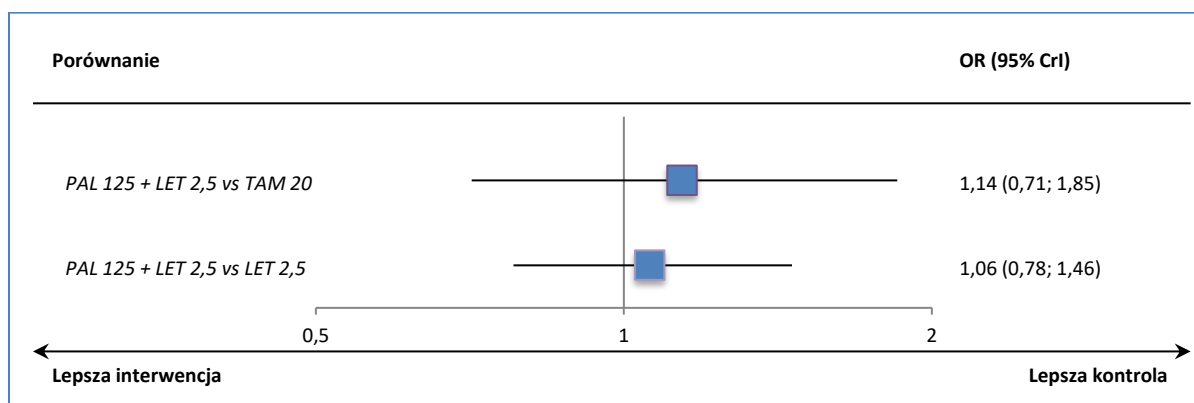
W tabeli poniżej zebrano wyniki porównania pośredniego dla szansy wystąpienia bólu stawów. Obliczenia przeprowadzono wykorzystując dane z 3 badań klinicznych: *Mouridsen 2001* (publikacja *Mouridsen 2003*), *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2*, co pozwoliło na porównanie palbocyklibu skojarzonego z letrozolem z samym letrozolem, oraz z tamoksyfenem.

Tabela 50. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból stawów.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	1,14 (0,71; 1,85)	1,28 (0,09; 18,50)	Fixed: 43,922
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,06 (0,78; 1,46)	1,20 (0,27; 5,84)	Random: 44,481

Z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC dla modelu *fixed* (43,922 vs 44,481) został on uznany za lepiej dopasowany do analizowanych danych. W żadnym z rozpatrywanych modeli nie stwierdzono jednak znamienych statystycznie różnic pomiędzy schematem zawierającym palbocyklib a tamoksyfenem czy letrozolem. Wyniki dla modelu *fixed* przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 21. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból stawów, model fixed.



1.7.5.5.6. Duszność

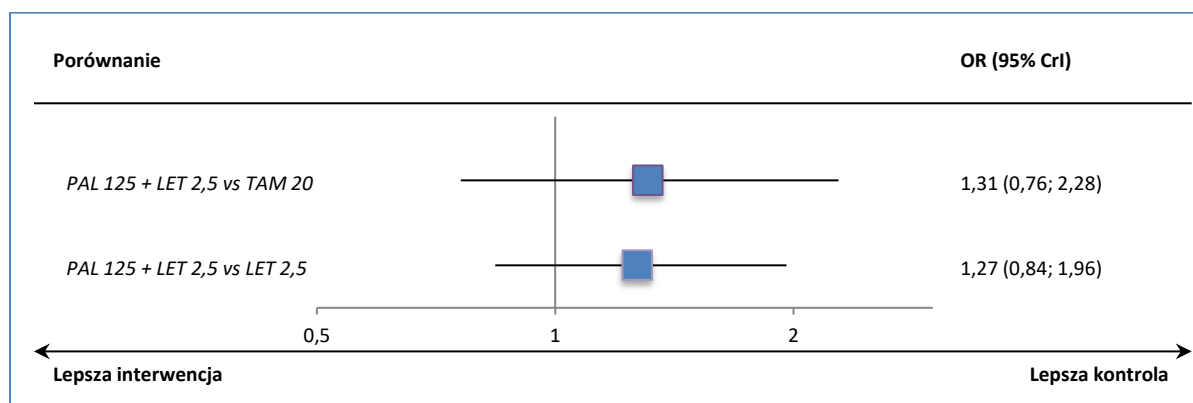
Dane dotyczące częstości występowania duszności podczas terapii palbocyklibem skojarzonym z letrozolem, terapii samym letrozolem lub tamoksyfenem, które mogły być wykorzystane w porównaniu pośrednim odnaleziono w trzech analizowanych badaniach: *Mouridsen 2001* (dane z publikacji *Mouridsen 2003*), *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2*. Wyniki porównania pośredniego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 51. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – duszność.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	1,31 (0,76; 2,28)	1,50 (0,10; 25,00)	Fixed: 42,303
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,27 (0,84; 1,96)	1,46 (0,30; 7,87)	Random: 42,603

W obu rozpatrywanych modelach statystycznych nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w szansie pojawienia się duszności. Z uwagi na mniejszą wartość wskaźnika DIC dla modelu *fixed*, uznano go za lepiej dopasowujący analizowane dane. Wyniki dla tego modelu podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 22. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – duszność, model *fixed*.



1.7.5.5.7. Kaszel

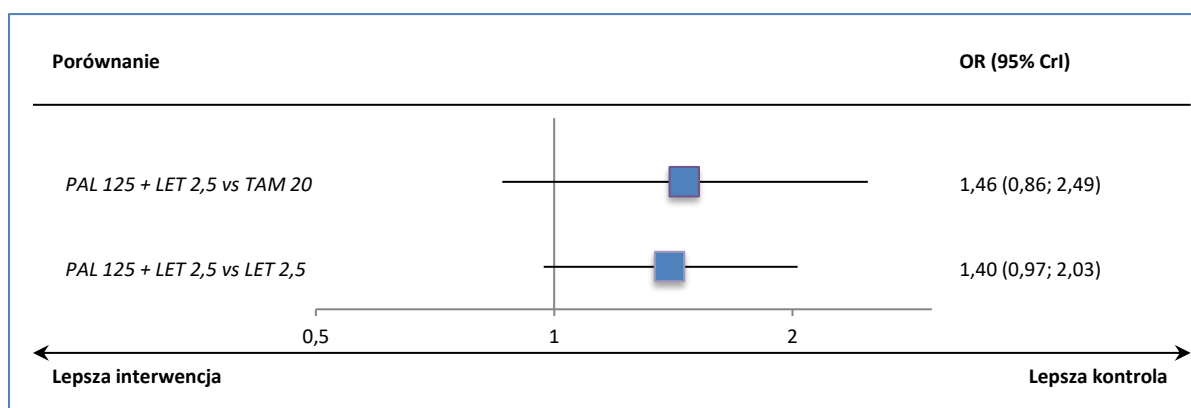
W badaniach *Mouridsen 2001* (dane z publikacji *Mouridsen 2003*), *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2* odnaleziono informacje odnośnie częstości występowania kaszlu, które mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim. Dane te pozwoliły na porównanie palbocyklibu z tamoksyfenem oraz letrozolem. Wyniki porównania pośredniego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – kaszel.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	1,46 (0,86; 2,49)	1,39 (0,11; 16,79)	Fixed: 41,199
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,40 (0,97; 2,03)	1,34 (0,30; 5,84)	Random: 42,366

W przypadku obu rozpatrywanych modeli nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami, zarówno w porównaniu palbocyklibu z tamoksyfenem, jak i z letrozolem. Model *fixed*, z uwagi na mniejszy wyniki liczbowy dla parametru DIC (41,199 vs 42,366), lepiej dopasowywał analizowane dane. Wyniki dla tego modelu podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 23. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – kaszel, model *fixed*.



1.7.5.5.8. Zmęczenie

Informacje o częstości występowania zmęczenia, które można było wykorzystać w porównaniu pośrednim palbocyklibu (skojarzonego z letrozolem) z tamoksyfenem lub letrozolem, odnaleziono w trzech analizowanych badaniach: *Mouridsen 2001* (dane z publikacji *Mouridsen 2003*), *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2*. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 53. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zmęczenie.

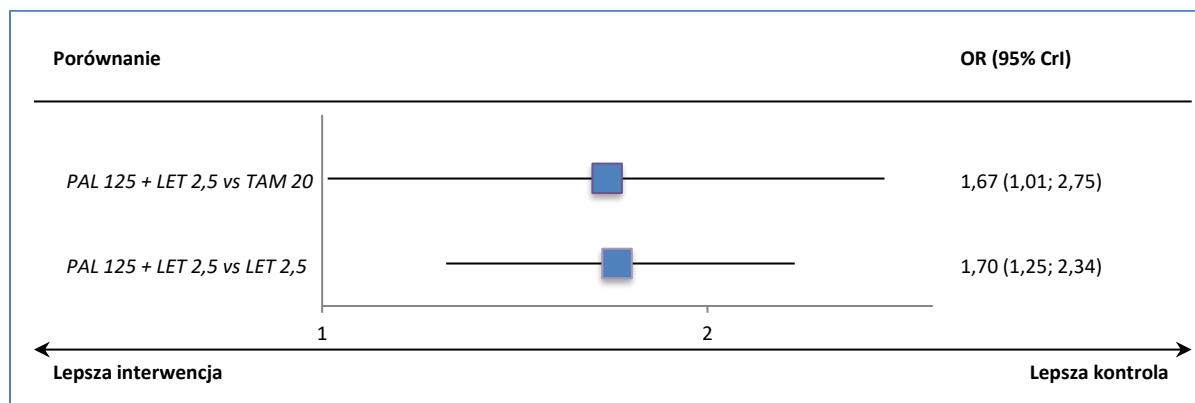
Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	1,67 (1,01; 2,75)	1,80 (0,14; 23,48)	Fixed: 43,846
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,70 (1,25; 2,34)	1,84 (0,43; 8,38)	Random: 44,668

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim parametr DIC miał niższą wartość dla modelu *fixed* (43,846 vs 44,668), więc model ten był lepiej dopasowany do analizowanych danych. W modelu tym stwierdzono istotne zwiększenie szansy pojawienia się zmęczenia po zastosowaniu palbocyklibu wraz z letrozolem zarówno w porównaniu z tamoksyfenem, OR = 1,67 (95% CrI: 1,01; 2,75), jak i w porów-

naniu z samym letrozolem: OR = 1,70 (95% CrI: 1,25; 2,34). Z kolei w modelu *random* odnotowano podobne wyniki, które jednak nie uzyskały istotności statystycznej.

Na wykresie poniżej przedstawiono dodatkowo wyniki modelu *fixed*, lepiej dopasowującego analizowane dane.

Wykres 24. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zmęczenie, model *fixed*.



1.7.5.5.9. Uderzenia gorąca

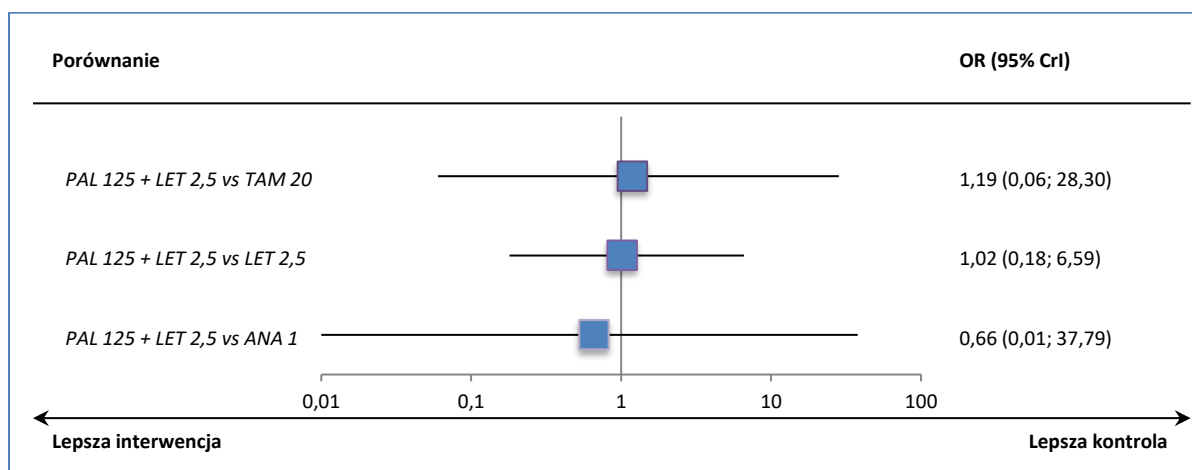
W porównaniu pośrednim dla częstości występowania uderzeń gorąca uwzględniono dane z badań *Mouridsen 2001* (publikacja *Mouridsen 2003*), *NAT*, *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2*, co pozwoliło na porównanie palbocyklibu skojarzonego z letrozolem z tamoksyfenem, samym letrozolem oraz anastrozolem. Uzyskane w porównaniu pośrednim wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 54. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – uderzenia gorąca.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	0,84 (0,52; 1,36)	1,19 (0,06; 28,30)	Fixed: 63,250 Random: 59,442
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,72 (0,52; 1,01)	1,02 (0,18; 6,59)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	0,47 (0,24; 0,91)	0,66 (0,01; 37,79)	

W modelu *random*, który lepiej dopasowywał analizowane dane (DIC 59,442 vs 63,250), nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. W modelu *fixed* odnotowano jeden istotny wynik, świadczący o zmniejszeniu częstości występowania uderzeń gorąca u pacjentek otrzymujących palbocyklib z letrozolem w porównaniu do anastrozolu: OR = 0,47 (95% CrI: 0,24; 0,91). Wyniki dla modelu *random*, lepiej dopasowującego analizowane dane, przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 25. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – uderzenia gorąca, model random.



1.7.5.5.10. Zaparcia

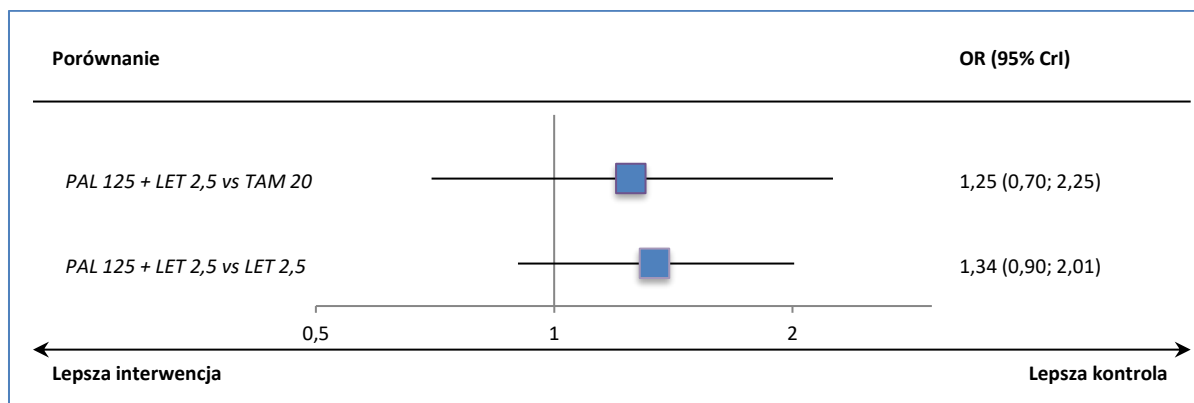
Dane dotyczące częstości występowania zaparć, które mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim odnaleziono w badaniach *Mouridsen 2001* (publikacja *Mouridsen 2003*), *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2*. Próby te pozwoliły na porównanie terapii skojarzonej palbocyklibu i letrozolu z samym letrozolem oraz tamoksyfenem. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 55. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zaparcia.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	1,25 (0,70; 2,25)	1,24 (0,10; 15,39)	Fixed: 40,170
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,34 (0,90; 2,01)	1,35 (0,30; 5,98)	Random: 41,394

W żadnym z rozpatrywanych modeli nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między analizowanymi grupami, co świadczy o podobnej częstości występowania zaparć podczas terapii palbocyklibem, letrozolem oraz tamoksyfenem. Model *fixed* lepiej dopasowywał analizowane dane, gdyż wskaźnik DIC dla tego modelu był niższy (40,170 vs 41,394). Na wykresie poniżej przedstawiono dane dla modelu *fixed*.

Wykres 26. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zaparcia, model fixed.



1.7.5.5.11. Zatorowość płucna

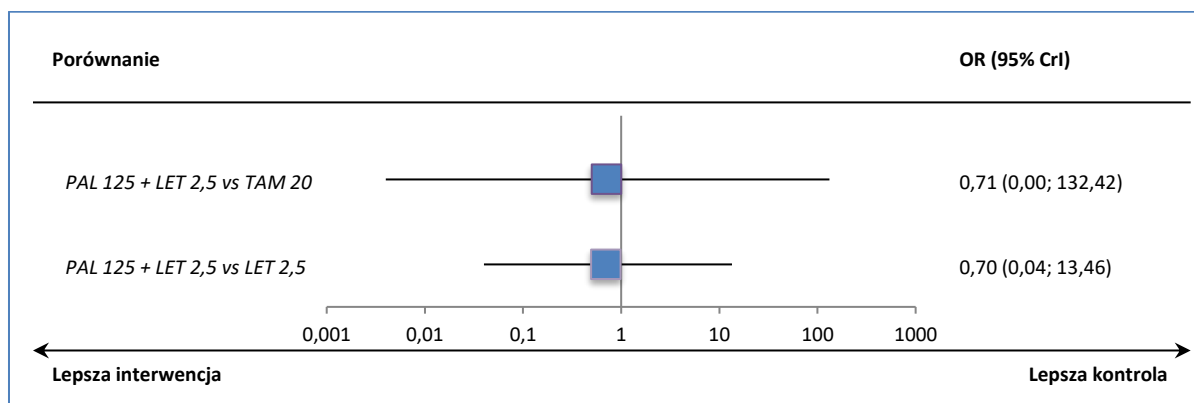
Dane odnośnie częstości występowania zatorowości płucnej, które mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim, odnaleziono w dwóch próbach klinicznych – *Mouridsen 2001* oraz *PALOMA-2*. Badanie te pozwoliły na porównanie palbocyklibu stosowanego wraz z letrozolem z tamoksyfenem lub samym letrozolem. Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zatorowość płucna.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model fixed	Model random	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	0,71 (0,01; 44,84)	0,71 (0,00; 132,42)	Fixed: 18,378
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,70 (0,14; 3,73)	0,70 (0,04; 13,46)	Random: 18,359

Zarówno w modelu *random*, który lepiej dopasowywał analizowane dane (DIC 18,359 vs 18,378), jak i w modelu *fixed* nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Wyniki dla modelu *random* przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 27. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zatorowość płucna, model random.



1.7.5.6. Analiza wrażliwości

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim zaplanowano przeprowadzenie pięciu analiz wrażliwości:

- **Analiza nr 1:** dla porównania anastrozolu z tamoksyfenem (ANA 1 vs TAM 20) wykorzystano połączone dane badań *TARGET/NAT*, zamiast danych tylko z badania *NAT* uwzględnianych w analizie głównej;
- **Analiza nr 2:** dla oceny OS, porównanie ANA 1 vs TAM 20 wykonano na podstawie danych z podgrupy ER+ połączonych badań *TARGET/NAT*;
- **Analiza nr 3:** w analizie uwzględniono dodatkowe komparatory: eksemestan 25 mg oraz tamoksyfen 40 mg;
- **Analiza nr 4:** w analizie dla kluczowego porównania letrozolu 2,5 mg z tamoksyfenem 20 mg (badanie *Mouridsen 2001*) uwzględniono dane z podgrupy chorych HER2- (publikacja *Lipton 2003*);
- **Analiza nr 5:** w analizie PFS, w przypadku badań oceniających ten punkt końcowy z nieco inną definicją (TTP), wykorzystano dane dla szerzej zdefiniowanego czasu do niepowodzenia leczenia (TTF).

Szczegółowy opis tych wariantów podano w rozdziale „Zakres przeprowadzonych analiz”, powyżej.

1.7.5.6.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki analiz wrażliwości przeprowadzonych dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Porównanie	średnia HR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
Analiza wrażliwości 1			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	0,39 (0,30; 0,50)	0,54 (0,01; 79,68)	Fixed: 1,739 Random: 3,033
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,56 (0,46; 0,68)	0,56 (0,02; 12,43)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	0,44 (0,04; 5,02)	0,60 (0,00; 823,86)	
Analiza wrażliwości 3			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	0,39 (0,30; 0,50)	0,39 (0,17; 0,99)	Fixed: -2,848 Random: -1,030
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,56 (0,46; 0,68)	0,55 (0,32; 0,94)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	0,47 (0,32; 0,70)	0,48 (0,16; 1,71)	
PAL 125 + LET 2,5 vs EXE 25	0,45 (0,32; 0,63)	0,46 (0,16; 1,59)	

Porównanie	średnia HR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
Analiza wrażliwości 4			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	0,39 (0,29; 0,53)	0,33 (0,00; 36,34)	Fixed: 1,533 Random: 2,825
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,56 (0,46; 0,68)	0,51 (0,02; 8,44)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	0,56 (0,12; 2,62)	0,48 (0,00; 307,35)	
Analiza wrażliwości 5			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	0,39 (0,31; 0,50)	0,38 (0,01; 23,93)	Fixed: 0,687 Random: 1,963
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,56 (0,46; 0,68)	0,61 (0,08; 10,20)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	0,57 (0,12; 2,61)	0,56 (0,00; 176,27)	

Podobnie jak w analizie głównej, w każdym z wariantów wrażliwości model *fixed* lepiej dopasowywał analizowane dane. W większości przypadków przeprowadzone analizy wrażliwości dla PFS dały wyniki zgodne z tymi obserwowanymi w analizie głównej – zarówno uwzględnienie połączonych danych z badań *TARGET/NAT* (analiza wrażliwości 1), jak i uwzględnienie danych z publikacji *Lipton 2003* (podgrupa HER2- z badania *Mouridsen 2001*, analiza wrażliwości 2) czy wykorzystanie TTF zamiast TTP w badaniu *Mouridsen 2001* (analiza wrażliwości 5) wskazywało na istotne zmniejszenie prawdopodobieństwa progresji w danym czasie podczas terapii palbocyklibem (skojarzonym z letrozolem) w porównaniu do tamoksyfenu i samego letrozolu, oraz na brak różnic w porównaniu z anastrozolem. Gdy w sieci porównania pośredniego uwzględniono dodatkowy komparator (eksemestan), istotnie statystycznie wyniki stwierdzano w każdym z przeprowadzonych porównań i świadczyły one o korzystnym efekcie palbocyklibu, w szczególności HR = 0,47 (95% CrI: 0,32; 0,70) dla porównania z anastrozolem 1 mg (nieistotny wynik w analizie głównej) oraz HR = 0,45 (95% CrI: 0,32; 0,63) dla porównania palbocyklibu z eksemestaniem 25 mg (wyniki modelu *fixed* lepiej dopasowującego analizowane dane).

1.7.5.6.2. Przeżycie całkowite (OS)

Dla oceny przeżycia całkowitego (OS) wykonano 3 analizy wrażliwości, których wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Wyniki analizy wrażliwości dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie całkowite (OS).

Porównanie	średnia HR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
Analiza wrażliwości 1			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	0,83 (0,49; 1,38)	0,85 (0,00; 4909,86)	Fixed: 3,584 Random: 3,599
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,81 (0,49; 1,34)	0,76 (0,00; 434,41)	

Porównanie	średnia HR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	0,80 (0,07; 9,54)	0,82 (0,00; 38948,67)	
Analiza wrażliwości 2			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	0,83 (0,49; 1,38)	0,88 (0,00; 11003,84)	Fixed: 3,302 Random: 3,324
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,81 (0,49; 1,34)	0,76 (0,00; 384,52)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	0,83 (0,09; 7,22)	0,93 (0,00; 102744,44)	
Analiza wrażliwości 3			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	0,82 (0,49; 1,38)	0,89 (0,02; 46,95)	Fixed: 1,311 Random: 3,221
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,81 (0,49; 1,34)	0,85 (0,06; 16,54)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	0,83 (0,43; 1,60)	1,03 (0,02; 168,34)	
PAL 125 + LET 2,5 vs EXE 25	0,73 (0,40; 1,31)	0,84 (0,01; 96,93)	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 40	0,53 (0,26; 1,09)	0,73 (0,01; 227,47)	

W każdej z przeprowadzonych analiz wrażliwości uzyskano wyniki zgodne z obserwowanymi w analizie głównej – przeżycie pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem nie różniło się istotnie od tego wśród chorych leczonych tamoksyfenem, letrozolem lub anastrozolem. W ramach analizy wrażliwości 3 oceniono dodatkowe komparatory (eksemestan 25 mg oraz tamoksyfen 40 mg) i dla porównania palbocyklibu z tymi komparatorami hazardy względne wyniosły odpowiednio HR = 0,73 (95% CrI: 0,40; 1,31) oraz HR = 0,53 (95% CrI: 0,26; 1,09). Podobnie jak w analizie głównej, w każdym z wariantów wrażliwości model *fixed* lepiej dopasowywał analizowane dane.

1.7.5.6.3. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Poniżej w tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR).

Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
Analiza wrażliwości 1			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	2,46 (1,62; 3,77)	2,51 (0,25; 26,08)	Fixed: 61,468 Random: 62,860
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,40 (1,04; 1,89)	1,43 (0,37; 5,72)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	2,24 (1,35; 3,71)	2,29 (0,11; 48,04)	
Analiza wrażliwości 3			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	2,46 (1,61; 3,76)	2,49 (0,69; 9,21)	Fixed: 113,523 Random: 115,252
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,40 (1,04; 1,89)	1,42 (0,66; 3,10)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	1,65 (0,92; 2,93)	1,64 (0,35; 7,64)	

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs EXE 25	1,45 (0,83; 2,52)	1,52 (0,34; 7,52)	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 40	2,53 (1,13; 5,67)	2,52 (0,37; 16,66)	
Analiza wrażliwości 4			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	2,50 (1,50; 4,22)	2,57 (0,26; 26,52)	Fixed: 57,408 Random: 58,692
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,40 (1,04; 1,89)	1,42 (0,37; 5,60)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	1,92 (0,91; 4,05)	1,97 (0,10; 40,33)	

W pierwszej analizie wrażliwości (wykorzystanie połączonych danych z badań *TARGET/NAT*) porównanie palbocyklibu z tamoksyfenem oraz letrozolem dało podobne wyniki, co analiza główna – stwierdzono istotne zwiększenie szansy uzyskania ORR podczas terapii palbocyklibem. Również dla porównania z anastrozolem otrzymano znamienne wyniki, świadczące o korzystnym efekcie palbocyklibu – OR = 2,24 (95% CrI: 1,35; 3,71), co było odmiennym wynikiem od głównej analizy, gdzie nie wykazano znamienych różnic w porównaniu z anastrozolem (choć liczbowo wynik wskazywał na korzyść palbocyklibu). Analiza wrażliwości 4 (uwzględnienie podgrupy HER2- z badania *Mouridsen 2001*, opisanego w publikacji *Lipton 2003*) dała wyniki zgodne z analizą główną, podobnie jak analiza nr 3 (dodatkowe komparatory) w zakresie komparatorów ocenianych w analizie głównej. W przypadku dodatkowo uwzględnianych komparatorów (eksemestan oraz tamoksyfen w dawce 40 mg), jedyne istotne wyniki (świadczące o korzystnym efekcie palbocyklibu) odnotowano w porównaniu z tamoksyfenem 40 mg: OR = 2,53 (95% CrI: 1,13; 5,67). Podobnie jak w analizie głównej, w każdym z wariantów wrażliwości model *fixed* lepiej dopasowywał analizowane dane.

1.7.5.6.4. Korzyść kliniczna (CBR)

Wyniki analizy wrażliwości dla oceny korzyści klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – korzyść kliniczna (CBR).

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
Analiza wrażliwości 1			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	4,15 (2,70; 6,38)	4,30 (0,39; 49,90)	Fixed: 61,646 Random: 62,642
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	2,54 (1,81; 3,58)	2,66 (0,66; 11,55)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	3,36 (2,05; 5,52)	3,50 (0,16; 84,44)	
Analiza wrażliwości 3			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	4,15 (2,70; 6,37)	4,31 (0,76; 26,00)	Fixed: 98,163 Random: 99,822
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	2,54 (1,81; 3,58)	2,64 (0,97; 7,58)	

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	2,41 (1,32; 4,41)	2,47 (0,26; 24,83)	
PAL 125 + LET 2,5 vs EXE 25	2,97 (1,38; 6,39)	3,11 (0,27; 39,53)	
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 40	9,35 (4,00; 21,91)	9,54 (0,64; 149,16)	
Analiza wrażliwości 4			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	4,14 (2,46; 7,00)	4,40 (0,40; 54,33)	Fixed: 57,900 Random: 58,951
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	2,54 (1,81; 3,57)	2,66 (0,65; 11,53)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	2,39 (1,22; 4,68)	2,56 (0,11; 64,20)	

Podobnie jak w analizie głównej, modelem lepiej dopasującym dane w każdej z przeprowadzonych analiz wrażliwości był model *fixed* – dla tego modelu w każdym z przeprowadzonych porównań wykazano znamienne statystycznie różnice, wskazujące na korzyść palbocyklibu, co było obserwacją zgodną z wynikiem głównej analizy. W porównaniu z eksemestanem 25 mg, który nie był rozpatrywany w głównej analizie, iloraz szansy uzyskania korzyści klinicznej podczas terapii palbocyklibem wyniósł OR = 2,97 (95% CrI: 1,38; 6,39).

Dla modelu *random* nie odnotowano znamienych statystycznie wyników w żadnym z przeprowadzonych porównań..

1.7.5.6.5. Bezpieczeństwo

Dla analizy bezpieczeństwa możliwe było przeprowadzenie dwóch analiz wrażliwości: analiza nr 1 (dane z połączonych badań *TARGET/NAT*), oraz analiza nr 3 (uwzględnienie w sieci dodatkowych komparatorów – eksemestanu oraz tamoksyfenu 40 mg, przy czym dla tego drugiego nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa).

Dostępne dane pozwalały na przeprowadzenie analizy nr 1 dla zdarzeń niepożądanych ogółem bez względu na stopień nasilenia, a także nudności oraz uderzeń gorąca. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości 1 dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – bezpieczeństwo.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
AEs ogółem			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	10,86 (3,81; 35,06)	19,22 (0,60; 1071,70)	Fixed: 77,392 Random: 62,842
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	8,05 (3,09; 24,39)	14,11 (1,59; 225,43)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	11,83 (3,94; 40,08)	20,91 (0,25; 3071,74)	

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
Nudności			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	1,66 (1,04; 2,69)	1,80 (0,15; 24,95)	Fixed: 140,885 Random: 130,146
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,64 (1,18; 2,29)	1,78 (0,41; 8,48)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	1,91 (1,08; 3,38)	2,06 (0,08; 58,44)	
Uderzenia gorąca			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	0,84 (0,52; 1,36)	1,19 (0,06; 27,94)	Fixed: 65,216 Random: 61,443
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,72 (0,52; 1,01)	1,02 (0,18; 6,48)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	0,70 (0,40; 1,23)	0,99 (0,02; 56,49)	

Podobnie jak w analizie głównej, model *random* lepiej dopasowywał analizowane dane dla zdarzeń niepożądanych ogółem. Uzyskane w tym modelu wyniki były zgodne z tymi obserwowanymi w analizie głównej – porównanie palbocyklibu z tamoksyfenem nie było istotne, natomiast w porównaniu z samym letrozolem obserwowano znamienne zwiększenie szansy pojawienia się jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych. Dodatkowe badanie uwzględnione w tej analizie wrażliwości pozwoliło na porównanie z anastrozolem, które również nie dało znamienych statystycznie rezultatów.

W analizie głównej dla zdarzenia nudności lepiej dopasowanym modelem do analizowanych danych był model *fixed*, natomiast w analizie wrażliwości 1 – *random*. W modelu *random* żadne z przeprowadzonych porównań nie dało znamienych statystycznie rezultatów (podobnie jak model *random* w analizie głównej), natomiast wyniki dla modelu *fixed* wskazywały na znamienne statystycznie różnice (co również było zgodne z analizą główną dla tego modelu).

Podobnie jak w analizie głównej, dla oceny częstości zdarzeń niepożądanych w postaci uderzeń gorąca w analizie wrażliwości nr 1 model *random* lepiej dopasowywał analizowane dane. W żadnym z porównań nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic.

Wyniki analizy wrażliwości nr 3 dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości 3 dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – bezpieczeństwo.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
Ból kości			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	4,01 (1,06; 19,41)	4,00 (0,09; 187,35)	Fixed: 42,469
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	3,82 (1,05; 17,90)	3,81 (0,23; 65,24)	Random: 42,523

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + LET 2,5 vs EXE 25	4,38 (1,07; 22,15)	4,40 (0,05; 423,27)	
Nudności			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	1,67 (1,03; 2,70)	1,85 (0,15; 25,61)	
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,64 (1,18; 2,29)	1,80 (0,42; 8,51)	Fixed: 72,789
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	1,96 (1,02; 3,79)	2,18 (0,08; 64,26)	Random: 73,566
PAL 125 + LET 2,5 vs EXE 25	1,99 (0,97; 4,07)	2,21 (0,08; 62,61)	
Ból stawów			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	1,14 (0,70; 1,85)	1,26 (0,10; 17,76)	
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,06 (0,78; 1,46)	1,19 (0,28; 5,74)	Fixed: 56,829
PAL 125 + LET 2,5 vs EXE 25	0,47 (0,18; 1,18)	0,53 (0,02; 16,56)	Random: 57,336
Duszność			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	1,32 (0,76; 2,30)	1,53 (0,10; 26,02)	
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,27 (0,84; 1,97)	1,47 (0,31; 7,90)	Fixed: 56,409
PAL 125 + LET 2,5 vs EXE 25	1,36 (0,62; 3,02)	1,59 (0,05; 57,92)	Random: 56,702
Kaszel			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	1,46 (0,85; 2,51)	1,41 (0,11; 17,05)	
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,40 (0,97; 2,04)	1,35 (0,29; 5,85)	Fixed: 55,286
PAL 125 + LET 2,5 vs EXE 25	1,58 (0,72; 3,46)	1,53 (0,06; 38,90)	Random: 56,389
Zmęczenie			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	1,68 (1,02; 2,78)	1,81 (0,15; 22,97)	
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,71 (1,25; 2,36)	1,84 (0,44; 8,22)	Fixed: 59,062
PAL 125 + LET 2,5 vs EXE 25	1,66 (0,86; 3,20)	1,78 (0,07; 46,81)	Random: 59,859
Uderzenia gorąca			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	0,84 (0,52; 1,36)	1,19 (0,06; 27,19)	
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,72 (0,51; 1,01)	1,02 (0,17; 6,57)	
PAL 125 + LET 2,5 vs ANA 1	0,47 (0,24; 0,91)	0,66 (0,01; 39,13)	Fixed: 90,205
PAL 125 + LET 2,5 vs EXE 25	0,96 (0,51; 1,81)	1,35 (0,03; 78,10)	Random: 86,355
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 40	0,09 (0,02; 0,34)	0,13 (0,00; 16,89)	
Zaparcia			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	1,25 (0,69; 2,26)	1,25 (0,10; 16,01)	
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	1,34 (0,90; 2,02)	1,35 (0,31; 5,99)	Fixed: 53,508
PAL 125 + LET 2,5 vs EXE 25	1,95 (0,79; 4,86)	1,93 (0,07; 52,04)	Random: 54,628
Zatorowość płucna			
PAL 125 + LET 2,5 vs TAM 20	0,66 (0,01; 34,36)	0,70 (0,00; 128,64)	
PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,69 (0,14; 3,68)	0,69 (0,04; 13,21)	Fixed: 26,167
PAL 125 + LET 2,5 vs EXE 25	0,09 (0,00; 23,76)	0,09 (0,00; 92,94)	Random: 26,232

Dla większości zdarzeń niepożądanych uzyskane wyniki były zgodne z wynikami analizy głównej, podobnie jak dopasowanie poszczególnych modeli (*fixed* lub *random*). Wyjątek stanowiła ocena bólu

kości, gdzie w analizie głównej lepiej dopasowany był model *random*, a wyniki porównań były nieistotne, natomiast w przeprowadzonej analizie wrażliwości lepiej dopasowany okazał się model *fixed*, a wyniki wskazywały na znamienne zwiększenie szansy pojawienia się bólu kości podczas terapii palbocyklibem, również w porównaniu do eksemestanu (nie ocenianego w analizie głównej): OR = 4,38 (95% CrI: 1,07; 22,15). W przypadku pozostałych porównań palbocyklibu z eksemestanem 25 mg lub tamoksyfenem 40 mg, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic.

1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego IBRANCE został ustalony na podstawie danych zebranych od 872 pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali palbocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią (N = 527 w połączeniu z letrozolem i N = 345 w połączeniu z fulwestrantem) w randomizowanych badaniach klinicznych.

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu ciężkości zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących palbocyklib w randomizowanych badaniach klinicznych były: neutropenia, zakażenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, łysienie i biegunka. Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocyklibu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmęczenie i zakażenia.

Dawkę zmniejszono lub zmodyfikowano z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego u 34,4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Stosowanie produktu leczniczego trwale przerwano z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego u 4,1% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zebrane na podstawie danych pacjentów biorących udział w 3 randomizowanych badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania leczenia palbocyklibem na podstawie danych wynosiła 12,7 miesiąca.

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 63. Działania niepożądane zebrane z 3 randomizowanych badań klinicznych (N = 872) (na podstawie ChPL Ibrance 2017).

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Częstość			
Preferowany termin ^a			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
<i>Bardzo często</i>			
Zakażenia ^b	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
<i>Bardzo często</i>			
Neutropenia ^c	703 (80,6)	482 (55,3)	88 (10,1)
Leukopenia ^d	394 (45,2)	228 (26,1)	5 (0,6)
Niedokrwistość ^e	241 (27,6)	38 (4,4)	2 (0,2)
Małopłytkowość ^f	166 (19,0)	14 (1,6)	3 (0,3)
<i>Często</i>			
Neutropenia z gorączką	14 (1,6)	10 (1,1)	1 (0,1)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmniejszenie apetytu	138 (15,8)	7 (0,8)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego			
<i>Często</i>			
Zaburzenia smaku	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia oka			
<i>Często</i>			
Niewyraźne widzenie	38 (4,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Zwiększone łzawienie	50 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zespół suchego oka	31 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
<i>Często</i>			
Krwawienie z nosa	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit			
<i>Bardzo często</i>			
Zapalenie jamy ustnej ^g	252 (28,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Nudności	298 (34,2)	3 (0,3)	0 (0,0)
Biegunka	214 (24,5)	9 (1,0)	0 (0,0)
Wymioty	149 (17,1)	4 (0,5)	0 (0,0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
<i>Bardzo często</i>			
Wysypka ^h	144 (16,5)	6 (0,7)	0 (0,0)
Łysienie	226 (25,9)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<i>Często</i>			

Suchość skóry	82 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmęczenie	342 (39,2)	20 (2,3)	2 (0,2)
<i>Często</i>			
Astenia	112 (12,8)	12 (1,4)	0 (0,0)
Gorączka	108 (12,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Badania diagnostyczne			
<i>Często</i>			
Zwiększenie aktywności AlAT	70 (8,0%)	15 (1,7)	1 (0,1%)
Zwiększenie aktywności AspAT	75 (8,6%)	22 (2,5)	0 (0%)

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; N/n = liczba pacjentów

- a Preferowane terminy zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją MedDRA 17.1.
- b Zakażenia obejmują wszystkie preferowane terminy uwzględnione w Zakażeniach i zarażeniach pasożytniczych zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów.
- c Neutropenia obejmuje następujące preferowane terminy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.
- d Leukopenia obejmuje następujące preferowane terminy: leukopenia, zmniejszenie liczby leukocytów.
- e Niedokrwistość obejmuje następujące preferowane terminy: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu.
- f Małopłytkowość obejmuje następujące preferowane terminy: małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi.
- g Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące preferowane terminy: aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynia, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.
- h Wysypka obejmuje następujące preferowane terminy: wysypka, wysypka grudkowo-plamista, swędząca wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, zapalenie skóry, wysypka trądzikopodobna, toksyczne wykwity skórne.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ogółem, neutropenię dowolnego stopnia stwierdzono u 703 (80,6%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych. Neutropenię stopnia 3. odnotowano u 482 (55,3%) pacjentów, natomiast neutropenię stopnia 4. odnotowano u 88 (10,1%) pacjentów.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu neutropenii dowolnego stopnia wynosiła 15 dni (13, 317), a mediana czasu trwania neutropenii stopnia ≥ 3 . wynosiła 7 dni we wszystkich 3 randomizowanych badaniach klinicznych.

Neutropenię z gorączką odnotowano u 0,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem oraz u 2,1% pacjentów otrzymujących palbocyclob w skojarzeniu z letrozolem.

Neutropenię z gorączką odnotowano u około 2% pacjentów poddanych działaniu produktu leczniczego IBRANCE, biorąc pod uwagę cały program badań klinicznych.

1.9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ibrance® (palbocyklib) w leczeniu chorych na raka piersi przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *U.S. Food and Drug Administration*). Poszukiwano informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne oraz innych komunikatów i analiz dotyczących oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu. Przeprowadzono również wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs – *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance)* prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* – w celu identyfikacji działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej u chorych leczonych palbocyklibem.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 13 i 14 kwietnia 2017 roku.

Informacje publikowane przez urzędy rejestracji produktów leczniczych

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków ani amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono żadnych komunikatów ani ocen postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania palbocyklibu.

Produkt Ibrance został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej z dniem 9 listopada 2016 roku. Lek podlega procedurze „dodatкового monitorowania” bezpieczeństwa (▼), ze względu na zawartość nowej substancji czynnej (EMA 2017). Aktualna wersja ChPL produktu Ibrance jest datowana na dzień 28. marca 2017 r. Profil działań niepożądanych wg ChPL opisano w odrębnym rozdziale. W USA palbocyklib jest dostępny od marca 2015 roku (FDA 2017).

Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

Działania niepożądane najczęściej zgłaszane u chorych leczonych palbocyklibem do bazy *EudraVigilance* (wyszukiwanie dla substancji czynnej „palbociclib”, do końca marca 2017: 2909 indywidualnych przypadków) należały do kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1243; 42,7%

zgłoszonych chorych, u których wystąpiło działanie niepożądane), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 1132; 38,9%) oraz badania diagnostyczne (n = 753; 25,9%) (*EudraVigilance 2017*).

Baza *VigiAccess™*, prowadzona przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* obejmowała w dniu wyszukiwania zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 7970 chorych leczonych palbocyklibem. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło stanów sklasyfikowanych jako zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 3120; 39,1% zgłoszonych pacjentów), zaburzenia żołądka i jelit (n = 2025; 25,4%) oraz badania diagnostyczne (n = 2015; 25,3%) (*WHO-UMC 2017*).

Opisany wyżej profil podejrzewanych działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych do baz *EudraVigilance* i *VigiAccess™* jest spójny z profilem działań niepożądanych palbocyklibu przedstawionym w ChPL produktu leczniczego Ibrance (bardzo częste lub częste występowanie działań niepożądanych należących do wymienionych kategorii). Interpretując podane informacje należy jednak mieć na uwadze, że informacje gromadzone w bazach ADRs nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym działaniem i nie mogą stanowić podstawy określania prawdopodobieństwa wystąpienia danego działania niepożądanego u pacjentów leczonych danym produktem leczniczym.

1.10. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających leczenie palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem u chorych na zaawansowanego, HER2-ujemnego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *ClinicalTrials.gov* i *ClinicalTrialsRegister.eu*.

W wyszukiwarkach wspomnianych baz danych wprowadzono hasło kwerendy: *(palbociclib OR Ibrance) AND breast*. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12 kwietnia 2017 roku. Liczba trafień wynosiła 69 w rejestrze *ClinicalTrials.gov* i 20 w rejestrze *ClinicalTrialsRegister.eu*.

Z uwagi na niewystarczającą dokładność opisu kryteriów włączenia do badań w części rekordów, w zestawieniu badań w toku uwzględniono wszystkie badania, w których palbocyklib w zalecanej dawce stosowano w połączeniu z letrozolem w docelowej populacji chorych, bez względu na to, czy pacjentki otrzymywały (bądź nie otrzymywały) wcześniejsze leczenie hormonalne i czy uzyskano odpowiedź na wcześniejsze leczenie. Odnaleziono 9 badań, które w przypadku publikacji wyników potencjalnie spełniałyby kryteria włączenia do analizy klinicznej. Charakterystykę odnalezionych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w populacji chorych na zaawansowanego, HER2-ujemnego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych.

Numery identyfikacyjne	Nazwa	Metodyka / Cel	Harmonogram / planowana rekrutacja
NCT02679755; A5481037	A Study Of Palbociclib In Combination With Letrozole As Treatment Of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-positive, Her2-negative Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Therapy Is Deemed Appropriate	Metodyka: badanie IV fazy bez randomizacji i grupy kontrolnej. Cel: udostępnienie leczenia palbocyklibem kobietom po menopauzie chorym na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-, kwalifikującym się do leczenia letrozolem; ocena bezpieczeństwa, odpowiedzi na leczenie i jakości życia.	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 03.2016 Zakończenie: 07.2019 Liczba uczestników: 300 Sponsor: Pfizer
NCT02142868; A5481034	An Expanded Access Study Of Palbociclib In Combination With Letrozole As Treatment Of Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, Her2 Negative Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Therapy Is Deemed Appropriate	Metodyka: stosowanie leku w procedurze <i>Expanded Access</i> (III faza). Cel: udostępnienie leczenia palbocyklibem kobietom po menopauzie chorym na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-, kwalifikującym się do leczenia letrozolem (w Kanadzie: tylko I linia); nie podano informacji o ocenie jakichkolwiek punktów końcowych.	Status: lek w trybie <i>expanded access</i> nie jest dłużej dostępny, z wyjątkiem Kanady Rozpoczęcie: bd Zakończenie: bd Liczba uczestników: bd. Sponsor: Pfizer
NCT02297438; A5481027	A Multicenter, Randomized, Double-blind Phase 3 Study Of Palbociclib (Oral Cdk 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole For The	Metodyka: wieloośrodkowe RCT III fazy z podwójnym zaślepieniem, porównanie grup równoległych. Cel: porównanie korzyści klinicznej leczenia skojarzonego letrozolem i palbocyklibem	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 03.2015 Zakończenie: 04.2018 Liczba uczestników: 330

	Treatment Of Previously Untreated Asian Postmenopausal Women With Er (+), Her2 (-) Advanced Breast Cancer (PALOMA-4)	względem letrozolu z placebo u azjatyckich chorych na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-, nie otrzymujących wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego choroby zaawansowanej/przerzutowej, w populacji azjatyckiej.	Sponsor: <i>Pfizer</i>
NCT02600923; A5481053	Study Of Palbociclib In Combination With Letrozole As Treatment Of Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, Her2-negative Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Therapy Is Deemed Appropriate	Metodyka: eksperymentalne badanie jednoramienne III fazy. Cel: umożliwienie leczenia palbocyklibem pacjentkom w Meksyku i wybranych krajach Ameryki Łacińskiej, zanim lek zacznie być dostępny komercyjnie, u chorych na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-, kwalifikujących się do leczenia letrozolem.	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 04.2016 Zakończenie: 10.2018 Liczba uczestników: 130 Sponsor: <i>Pfizer</i>
NCT02692755; 2015-1396	Phase II Safety Study of Palbociclib in Combination With Letrozole in African American Women With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Advanced Breast Cancer (PALINA)	Metodyka: jednoramienne badanie II fazy. Cel: ocena bezpieczeństwa hematologicznego stosowania palbocyklibu z letrozolem u afroamerykanek chorych na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-.	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 06.2016 Zakończenie: 06.2018 Liczba uczestników: 35 Sponsor: <i>Georgetown University</i>
NCT02894398; iOM-04318	An Open-label, Multi-center, sINGIE Arm Clinical Study to Evaluate Treatment Efficacy/QoL in Postmenopausal Women With HR+, HER2-, Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer Receiving Palbociclib in Addition to Letrozole (INGE-B)	Metodyka: wieloośrodkowe, jednoramienne badanie II fazy. Cel: ocena skuteczności i jakości życia kobiet po menopauzie, z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-, leczonymi letrozolem w skojarzeniu z palbocyklibem.	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 09.2016 Zakończenie: 09.2021 Liczba uczestników: 120 Sponsor: <i>iOMEDICO AG</i>
NCT02491983; 2014-004698-17; MedOPP67	A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Palbociclib in Combination With Fulvestrant or Letrozole in Patients With HER2 Negative, ER+ Metastatic Breast Cancer (PARSIFAL)	Metodyka: międzynarodowe RCT II fazy, bez zaślepienia. Cel: ocena i porównanie bezpieczeństwa i skuteczności palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem lub (vs) letrozolem u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR+/HER2-.	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 08.2015 Zakończenie: 07.2018 Liczba uczestników: 304 Sponsor: <i>MedSIR</i>
NCT02499146; A5481019	A Phase 1 Open-label Pharmacokinetics Study Of Palbociclib, A Cyclin-dependent Kinase 4 And 6 (cdk4/6) Inhibitor, In Postmenopausal Chinese Women With Er (+), Her2 (-) Advanced Breast Cancer	Metodyka: jednoramienne badanie I fazy. Cel: ocena farmakokinetyki palbocyklibu, stosowanego z letrozolem w populacji chińskich pacjentek z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-; dodatkowo – ocena skuteczności i bezpieczeństwa.	Status: rekrutacja zawieszona Rozpoczęcie: 09.2015 Zakończenie: 12.2017 Liczba uczestników: 25 Sponsor: <i>Pfizer</i>
NCT02806050; 2015-004231-12; 201600066	Early Identification of Patients Who Benefit From Palbociclib in Addition to Letrozole	Metodyka: badanie jednoramienne II fazy. Cel: ocena nieinwazyjnej diagnostyki obecności receptora ER u chorych na przerzutowego raka piersi za pomocą FES-PET w predykcji odpowiedzi na leczenie palbocyklibem z letrozolem.	Status: rekrutacja ukończona, badanie w toku Rozpoczęcie: 09.2016 Zakończenie: 06.2018 Liczba uczestników: 15 Sponsor: <i>University Medical Center Groningen</i>

Ponadto w rejestrze zidentyfikowano rekordy badań włączonych do analizy klinicznej, których wyniki już zostały opublikowane: *PALOMA-1* (NCT00721409), *PALOMA-2* (NCT01740427) oraz badanie *Tamura 2016* (NCT01684215).

1.11. Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 przeglądów systematycznych (*Chirila 2017, Clark 2016, Mangini 2015, Niraula 2016 i Rocca 2016*), w których odnaleziono informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem w populacji chorych na hormonozależnego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi. We wszystkich analizowanych przeglądach uwzględniono badanie *PALOMA-1*. Ponadto w opracowaniach *Chirila 2017, Niraula 2016 i Rocca 2016* opisano także próbę *PALOMA-2*. Tym samym potwierdza to trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, gdyż nie zidentyfikowano żadnego innego badania, które spełniałoby kryteria włączenia do niniejszej analizy i nie zostało znalezione w ramach przeprowadzonego wyszukiwania. W odnalezionych przeglądach podkreślono, że zastosowanie palbocyklibu w połączeniu z letrozolem charakteryzuje się istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do letrozolu. Także korzyść kliniczna była istotnie częściej uzyskiwana przez pacjentów leczonych palbocyklibem. Dodatkowo podano także, że PFS był istotnie dłuższy zarówno w populacji chorych z przerzutami trzewnymi, jak i przerzutami innymi niż trzewne. Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych terapii skojarzonej palbocyklibu z letrozolem wymieniono leukopenię, neutropenię i zmęczenie.

Badania z randomizacją

Do analizy włączono dwa badania z randomizacją – *PALOMA-1* i *PALOMA-2* – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo palbocyklibu (PAL) podawanego w skojarzeniu z letrozolem (LET) w pierwszej linii terapii hormonalnej, u kobiet chorych na zaawansowanego (ABC, z ang. *Advanced Breast Cancer*) lub przerzutowego raka piersi (MBC, z ang. *Metastatic Breast Cancer*), ER-dodatniego, HER2-ujemnego, w wieku pomenopauzalnym, w porównaniu do letrozolem. Badanie *PALOMA-1*, o mniejszej liczbie próby (84 vs 81), zostało przeprowadzone bez zaślepienia, natomiast próba *PALOMA-2*, z podwójnym zaślepieniem i placebo, objęła większą liczebność pacjentów (444 vs 222) i została przeprowadzona celem potwierdzenia wyników badania *PALOMA-1* oraz dalszej oceny efektywności klinicznej palbocyklibu. W obu próbach oszacowana wielkość populacji była wystarczająca do potwierdzenia, z odpowiednią mocą statystyczną, hipotezy wyższości (*superiority*) terapii skojarzonej PAL 125 + LET 2,5 nad terapią LET 2,5 w wydłużaniu PFS.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach. Analiza PFS w populacji ITT wykonana przez badaczy (*investigator-assessed*), wykazała w obydwu badaniach, że stosowanie palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem istotnie statystycznie wydłuża czas

bez progresji choroby lub zgonu w porównaniu do monoterapii letrozolem, HR = 0,56 (95% CI: 0,46; 0,68), $p < 0,0001$ – metaanaliza *fixed*. W obydwu badaniach obserwowano wydłużenie PFS w grupie PAL+LET o 10 miesięcy wobec LET.

W badaniu PALOMA-2 w ocenie niezależnej zaślepionej komisji, oszacowany HR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,84) również był istotny statystycznie ($p = 0,001$) i wskazywał na korzyść terapii skojarzonej.

Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk potwierdziła wyniki uzyskane dla całej populacji.

Przeżycie całkowite (OS). W badaniu PALOMA-1 mediany OS w grupie PAL+LET vs grupy PAL wyniosły 37,5 vs 33,3 miesięcy, HR = 0,813 (95% CI: 0,492; 1,345), wynik nieistotny statystycznie ($p = 0,42$). Badanie jednak, ze względu na liczebność ocenianej populacji, nie miało wystarczającej mocy statystycznej do wykazania znamiennych różnic w zakresie tego punktu końcowego.

W badaniu PALOMA-2 w momencie przeprowadzania analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS), dane dla oceny przeżycia całkowitego były niewystarczające do przeprowadzenia analizy, ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po wystąpieniu 390 zgonów.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), w populacji ITT, uzyskało 42,2% vs 34,3% chorych z grup PAL+LET vs LET. Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania ORR wyniosło RB = 1,23 (95% CI: 1,02; 1,48), wynik istotny statystycznie ($p = 0,0296$), NNT = 13 (95% CI: 7; 99) – metaanaliza *fixed*.

Korzyść kliniczną (CBR), w populacji ITT, uzyskało 84,3% vs 67,0% chorych z grup PAL+LET vs LET. Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania CBR było istotne statystycznie: RB = 1,24 (95% CI: 1,14; 1,36), $p < 0,0001$, NNT = 7 (95% CI: 5; 10) – metaanaliza *fixed*.

Wyniki w populacji z chorobą mierzalną były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ITT.

Ocena wpływu na odstęp QTc. Dodanie palbocyklibu do letrozolu nie ma istotnego wpływu na wartość odstępu QTc (badanie PALOMA-2 – doniesienie konferencyjne Ruiz 2017).

Ocena bólu. W badaniu PALOMA-1, w publikacji Bell 2016 przedstawiono ocenę nasilenia bólu i jego wpływu na codzienne życie chorych za pomocą kwestionariusza *Brief Pain Inventory* (BPI), wypełnianego przez pacjentki na początku badania i każdego 1. dnia kolejnych cykli leczenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stopniu nasilenia bólu oraz jego wpływu na życie codzienne. Jednak ograniczenie analizy stanowi brak dopasowania wyników na dane dotyczące dodatkowego stosowania leków przeciwbólowych oraz radioterapii paliatywnej celem kontroli bólu.

Ocena jakości życia wg skali FACT-B. Wartości wyjściowe wszystkich analizowanych skal i podskal były zbliżone między analizowanymi grupami. Różnice między palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem w odniesieniu do monoterapii letrozolem pod względem zmian od wartości wyjściowych nie były znamienne w żadnej z analizowanych skal i podskal. Oznacza to, że intensyfikacja leczenia poprzez dołączenie do letrozolu palbocyklibu mającego wykazywać efekt synergistyczny z hormonoterapią, nie prowadzi do wystąpienia toksyczności terapii mogących pogarszać jakość życia chorych (badanie PALOMA-2 – doniesienie konferencyjne *Rugo 2016*).

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji *safety*, czyli w obrębie chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. W obydwu badaniach przedstawiono dane AEs bez względu na nasilenie raportowanych u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup oraz o wszystkich odnotowanych AEs 4. stopnia, a w badaniu PALOMA-1 również o wszystkich AEs 3. stopnia.

Ciężkie (*serious*) AEs wystąpiły z istotnie większą częstością w grupie PAL+LET niż LET: 19,6% vs 12,6%; RR = 1,55 (95% CI: 1,05; 2,30), $p = 0,0285$, NNH = 15 (95% CI: 8; 80) – badanie PALOMA-2.

Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu PD raportowano znamienne rzadziej w grupach PAL+LET w porównaniu do LET: 40,4% vs 56,8%; RR = 0,68 (95% CI: 0,59; 0,78), $p < 0,0001$, NNT = 6 (95% CI: 4; 9) – metaanaliza *fixed*.

Zakończenie leczenia z powodu AEs występowało istotnie częściej u chorych otrzymujących PAL+LET w porównaniu do LET, 10,2% vs 5,0%; RR = 2,02 (95% CI: 1,17; 3,49), $p = 0,0113$, NNH = 19 (95% CI: 12; 63) – model *fixed*.

Zgony. W obydwu badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PAL+LET vs LET w ryzyku wystąpienia zgonu z powodu TRAEs (PALOMA-2, 0,0% vs 0,5%). W badaniu PALOMA-1 nie stwierdzono zgonów związanych ze stosowanym leczeniem.

AEs bez względu na stopień nasilenia

W grupie PAL+LET istotnie statystycznie częściej niż w grupie LET wystąpiły:

- **AEs ogółem:** 99,1% vs 92,6%; RR = 1,06 (95% CI: 1,03; 1,10), $p = 0,0001$, NNH = 17 (95% CI: 12; 33) – metaanaliza *fixed*;
- **neutropenia:** 78,7% vs 6,0%; RR = 12,61 (95% CI: 7,58; 20,98), $p < 0,0001$, NNH = 2 (95% CI: 2; 2) – metaanaliza *fixed*;

- leukopenia: 39,7% vs 2,3%; RR = 17,16 (95% CI: 8,15; 36,12), p < 0,0001, NNH = 3 (95% CI: 3; 4) – metaanaliza *fixed*;
- zmęczenie: 38,0% vs 26,4%; RR = 1,43 (95% CI: 1,15; 1,78), p = 0,0012, NNH = 9 (95% CI: 6; 21) – metaanaliza *fixed*;
- niedokrwistość: 25,8% vs 8,4%; RR = 3,12 (95% CI: 2,09; 4,64), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 5; 8) – metaanaliza *fixed*;
- nudności: 33,6% vs 22,7%; RR = 1,42 (95% CI: 1,12; 1,80), p = 0,0043, NNH = 11 (95% CI: 7; 30) – metaanaliza *fixed*;
- łyśnienie: 31,1% vs 12,4%; RR = 2,35 (95% CI: 1,71; 3,24), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 5; 9) – metaanaliza *fixed*;
- biegunka: 25,2% vs 17,1%; RR = 1,43 (95% CI: 1,07; 1,90), p = 0,0155, NNH = 14 (95% CI: 8; 57) – metaanaliza *fixed*;
- trombocytopenia: 15,7% vs 1,3%; RR = 11,81 (95% CI: 4,36; 31,97), p < 0,0001, NNH = 7 (95% CI: 6; 10) – metaanaliza *fixed*;
- zmniejszony apetyt: 15,0% vs 8,4%; RR = 1,77 (95% CI: 1,16; 2,72), p = 0,0083, NNH = 16 (95% CI: 10; 48) – metaanaliza *fixed*;
- astenia: 16,3% vs 9,7%; RR = 1,60 (95% CI: 1,08; 2,37), p = 0,0180, NNH = 17 (95% CI: 10; 72) – metaanaliza *fixed*;
- zapalenie jamy ustnej: 14,8% vs 5,0%; RR = 2,83 (95% CI: 1,67; 4,81), p = 0,0001, NNH = 11 (95% CI: 8; 19) – metaanaliza *fixed*;
- krwawienie z nosa: 10,8% vs 1,3%; RR = 8,35 (95% CI: 1,08; 64,38), p = 0,0417, NNH = 11 (95% CI: 6; 42) – badanie *PALOMA-1*;
- grypa: 10,8% vs 1,3%; RR = 8,35 (95% CI: 1,08; 64,38), p = 0,0417, NNH = 11 (95% CI: 6; 42) – badanie *PALOMA-1*;
- wysypka: 17,8% vs 11,7%; RR = 1,52 (95% CI: 1,01; 2,30), p = 0,0471, NNH = 17 (95% CI: 9; 181) – badanie *PALOMA-2*;
- suchość skóry: 12,4% vs 5,9%; RR = 2,12 (95% CI: 1,18; 3,79), p = 0,0117, NNH = 16 (95% CI: 10; 46) – badanie *PALOMA-2*;
- ból brzucha: 11,3% vs 5,4%; RR = 2,08 (95% CI: 1,13; 3,83), p = 0,0182, NNH = 18 (95% CI: 10; 60) – badanie *PALOMA-2*;
- obrzęk obwodowy: 11,3% vs 6,3%; RR = 1,79 (95% CI: 1,01; 3,16), p = 0,0463, NNH = 21 (95% CI: 11; 164) – badanie *PALOMA-2*;
- zaburzenia smaku: 10,1% vs 5,0%; RR = 2,05 (95% CI: 1,08; 3,88), p = 0,0282, NNH = 20 (95% CI: 11; 85) – badanie *PALOMA-2*.

W grupie PAL+LET istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie LET wystąpiły:

- uderzenia gorąca: 20,9% vs 30,6%; RR = 0,68 (95% CI: 0,52; 0,89), p = 0,0055, NNH = 11 (95% CI: 6; 40) – badanie *PALOMA-2*, ale wynik metaanalizy nieistotny statystycznie.

AEs 3. stopnia

W grupie PAL+LET istotnie statystycznie częściej niż w grupie LET wystąpiły:

- AEs 3. stopnia ogółem: 61,7% vs 21,7%; RR = 2,82 (95% CI: 2,25; 3,54), p < 0,0001, NNH = 3 (95% CI: 3; 3) – metaanaliza *fixed*;
- neutropenia 3. stopnia: 54,8% vs 1,0%; RR = 55,21 (17,51; 174,08), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 3) – metaanaliza *fixed*;
- leukopenia 3. stopnia: 23,3% vs 0,0%; RR = 73,82 (95% CI: 9,63; 566,05), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 6) – metaanaliza *fixed*;
- niedokrwistość 3. stopnia: 5,% vs 1,7%; RR = 3,01 (95% CI: 1,17; 7,74), p = 0,0221, NNH = 30 (95% CI: 18; 100) – metaanaliza *fixed*.

Nie stwierdzono żadnych AEs 3. stopnia, które wystąpiły z istotnie większą częstością w grupie PAL w porównaniu do PAL+LET.

AEs 4. stopnia

W grupie PAL+LET istotnie statystycznie częściej niż w grupie LET wystąpiły:

- AEs 4. stopnia ogółem: 14,0% vs 1,7%; RR = 7,53 (95% CI: 3,26; 17,40), p < 0,0001, NNH = 9 (95% CI: 7; 12) – metaanaliza *fixed*;
- neutropenia 4. stopnia: 9,7% vs 0,3%; RR = 19,39 (95% CI: 3,72; 101,17), p = 0,0004, NNH = 12 (95% CI: 9; 16) – metaanaliza *fixed*.

Nie stwierdzono żadnych AEs 4. stopnia, które wystąpiły z istotnie większą częstością w grupie PAL w porównaniu do PAL+LET.

Palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem (badanie *Tamura 2016*)

Do analizy klinicznej włączono także prospektywne badanie I fazy bez randomizacji i bez grupy kontrolnej, *Tamura 2016*. W drugim etapie tej próby oceniono 6 pacjentek po menopauzie z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi, których mediana wieku wynosiła 62 lata. Pacjentkom podawano skojarzenie palbocyklibu w dawce 125 mg z letrozolem w dawce 2,5 mg.

Skuteczność kliniczna

Zarówno obiektywną odpowiedź na leczenie, jak i chorobę stabilną odnotowano u 33% pacjentek. Korzyść kliniczną, zdefiniowaną jako odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową lub chorobę stabilną utrzymującą się dłużej niż 24 tygodnie, stwierdzono u 67% chorych. U czterech chorych przeżycie bez progresji utrzymywało się \geq 592 dni i w momencie odcięcia danych trwało nadal.

Bezpieczeństwo

Jakiegokolwiek AEs stwierdzono u wszystkich pacjentek włączonych do drugiego etapu badania. Najczęściej obserwowanych zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem w jakimkolwiek stopniu ciężkości były neutropenia i leukopenia, które odnotowano u wszystkich chorych. Podobnie najczęściej występowały one jako AEs w 3. lub 4. stopniu ciężkości (83%). Do najczęstszych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią należały zmęczenie i biegunka (odpowiednio 33% i 17%) – nie stwierdzono przypadku tych AEs w \geq 3. stopniu ciężkości. Podczas terapii palbocyklibem i letrozolem zaobserwowano tylko jedno ciężkie AE, które nie zostało uznane za związane z prowadzoną terapią – perforację przewodu pokarmowego w 4. stopniu ciężkości. W badaniu nie odnotowano żadnego zgonu.

Porównanie pośrednie

Do porównania włączono 8 prób klinicznych: *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2*, porównujących palbocyklib 125 mg skojarzony z letrozolem 2,5 mg z samym letrozolem 2,5 mg, *Mouridsen 2001* porównujące letrozol 2,5 mg z tamoksyfenem 20 mg, *NAT* oraz *Milla-Santos 2003* porównujące tamoksyfen odpowiednio 20 mg oraz 40 mg z anastrozolem 1 mg, *Iwata 2013* oraz *GEICAM* w których porównano anastrozol 1 mg z eksemestanem 25 mg oraz badanie *EORTC 10952*, w którym porównano tamoksyfen 20 mg z eksemestanem 25 mg.

W porównaniu pośrednim oceniano przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, obiektywną odpowiedź oraz korzyść kliniczną, przeprowadzono również porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych, dla których możliwe było wykonanie obliczeń w ramach metaanalizy sieciowej.

Badania różniły się długością okresu obserwacji, którego mediana wynosiła kilka (*GEICAM*), kilkanaście miesięcy (*NAT*, *Milla-Santos 2003*) do ponad dwudziestu miesięcy (*PALOMA-1*, *PALOMA-2*, *EORTC 10951*, *Mouridsen 2001*), a w badaniu *Iwata 2013* nie podano takich informacji. W większości badań włączano wyłącznie chore z obecnymi receptorami hormonalnymi (ER+ i/lub PgR+): *PALOMA-1*, *PALOMA-2*, *Iwata 2013*, *GEICAM* i *Milla-Santos 2003*, natomiast w trzech pozostałych (*Mouridsen*

2001, NAT oraz EORTC 10951) obok pacjentek z hormonowrażliwym nowotworem dopuszczano również chore z nieznanym statusem receptora ER i PgR. Ze względu na szeroki przedział czasu w którym były prowadzone odnalezione próby kliniczne (także w okresie, gdy HER2 nie był uznanym czynnikiem rokowniczym), w części z nich status HER2 nie stanowił kryterium włączenia, jak również nie wykonywano oznaczeń w tym kierunku. Tylko w dwóch najnowszych badaniach (*PALOMA-1*, *PALOMA-2*) wymagano ujemnego statusu receptora HER2.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim zaplanowano przeprowadzenie pięciu analiz wrażliwości:

- Analiza nr 1: dla porównania anastrozolu z tamoksyfenem (ANA 1 vs TAM 20) wykorzystano połączone dane badań *TARGET/NAT*, zamiast danych tylko z badania NAT uwzględnianych w analizie głównej;
- Analiza nr 2: dla oceny OS, porównanie ANA 1 vs TAM 20 wykonano na podstawie danych z podgrupy ER+ połączonych badań *TARGET/NAT*;
- Analiza nr 3: w analizie uwzględniono dodatkowe komparatory: eksemestan 25 mg oraz tamoksyfen 40 mg;
- Analiza nr 4: w analizie dla kluczowego porównania letrozolu 2,5 mg z tamoksyfenem 20 mg (badanie *Mouridsen 2001*) uwzględniono dane z podgrupy chorych HER2- (publikacja *Lipton 2003*);
- Analiza nr 5: w analizie PFS, w przypadku badań oceniających ten punkt końcowy z nieco inną definicją (TTP), wykorzystano dane dla szerzej zdefiniowanego czasu do niepowodzenia leczenia (TTF).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): hazard względny dla przeżycia wolnego od progresji wskazywał na istotnie korzystny efekt palbocyklibu zarówno w porównaniu z tamoksyfenem 20 mg, HR = 0,39 (95% CrI: 0,30; 0,50), jak i w porównaniu z letrozolem, HR = 0,56 (95% CrI: 0,46; 0,68). Nie odnotowano znamiennych różnic w porównaniu z anastrozolem 1 mg: HR = 0,56 (95% CrI: 0,12; 2,59), choć wynik był liczbowo spójny (tzn. HR < 1) z pozostałymi porównaniami.

W analizie wrażliwości nr 3 uwzględniono eksemestan jako jeden z komparatorów – w porównaniu z tym lekiem palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem 2,5 mg znamienne zmniejszał ryzyko progresji lub zgonu, HR = 0,45 (95% CrI: 0,32; 0,63).

Przeżycie całkowite (OS): uzyskane hazardy względne wskazywały na zmniejszenie o około 20% ryzyka zgonu w danym czasie w przypadku zastosowania palbocyklibu, jednak w żadnym z przeprowadzonych porównań wyniki nie były znamienne statystycznie: HR = 0,83 (95% CrI: 0,49; 1,38) w porównaniu z tamoksyfem 20 mg, HR = 0,81 (95% CrI: 0,49; 1,34) w porównaniu z letrozolem 2,5 mg oraz HR = 0,84 (95% CrI: 0,12; 5,78) w porównaniu z anastrozolem 1 mg.

W porównaniu z eksemestaniem 25 mg (analiza wrażliwości nr 3), nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pacjentek leczonych palbocyklibem skojarzonym z letrozolem: HR = 0,73 (95% CrI: 0,40; 1,31).

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR): szansa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie była około 2,5 razy wyższa po zastosowaniu schematu z palbocyklibem, w porównaniu do tamoksyfenu: OR = 2,46 (95% CrI: 1,63; 3,78), oraz o około 40% wyższa w porównaniu z letrozolem, OR = 1,40 (95% CrI: 1,04; 1,89). W porównaniu z anastrozolem nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic, OR = 1,89 (95% CrI: 0,96; 3,73), choć wynik liczbowo wskazywał na lepszy efekt palbocyklibu, podobnie jak w pozostałych porównaniach.

W porównaniu z eksemestaniem 25 mg (analiza wrażliwości nr 3) nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w szansie uzyskania ORR podczas terapii palbocyklibem z letrozolem: OR = 1,45 (95% CrI: 0,83; 2,52).

Korzyść kliniczna (CBR): obserwowano istotne zwiększenie szansy uzyskania korzyści klinicznej po zastosowaniu schematu z palbocyklibem: OR = 4,14 (95% CrI: 2,70; 6,39) w porównaniu z tamoksyfem 20 mg, OR = 2,54 (95% CrI: 1,81; 3,57) w porównaniu z letrozolem 2,5 mg oraz OR = 2,40 (95% CrI: 1,31; 4,39) w porównaniu z anastrozolem 1 mg.

Odnotowano również istotne zwiększenie szansy uzyskania korzyści klinicznej podczas terapii palbocyklibem wobec grupy eksemestanu 25 mg: OR = 2,97 (95% CrI: 1,38; 6,39).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane w postaci bólu kości, bólu pleców, bólu stawów, duszności, kaszlu, uderzeń gorąca, zaparców oraz zatorowości płucnej występowały z podobną częstością w grupie palbocyklibu

skojarzonego z letrozolem, co w grupach ocenianych komparatorów i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w obliczanym ilorazie szans.

Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień ciężkości występowały z podobną częstością podczas terapii palbocyklibem skojarzonym z letrozolem w porównaniu do tamoksyfenu 20 mg, natomiast w porównaniu do samego letrozolu stwierdzono istotne zwiększenie szansy pojawienia się takich zdarzeń: OR = 14,24 (95% CrI: 1,61; 213,15). Szansa wystąpienia nudności również była znamienne wyższa podczas terapii palbocyklibem skojarzonym z letrozolem: OR = 1,66 (95% CrI: 1,03; 2,67) w porównaniu do tamoksyfenu 20 mg, OR = 1,64 (95% CrI: 1,18; 2,28) w porównaniu do letrozolu 2,5 mg oraz OR = 1,95 (95% CrI: 1,02; 3,75) w porównaniu z anastrozolem 1 mg. W porównaniu pośrednim stwierdzono także istotne zwiększenie szansy pojawienia się zmęczenia po zastosowaniu palbocyklibu wraz z letrozolem zarówno w porównaniu z tamoksyfenem 20 mg, OR = 1,67 (95% CrI: 1,01; 2,75), jak i w porównaniu z samym letrozolem 2,5 mg: OR = 1,70 (95% CrI: 1,25; 2,34).

Tabela 65. Skrócowa charakterystyka włączonych badań RCT włączonych do oceny efektywności PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5 (PALOMA-1 i PALOMA-2).

	PALOMA-1	PALOMA-2
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> •Wieloośrodkowe •Sponsor: Pfizer •Hipoteza superiority •Mediana okresu obserwacji 29,6 mies. (95% CI: 27,9; 36,0) w grupie PAL+LET, 27,9 mies. (95% CI: 25,5; 31,1) w grupie LET (data odcięcia danych dla analizy końcowej: 29.11.2013) •Punktacja wg Jadad: 3 (R2;B0;W1) •Liczebność grup PAL+LET vs LET: 84 vs 81 (pop. ITT) 	<ul style="list-style-type: none"> •Wieloośrodkowe •Sponsor: Pfizer •Hipoteza superiority •Mediana okresu obserwacji 23 mies. (data odcięcia danych dla analizy końcowej: 26.02.2016) •Punktacja wg Jadad: 3 (R2;B0;W1) •Liczebność grup PAL+LET vs LET: 444 vs 222 (pop. ITT)
Populacja	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •ABC: miejscowy nawrót choroby nie kwalifikujący się do operacji lub MBC •ER-dodatni – ocena metodą immunohistochemiczną, ocena tkanki guza pierwotnego lub biopsja nawrotu •HER2-ujemny – ocena za pomocą metody FISH lub immunohistochemiczną •brak wcześniejszego leczenia choroby zaawansowanej •kobiety po menopauzie •wiek ≥ 18 lat •mierzalna choroba według kryteriów RECIST lub choroba przerzutowa ograniczona wyłącznie do kości •status sprawności 0 lub 1 wg ECOG •prawidłowa czynność narządów wewnętrznych (ocena na podstawie badań laboratoryjnych) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •przerzuty do mózgu •stosowanie letrozolu w terapii neo- lub adjuwantowej w okresie < 12 mies. przed włączeniem do badania 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •ABC: miejscowy nawrót choroby nie kwalifikujący się do operacji lub radioterapii z zamiarem wyleczenia (with curative intent) lub MBC, brak wskazań do zastosowania chemioterapii •ER-dodatni – ocena lokalna, ocena tkanki guza pierwotnego lub nawrotu lub przerzutu (najświeższa dostępna) •HER2-ujemny – ocena za pomocą metody zalecanej przez FDA •brak wcześniejszego leczenia choroby zaawansowanej •kobiety po menopauzie, stwierdzanej gdy (jedno z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> – wykonana obustronna ooforektomia – spontaniczne zaprzestanie miesiączkowania ≥ 12 kolejnych miesięcy – stężenie FSH i estradiolu w zakresie wartości pomenopauzalnych (bez innych przyczyn) •wiek ≥ 18 lat •mierzalna choroba według kryteriów RECIST lub choroba przerzutowa ograniczona wyłącznie do kości

PALOMA-1	PALOMA-2
<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie inhibitora CDK <u>Liczebność populacji:</u> • Pop. ITT: 84 vs 81 • otrzymanie przydzielonej interwencji (analiza safety): 83 (99%) vs 77 (95%) • Zakończenie leczenia: 64 (76%) vs 69 (85%) • Kontynuacja terapii w momencie odcięcia danych dla głównej analizy: 19 (23%) vs 8 (10%) 	<ul style="list-style-type: none"> • status sprawności 0-2 wg ECOG • prawidłowa czynność narządów wewnętrznych (ocena na podstawie badań laboratoryjnych) • brak współwystępowania innych nowotworów złośliwych w okresie 3 lat przed randomizacją, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawonokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy in situ <u>Kryteria wykluczenia:</u> • niekontrolowane lub objawowe przerzuty do OUN • obecność zaawansowanych, objawowych przerzutów trzewnych (np. przerzuty do trzewi lub głównych narządów ciała), z obecnym ryzykiem wystąpienia powikłań zagrażających życiu • stosowanie NSAIs w terapii neo- lub adjuwantowej, jeśli nawrót choroby wystąpił w czasie terapii lub w okresie < 12 mies. po zakończeniu leczenia • wcześniejsze stosowanie inhibitora CDK <u>Liczebność populacji (PAL+LET vs LET):</u> • Pop. ITT: 444 vs 222 • otrzymanie przydzielonej interwencji (analiza safety): 444 vs 222 • Zakończenie leczenia: 245 (55%) vs 161 (73%) • Kontynuacja terapii w momencie odcięcia danych dla głównej analizy: 199 (44,8%) vs 61 (27,5%)

Tabela 66. Zestawienie głównych wyników badań RCT włączonych do oceny efektywności PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5 (PALOMA-1 i PALOMA-2).

Badanie	PAL 125 + LET 2,5	LET 2,5	Ocena istotności statystycznej
PFS – dane przedstawiono jako n/N (%), mediana (95% CI) [mies.]			
<i>PALOMA-1</i> (analiza końcowa, odcięcie danych: 29.11.2013; <i>Finn 2015</i>)	41/84 (48,8%), 20,2 (13,8; 27,5)	59/81 (72,8%), 10,2 (5,7; 12,6)	HR = 0,488 (0,319; 0,748); p = 0,0004
<i>PALOMA-2</i> (analiza końcowa, odcięcie danych: 26.02.2016; <i>Finn 2016</i>)	194/444 (43,7%), 24,8 (22,1; NO)	137/222 (61,7%), 14,5 (12,9; 17,1)	HR = 0,58 (0,46; 0,72); p < 0,001
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,4819	235/528 (44,5%)	196/303 (64,7%)	HR = 0,56 (0,46; 0,68); p < 0,0001
OS – dane przedstawione jako N, mediana (95% CI) [mies.]			
<i>PALOMA-1</i> (analiza końcowa, odcięcie danych: 29.11.2013; <i>Finn 2015</i>)	84, 37,5 (28,4; NO)	81, 33,3 (26,4; NO)	HR = 0,813 (0,492; 1,345), p = 0,42
ORR, populacja ITT – dane przedstawione jako n/N (%)			
<i>PALOMA-1</i> (analiza końcowa)	36/84 (42,9%)	27/81 (33,3%)	RB = 1,29 (0,87; 1,91) p = 0,2121
<i>PALOMA-2</i> (analiza końcowa)	187/444 (42,1%)	77/222 (34,7%)	RB = 1,21 (0,98; 1,50) p = 0,0712
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,8023	223/528 (42,2%)	104/303 (34,3%)	RB = 1,23 (1,02; 1,48) NNT = 13 (7; 99)

Badanie	PAL 125 + LET 2,5	LET 2,5	Ocena istotności statystycznej
			p = 0,0296
ORR, populacja chorych z chorobą mierzalną – dane przedstawione jako n/N (%)			
PALOMA-1 (analiza końcowa)	36/65 (55,4%)	26/66 (39,4%)	RB = 1,41 (0,97; 2,04) p = 0,0714
PALOMA-2 (analiza końcowa)	187/338 (55,3%)	76/171 (44,4%)	RB = 1,24 (1,03; 1,51) NNH = 10 (5; 58) p = 0,0262
Wynik metaanalizy fixed; p = 0,5679	223/403 (54,9%)	102/237 (43,0%)	RB = 1,28 (1,08; 1,52) NNT = 9 (5; 26) p = 0,0050
CBR, populacja ITT – dane przedstawione jako n/N (%)			
PALOMA-1 (analiza końcowa)	68/84 (81,0%)	47/81 (58,0%)	RB = 1,40 (1,13; 1,73) NNT = 7 (5; 10) p = 0,0021
PALOMA-2 (analiza końcowa)	377/444 (84,9%)	156/222 (70,3%)	RB = 1,21 (1,10; 1,33) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001
Wynik metaanalizy fixed; p < 0,0001	445/528 (84,3%)	203/303 (67,0%)	RB = 1,24 (1,14; 1,36) NNT = 7 (5; 10) p < 0,0001
CBR, populacja chorych z chorobą mierzalną – dane przedstawione jako n/N (%)			
PALOMA-2 (analiza końcowa)	285/338 (84,3%)	121/171 (70,8%)	RB = 1,19 (1,07; 1,33) NNH = 8 (5; 18) p = 0,0013
Analiza bezpieczeństwa, populacja safety – dane przedstawione jako n/N (%)			
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs, PALOMA-2	87/444 (19,6%)	28/222 (12,6%)	RR = 1,55 (1,05; 2,30) NNH = 15 (8; 80) p = 0,0285
Ciężka gorączka neutropeniczna, PALOMA-2	7/444 (1,6%)	0/222 (0,0%)	RR = 7,52 (0,43; 131,02) p = 0,1666
Zakończenie leczenia z powodu AEs, metaanaliza fixed; p = 0,1629	54/527 (10,2%)	15/299 (5,0%)	RR = 2,02 (1,17; 3,49) NNH = 19 (12; 63) p = 0,0113
AEs ogółem, metaanaliza fixed; p = 0,0055	522/527 (99,1%)	277/299 (92,6%)	RR = 1,06 (1,03; 1,10) NNH = 17 (12; 33) p = 0,0001
Neutropenia, metaanaliza fixed; p = 0,8124	415/527 (78,7%)	18/299 (6,0%)	RR = 12,93 (8,24; 20,30) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Leukopenia, metaanaliza fixed; p = 0,9661	209/527 (39,7%)	7/299 (2,3%)	RR = 17,16 (8,15; 36,12) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Zmęczenie, metaanaliza fixed; p = 0,3575	200/527 (38,0%)	79/299 (26,4%)	RR = 1,43 (1,15; 1,78) NNH = 9 (6; 21) p = 0,0012
Niedokrwistość, metaanaliza fixed; p = 0,1718	136/527 (25,8%)	25/299 (8,4%)	RR = 3,12 (2,09; 4,64) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001

1.12. Dyskusja

Palbocyklib (Ibrance) jest innowacyjnym lekiem, zarejestrowanym przez FDA w 2015 roku (*FDA 2015*) i w 2016 roku przez EMA. Jest to doustny, odwracalny inhibitor kinaz zależnych od cyklin CDK4/6, które odgrywają kluczową rolę w regulacji cyklu podziału komórkowego – inhibicja wspomnianych kinaz prowadzi do zaburzenia cyklu podziału komórek, a w konsekwencji do ograniczenia ich proliferacji (*ChPL Ibrance 2017*). W 2001 roku przyznano Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny trzem naukowcom – Lelandowi H. Hartwellowi, R. Timothy'emu Huntowi i Paulowi M. Nurse za odkrycia związane z kluczowymi regulatorami w cyklu komórkowym, w tym opisanie roli cyklin oraz kinaz zależnych od cyklin (CDK) (*Nobelprize 2001*).

Badania na liniach komórkowych wykazały, że efekt ograniczenia proliferacji jest szczególnie wyraźny w komórkach z ekspresją receptorów hormonalnych, a skojarzenie palbocyklibu z terapią hormonalną niesie dalsze korzyści, wynikające głównie z ponownej aktywacji białka retinoblastomy (Rb), które również odpowiada za zatrzymanie cyklu podziału komórki (*ChPL Ibrance 2017*). Palbocyklib wykazuje działanie synergistyczne z terapią antyestrogenową, także odwracając oporność na leczenie hormonalne.

Niniejsza analiza miała na celu ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem”. Do programu włączane będą pacjentki pomenopauzalnych, lub przed i okołomenopauzalnych (pod warunkiem kastracji chirurgicznej lub farmakologicznego hamowania ich czynności) z zaawansowanym rakiem piersi, z udokumentowaną ekspresją receptora estrogenowego (ER) oraz brakiem nadekspresji receptora HER2. Kwalifikowane pacjentki nie mogły otrzymywać wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej, dopuszczono kobiety po wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z użyciem niesteroidowego inhibitora aromatazy, jeśli progresja po takiej terapii nastąpiła w okresie późniejszym niż 12 miesięcy od jej zakończenia (*APD Aestimo 2017*).

Jako komparatory dla analizowanego schematu leczenia wybrano rekomendowane, refundowane i stosowane obecnie w Polsce leki hormonalne we wczesnych liniach leczenia: tamoksyfen, oraz niesteroidowe inhibitory aromatazy (letrozol oraz anastrozol). Dodatkowo uwzględniono także stosowany w dalszych liniach steroidowy inhibitor aromatazy – eksemestan, rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości (*APD Aestimo 2017*).

W celu identyfikacji opublikowanych badań dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa palbocyklibu skojarzonego z letrozolem, w porównaniu do jednego z wybranych komparatorów, opracowano

specyficzną strategię wyszukiwania, którą następnie implementowano w wybranych bazach danych klinicznych: Pubmed, Embase oraz Cochrane. Strategia obejmowała także wszystkie potencjalne leki hormonalne, celem dalszej oceny możliwości stworzenia szerokiej sieci porównania pośredniego. W wyniku tego wyszukiwania odnaleziono dwie próby kliniczne z randomizacją: *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2*, które bezpośrednio porównywały efektywność skojarzenia palbocyklibu z letrozolem, z samym letrozolem, oraz jedno badanie 1 fazy bez randomizacji i grupy kontrolnej, *Tamura 2016*.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących terapię palbocyklibem z pozostałymi komparatorami: tamoksyfenem lub anastrozolem (lub eksemestanem), zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego. Z uwagi na obecność kilku komparatorów, oraz potencjalnie konieczność wieloetapowych porównań, do porównania pośredniego wybrano metodę analizy sieciowej (NMA, z ang. *network meta analysis*). Próby *PALOMA* są stosunkowo nowymi badaniami – natomiast pozostałe leki hormonalne wybrane jako komparatory są już obecne na rynku od kilkunastu (kilkudziesięciu) lat i w starszych próbach klinicznych stosowano inne kryteria selekcji populacji. W związku z tym rozszerzono kryteria włączenia celem uwzględniania dostępnych dowodów klinicznych – dopuszczano próby uwzględniające także pacjentki z nieznanym statusem receptorów hormonalnych, pod warunkiem, że większość (> 50%) ocenianych chorych wykazywała status ER-dodatni. Podobnie, rutynowe badania w kierunku określenia statusu HER2 nie były wykonywane w większości odnalezionych starszych badań klinicznych, więc postanowiono włączyć publikacje bez względu na status HER2 ocenianych pacjentek, by móc przeprowadzić obliczenia w porównaniu pośrednim. Przyjęte założenia mogą prowadzić do pewnych ograniczeń odnośnie wnioskowania z porównania pośredniego, jednak zaznaczyć należy, że w badaniach uwzględnianych ostatecznie w analizie znaczna większość pacjentek miała status ER+, natomiast w zaplanowanej analizie wrażliwości przetestowano, jaki wpływ na wyniki ma uwzględnienie danych z podgrupy chorych HER2-ujemnym.

Wyniki badań *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2* wskazują na korzystny efekt palbocyklibu skojarzonego z letrozolem w porównaniu z letrozolem, zwiększając efekt hormonoterapii: znamienne wydłużała przeżycie wolne od progresji choroby, zwiększa częstość uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz korzyści klinicznej. Wpływ na przeżycie całkowite nie został na tym etapie udowodniony, w badaniu *PALOMA-1* wykazano korzyść liczbową, natomiast wynik nie był znamieny statystycznie (badanie nie miało wystarczającej mocy), a w badaniu *PALOMA-2* obserwacja przeżycia całkowitego nie została zakończona. Zdarzenia niepożądane występowały ogólnie częściej w przypadku terapii z palbocyklibem skojarzonym z letrozolem niż terapii samym letrozolem – najczęściej obserwowano zdarzenia hematologiczne, takie jak neutropenia oraz leukopenia i niedokrwistość, a wśród zdarzeń niehematologicznych zmęczenie, nudności, łysienie oraz biegunka. Nie stwierdzono jednak, by

Dodanie palbocyklibu do letrozolu wpływało istotnie na śmiertelność pacjentek, a zdarzenia najczęściej ustępowały po modyfikacji dawkowania lub wprowadzeniu dodatkowych środków medycznych. Częstość wycofywania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych nie różniła się między grupami. Nie wykazano także różnic w jakości życia pacjentek, pomimo zastosowania bardziej intensywnego leczenia.

Metaanaliza sieciowa umożliwia uwzględnienie w ramach jednej sieci bezpośrednich oraz pośrednich dowodów efektywności danej interwencji, co może zwiększać siłę dostępnych dowodów i pozwala na wieloetapowe porównanie pośrednie w ramach jednego modelu statystycznego – pod warunkiem, że badania uwzględnione w analizie są spójne względem ocenianej populacji oraz metodyki, co jednak nie zawsze udaje się uzyskać w praktyce. W związku z tym, porównanie pośrednie przeprowadzone z użyciem tej metody obarczone jest niepewnością, którą należy mieć na uwadze przy interpretacji uzyskanych wyników. W niniejszej analizie, odnalezione badania kliniczne oceniały bezpośrednio palbocyklib (skojarzony z letrozolem) tylko z jednym komparatorem – letrozolem 2,5 mg. W związku z tym, badania oceniające letrozol w tej dawce stanowiły kluczowy element sieci, gdyż umożliwiały porównanie palbocyklibu przez letrozol z innymi komparatorami. W wyszukiwaniu zidentyfikowano jednak tylko jedno badanie – *Mouridsen 2001*, które porównywało letrozol 2,5 mg z tamoksyfenem 20 mg. Populacja w tym badaniu była zbliżona do tej ocenianej w badaniach *PALOMA*, choć występowały pewne różnice: w próbie nie uwzględniono tylko pacjentek HER2-, nie wszystkie chore miały receptor ER+, a także niewielki odsetek pacjentek (9-11%) otrzymywał wcześniej chemioterapię w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej. Uwzględnienie pacjentek HER2+ w badaniu wydaje się mieć minimalny wpływ na uzyskane wyniki – dostępna jest publikacja *Lipton 2003*, w której przedstawiono wyniki dla podgrupy HER2- badania *Mouridsen 2001*, i były one bardzo zbliżone do wyników w całej populacji (dane z tej publikacji przetestowano w ramach jednej z analiz wrażliwości). Również fakt, iż nie wszystkie pacjentki miały status dodatni receptora ER zdaje się w niewielkim stopniu zaburzać otrzymane wyniki, gdyż odsetek chorych z receptorem ER+ był znaczny (około 67%); podobnie, niski odsetek chorych otrzymujących chemioterapię w pierwszej linii nie powinien istotnie wpływać na wyniki badania. Zaznaczyć przy tym należy, że próba *Mouridsen 2001* była stosunkowo duża i obejmowała około 900 pacjentek. Należy mieć także na uwadze, że odnalezienie tylko jednego kluczowego badania ograniczało zakres analizy – w obliczeniach można było wykorzystać tylko te punkty końcowe, które były przedstawione zarówno w badaniach *PALOMA*, jak i w próbie *Mouridsen 2001* (punkty końcowe PFS, OS, ORR oraz CBR oceniano w obu próbach), co w szczególności zawężyło zakres analizy bezpieczeństwa, np. uniemożliwiając porównanie częstości występowania zdarzeń o nasileniu 3. lub 4., nie ocenionymi w badaniu *Mouridsen 2001*. Pozostałe badania zidentyfikowane w ramach wyszukiwania do analizy sieciowej w mniejszym lub większym stopniu odbiegały od zakła-

danej populacji, co podsumowano oraz przedyskutowano w rozdziałach opisujących metodykę porównania pośredniego.

Z uwagi na możliwe ograniczenia przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, postanowiono przeprowadzić kilka analiz wrażliwości, w których przetestowano jak wyniki porównania pośredniego zmieniają się w zależności od użytych danych. W analizach testowano przede wszystkim wpływ uwzględnienia w obliczeniach badania *TARGET* – próby porównującej anastrozol 1 mg z tamoksyfenem 20 mg, o bliźniaczej metodyce do badania *NAT* która nie została uwzględniona w głównej analizie z powodu mniejszego niż 50% odsetka chorych ER+ – zaznaczyć należy, że odsetek ten był stosunkowo wysoki i wynosił około 43%. W dwóch analizach wrażliwości zamiast wyników badania *NAT* uwzględniono połączone wyniki prób *TARGET* i *NAT*, w populacji ogólnej oraz podgrupie ER+. W kolejnej analizie wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia dodatkowych komparatorów – eksemestanu 25 mg, oraz tamoksyfenu 40 mg (dawka ta była obecna tylko w jednym badaniu i jest maksymalną dopuszczalną dawką tamoksyfenu, natomiast zalecaną dawką jest 20 mg, *Aestimo APD 2017*). W jednej z analiz wrażliwości testowano wspomniane wcześniej dane dla podgrupy HER2- z badania *Mouridsen 2001* (publikacja *Lipton 2003*). W ostatnim wariancie sprawdzono, jaki wpływ na ocenę przeżycia wolnego od progresji ma wybór definicji tego punktu końcowego.

Wyniki porównania pośredniego z pozostałymi komparatorami ocenianymi w analizie były generalnie zbliżone do wyników porównania z letrozolem, z istotnie większą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz korzyści klinicznej, a także istotnym wydłużeniem czasu wolnego od progresji w porównaniu z letrozolem i tamoksyfenem. W porównaniu pośrednim wykazano ogólnie wyższą częstość zdarzeń niepożądanych podczas terapii palbocyklibem i letrozolem w porównaniu do pozostałych komparatorów, jednak z poszczególnych zdarzeń niepożądanych jedynie nudności oraz zmęczenie występowały istotnie częściej. Wyniki analizy wrażliwości w większości przypadków potwierdzały te obserwowane w ramach głównej analizy, przy czym w przypadku uwzględnienia publikacji z dodatkowymi komparatorami obserwowano istotny efekt palbocyklibu w porównaniu do anastrozolu w zwiększaniu odsetka obiektywnych odpowiedzi, co mogło wynikać ze zwiększenia liczby danych odnośnie ramienia anastrozolu (w dodatkowych badaniach anastrozol był najczęstszym komparatorem), a także obserwowano zmianę istotności oceny częstości występowania bólu kości, która w tym wariancie okazała się znamienne wyższa po zastosowaniu palbocyklibu.

Korzyść terapeutyczna płynąca z wprowadzenia nowego leku powinna być ważona przez profil zdarzeń niepożądanych. W przypadku palbocyklibu skojarzonego z letrozolem wykazano wysoką skuteczność kliniczną u chorych na zaawansowanego raka piersi, ER-dodatniego, HER2-ujemnego w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz uzyskiwaniu obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

nie i korzyści klinicznej. Obserwowano istotne zwiększenie częstości hematologicznych zdarzeń niepożądanych, w przypadku neutropenii przekraczającą nawet 70% (w porównaniu do kilku procent w ramieniu z samym letrozolem). Ponieważ produkt leczniczy Ibrance wykazuje właściwości mielosupresyjne, może powodować u pacjentów większą skłonność do zakażeń (*ChPL Ibrance 2017*). Należy jednak zaznaczyć, że częstość hematologicznych zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia nie była związana z występowaniem ciężkich (*serious*) zakażeń, co potwierdzone w dużym badaniu RCT *PALOMA-3* (*Verma 2016*), oceniającym palbocyklib (w skojarzeniu z fulwestrantem) w kolejnej linii leczenia hormonalnego chorych na zaawansowanego raka piersi (*AKL Ibrance + fulvestrant 2017*). Nie stwierdzono również istotnego zwiększenia częstości gorączki neutropenicznej (w tym ciężkiej), która wystąpiła u około 2% chorych leczonych palbocyklibem, biorąc po uwagę cały program badań klinicznych (w skojarzeniu z letrozolem – 1,8% w *PALOMA-2*, w skojarzeniu z fulwestrantem – 0,9% w *PALOMA-2*; a w *PALOMA-1* nie odnotowano takich przypadków). W badaniach nie wykazano efektu kumulowania toksyczności terapii w czasie w ocenie częstości neutropenii, przeciwnie częstość występowania tego zdarzenia zmniejsza się w czasie. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Ibrance zaleca się wykonywać pełną morfologię krwi przed rozpoczęciem każdego cyklu terapii, oraz w 14. dniu pierwszych dwóch cykli, a w razie wystąpienia toksyczności hematologicznej zmniejszyć dawkę palbocyklibu lub wstrzymać jego podawanie do czasu złagodzenia objawów do ≤ 2 . stopnia (*ChPL Ibrance 2017*). W badaniach wykazano, że neutropenia związana z leczeniem palbocyklibem jest skutecznie wyrównywana za pomocą opóźnienia podania lub przerwania podania leku lub zmniejszenia jego dawki (*Verma 2016*). Dodatkowo na korzyść stosowania palbocyklibu przemawia fakt, że mimo intensyfikacji leczenia (terapia skojarzona wobec monoterapii) nie stwierdza się pogorszenia jakości życia chorych.

Rak piersi HER2-ujemny, ER-dodatni stanowi ok. 70% wszystkich rozpoznań raka piersi. Mimo iż ten rodzaj nowotworu ma lepsze rokowania niż rak piersi HER2-dodatni, to jednak obserwuje się porównywalne lub krótsze przeżycia, ze względu na dostępność nowych leków we wskazaniu raka piersi HER2-dodatniego (trastuzumab, pertuzumab), które w ostatnim dziesięcioleciu zostały objęte refundacją. Natomiast we wskazaniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi nie udostępniono pacjentkom nowych leków. Dla dużej części chorych na raka piersi (ok. 70%) istnieje więc ogromna potrzeba (*unmet medical need*) poprawy efektywności terapii takich pacjentek, która może zostać zaspokojona przez wdrożenie palbocyklibu do programu lekowego leczenia raka piersi. Co istotne, Agencja ds. Żywności i Leków w 2015 roku nadała produktowi Ibrance status terapii przełomowej (*breakthrough therapy*), ze względu na uzyskiwanie istotnej poprawy klinicznej w stosunku do dostępnych terapii (*FDA 2015*). Objęcie refundacją produktu Ibrance wypełni istotną lukę w terapii zaawansowanego raka piersi.

1.13. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Badanie *PALOMA-1* nie miało mocy statystycznej, by wykazać znamienne różnice w przeżyciu całkowitym (włączono tylko 165 pacjentek), natomiast aktualny okres obserwacji w większym badaniu *PALOMA-2* (gdzie włączono 666 chorych) był niewystarczający do analizy przeżycia całkowitego – zaznaczono, że dalsza obserwacja tego punktu końcowego jest kontynuowana z utrzymaniem podwójnego zaślepienia i wyniki będą opublikowane;
- Brak jest badań bezpośrednio porównujących terapię skojarzoną palbocyklibem i letrozolem z wybranymi komparatorami (z wyjątkiem letrozolu) – z tego względu konieczne było wykonanie porównania pośredniego, charakteryzującego się „mniejszą wiarygodnością”;
- Porównanie pośrednie: w części badań włączonych do porównania pośredniego rekrutowano pacjentki z nieznanym statusem obu receptorów hormonalnych (ER i PgR), w badaniu *Mouridsen 2001* stanowiły one 34%, *NAT* – 11%, *EORTC 10951* – 7%;
- Porównanie pośrednie: tylko w niektórych badaniach włączano pacjentki z HER2-ujemnym rakiem piersi (*PALOMA-1*, *PALOMA-2*), w większości badań w trakcie selekcji chorych nie oceniano tego parametru – stanowi to istotne ograniczenie populacji w stosunku do kryteriów programu lekowego leczenia raka piersi, przy czym w badaniu *Mouridsen 2001* (publikacja *Lipton 2003*) podano wyniki analiz *post hoc* w podgrupie HER2-ujemnej (stanowiącej ponad 60% włączonej populacji), również w badaniu *Iwata 2013* status HER2 nie stanowił kryterium włączenia, ale autorzy podali, że ponad 90% pacjentek było HER2-ujemnych;
- Porównanie pośrednie: we wszystkich badaniach włączano pacjentki dotychczas nie otrzymujące hormonoterapii choroby zaawansowanej, w kilku dopuszczono natomiast jedną linię chemioterapii choroby zaawansowanej, co stanowi ograniczenie w stosunku do kryteriów programu lekowego, choć odsetek takiej populacji był niewielki: *Mouridsen 2001* – 10%, *GEICAM* – 16%, *EORTC 10951* – 6%;
- Porównanie pośrednie: kryterium stanu sprawności ogólnej nie zostało określone w badaniach *NAT*, *EORTC 10951* oraz *GEICAM*, przy czym w dwóch ostatnich charakterystyki populacji wskazują, że próba objęła wyłącznie chorych w stanie 0-2, jedynie w badaniu *NAT* ogólny stan zdrowia włączonych pacjentek jest nieznanymi;
- Porównanie pośrednie: nie wszystkie oceniane w badaniach chore miały mierzalną chorobę – w kryteriach doboru pacjentek do części badań wymagano aby choroba była mierzalna albo choroba przerzutowa ograniczona była do kości albo dopuszczano niemierzalne zmiany osteoblastyczne, niemniej w takich przypadkach odsetek pacjentek z chorobą mierzalną wynosił 70-90%– ograniczenie w stosunku do programu lekowego;
- Porównanie pośrednie: w badaniu *Iwata 2013* włączano chorych rasy żółtej;

- Porównanie pośrednie: w badaniu *Mouridsen 2001* dopuszczano *cross-over* po progresji (wystąpił u 43% w okresie 18 mc obserwacji i u 50% w okresie 32 mc), również w badaniu *GEICAM* (wykorzystanym w wariacie wrażliwości) – u 32%, co może ograniczać wiarygodność oceny przeżycia całkowitego;
- Porównanie pośrednie: odnaleziono tylko 1 badanie (*Mouridsen 2001*) oceniające letrozol 2,5 mg, a więc kluczową interwencję (grupa kontrolna badań *PALOMA*) pozwalającą na przeprowadzenie porównania pośredniego – w związku z tym, oceniane punkty końcowe ograniczały się do tych przedstawionych zarówno w badaniach *PALOMA*, jak również w publikacji *Mouridsen 2001*, co stanowiło ograniczenie oceny, szczególnie w kontekście analizy bezpieczeństwa – np. niemożliwe było porównanie pośrednie hematologicznych zdarzeń niepożądanych, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz tych występujących w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

1.14. Wnioski końcowe

Palbocyklib (Ibrance) to innowacyjny, doustny, odwracalny inhibitor kinaz zależnych od cyklin CDK4/6, odgrywających kluczową rolę w regulacji cyklu podziału komórkowego, działając synergistycznie wzmacnia efekt hormonoterapii. Palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem u pacjentek po menopauzie, chorych na zaawansowanego raka piersi, ER-dodatniego, HER2-ujemnego, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej, istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby o 10 miesięcy oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz korzyści klinicznej – w porównaniu do monoterapii letrozolem. Znamienny wpływ na przeżycie całkowite nie został na tym etapie udowodniony, ze względu na zbyt krótki okres obserwacji.

W porównaniu do pozostałych leków stanowiących komparatory (tamoksyfen, anastrozol, eksemeestan), ocenionych w ramach metaanalizy sieciowej, palbocyklib zwiększał szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi oraz korzyści klinicznej, a także wydłużał czas wolny od progresji choroby.

Lek ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, najczęściej obserwuje się zdarzenia hematologiczne, takie jak neutropenia oraz leukopenia i niedokrwistość, które jednak ustępują w czasie i nie są związane ze zwiększeniem częstości zakażeń; a wśród zdarzeń niehematologicznych zmęczenie, nudności, łysienie oraz biegunka. Nie stwierdzono jednak, aby lek pogarszał jakość życia chorych.

2. Piśmiennictwo

- AKL Ibrance + fulvestrant 2017** ██████████ Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po poprzedniej hormonoterapii. Kraków, 2017 r. Praca niepublikowana. Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib).
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- Bell 2016** Bell T, Crown JP, Lang I, Bhattacharyya H, Zanotti G, Randolph S, Kim S, Huang X, Huang Bartlett C, Finn RS, Slamon D. Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(5):959-965. doi:10.1185/03007995.2016.1157060.
- Bonneterre 2000** Bonneterre J, Thorlimann B, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, Vergote I, Webster A, Steinberg M, Euler M. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *Journal of clinical oncology* 2012; 18(22):3748-3757
- Bonneterre 2001** Bonneterre J, Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF, Thorlimann B, Sahnoud T, Webster A, Steinberg M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92(9):2247-2258
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.
- Chirila 2017** Chirila C, Mitra D, Colosia A, Ling C, Odom D, Iyer S, Kaye JA. Comparison of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant with endocrine therapies for advanced/metastatic breast cancer: network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* May 2017;1-25. doi:10.1080/03007995.2017.1325730.
- ChPL Ibrance 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibrance – nadesłany przez Podmiot Odpowiedzialny. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL 28.03.2017.
- Clark 2014** Clark AS, O'Dwyer PJ, Heitjan D, et al. A phase I trial of palbociclib and paclitaxel in metastatic breast cancer [abstract 527]. *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl):5s.
- Clark 2016** Clark AS, Karasic TB, DeMichele A, Vaughn DJ, O'Hara M, Perini R, Zhang P, Lal P, Feldman M, Gallagher M, O'Dwyer PJ. Palbociclib (PD0332991)-a Selective and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor: A Review of Pharmacodynamics and Clinical Development. *JAMA Oncol* 2016; 2(2):253-260.
- Clark 2016a** Clark, A., O'Dwyer, P., Troxel, A., Lal, P., Feldman, M., Gallagher, M. et al. Palbociclib and paclitaxel on an alternating schedule for advanced breast cancer: results of a phase Ib trial. *Cancer Res* 2016; 76: Abstract P6-13-08.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Cristofanilli 2016** Cristofanilli, M., Turner, N., Bondarenko, I., Ro, J., Im, S., Masuda, N. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy

(PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase III randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 425–439.

- DeMichelle 2015** DeMichele A, Clark AS, Tan KS, et al. CDK 4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clin Cancer Res.* 2015;21:995-1001. doi:10.1158/1078-0432. CCR-14-2258.
- Dias 2014** Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU technical support document 2: generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials . Kwiecień 2014
Dostępne online pod adresem:
<http://www.nicesdu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%2015April2014.pdf>
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- EMA 2017** European Medicines Agency (EMA). Inspections & Human Medicines Pharmacovigilance. List of medicinal products under additional monitoring. EMA/245297/2013 Rev.43, 29 march 2017. Dostępne online:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp (List of medicinal products under additional monitoring, last updated: 29/03/2017)
Dostęp w dniu: 13.04.2017.
- EudraVigilance 2017** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/>
Dostęp w dniu 13.04.2017.
- FDA 2015** Press announcement: FDA approves Ibrance for postmenopausal women with advanced breast cancer. Dostępne pod adresem:
<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm432871.htm> .
Data ostatniego dostępu: 28.04.2017.
- FDA 2017** Informacje dotyczące rejestracji produktu Ibrance dostępne na stronie FDA:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=207103>
Data ostaniego dostępu 13.04.2017.
- Finn 2015** Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):25-35. doi:10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
- Finn 2015** Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):25-35. doi:10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
- Finn 2016** Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925-1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303.
- Finn 2016a** Finn, R., Crown, J., Ettl, J., Schmidt, M., Bondarenko, I., Lang, I. et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from

the randomizedpivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. Breast Cancer Res 2016; 18: 67.

- Finn 2016b** Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones SE, Im S-A, Gelmon KA, et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2 – advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol 2016;34 [suppl; abstr 507].
- Fribbens 2016** Fribbens, C., O’Leary, B., Kilburn, L., Hrebien, S., Garcia-Murillas, I., Beaney, M. et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. J Clin Oncol 2016; 34: 2961–2968.
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D’Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess. 2005; 9(26):1-134.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:1106-1110.
- Harbeck 2016** Harbeck, N., Iyer, S., Turner, N., Cristofanilli, M., Ro, J., André, F. et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Ann Oncol 2016; 27: 1047–1054.
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. Value Health. 2009;12(6):996-1003.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Iwata 2013** Iwata H, Masuda N, Ohno S, Rai Y, Sato Y, Ohsumi S, Hashigaki S, Nishizawa Y, Hiraoka M, Morimoto T, Sasano H, Saeki T, Noguchi S. A randomized, double-blind, controlled study of exemestane versus anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormone-receptor-positive advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 139(2):441-451
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
- Lipton 2003** Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Harvey HA, Chaudri-Ross HA, Brady C, Wyld P, Carney W. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. J Clin Oncol 2003; 21(10):1967-1972
- Llombart-Cussac 2012** Llombart-Cussac A, Ruiz A, Anton A, Barnadas A, Antolin S, Ales-Martinez JE, Alvarez I, Andres R, Garcia Saenz JA, Lao J, Carrasco E, Camara C, Casas I, Martin M. Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: Final results from the Spanish Breast Cancer Group 2001-03 phase 2 randomized trial. Cancer 2012; 118(1):241-247
- Loibl 2016** Loibl, S., Turner, N., Ro, J., Cristofanilli, M., Iwata, H., Im, S. et al. Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/perimenopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy – results from Paloma-3. J Clin Oncol 2016; 34: Abstract 524.
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med. 2004;23(20):3105-3124.
- Lunn 2000** Lunn, D.J., Thomas, A., Best, N., and Spiegelhalter, D. WinBUGS -- a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. Statistics and Computing, 200 (10):325--

337.

- Mangini 2015** Mangini NS, Wesolowski R, Ramaswamy B, Lustberg MB, Berger MJ. Palbociclib: A Novel Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Ann Pharmacother* 2015; 49(11):1252-1260.
- Milla-Santos 2003** Milla-Santos A, Milla L, Portella J, Rallo L, Pons M, Rodes E, Casanovas J, Puig-Gali M. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(3):317-322
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- Mouridsen 2001** Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Janicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Lassus M, Verbeek JA, Staffler B, Chaudri-Ross HA, Dugan M. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19(10):2596-2606
- Mouridsen 2003** Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jaenicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Chaudri-Ross H, Lang R, Wyld P, Bhatnagar A. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(11):2101-2109
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Nabholtz 2000** Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, Steinberg M, Webster A, Euler M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *Journal of clinical oncology* 2000; 18(22):3758-3767
- Nabholtz 2003** Nabholtz JM, Bonnetterre J, Buzdar A, Robertson JF, Thurlimann B. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur J Cancer* 2003; 39(12):1684-1689
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Niraula 2016** Niraula S, Ocana A. Mechanism of drug resistance in relation to site of metastasis: Meta-analyses of randomized controlled trials in advanced breast cancer according to anticancer strategy. *Cancer Treat Rev* 2016; 50:168-174.
- Nobelprize 2001** Press Release. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001. 8 October 2001. Dostępne online pod adresem: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2001/press.html. Data ostatniego dostępu: 18 kwietnia 2017
- Paridaens 2008** Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, Piccart MJ, Bogaerts J, Therasse P. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin On-*

col 2008; 26(30):4883-4890

- Rocca 2016** Rocca A, Schirone A, Maltoni R, Bravaccini S, Ceconetto L, Farolfi A, Bronte G, Andreis D. Progress with palbociclib in breast cancer: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9(2):83-105.
- Rugo 2016** H. Rugo H, Dieras V, Gelmon KA, Finn R, Slamon D, Miguel M, Neven P, Ettl J, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CH, Iyer S, Johnston S, Harbeck N. Impact of palbociclib plus letrozole on health related quality of life (HRQOL) compared with letrozole alone in treatment naive postmenopausal patients with ER+ HER2-metastatic breast cancer (MBC): Results from PALOMA-2. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl_6):225PD.
- Ruiz 2017** Ruiz A, Gauthier E, Durairaj C, Huang X, Hoffman J, Finn RS, Moulder S, Joy AA, Ettl J, Rugo HS, Wang D. Evaluation of the effects of palbociclib (PAL) + letrozole (LET) on QTc [abstract]. In: *Proceedings of the 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2016 Dec 6-10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res* 2017;77(4 Suppl):Abstract nr P4-22-10.
- Slamon 2010** Slamon DJ, Hurvitz SA, Applebaum S, et al. Phase I study of PD 0332991, cyclin-D kinase (CDK) 4/6 inhibitor in combination with letrozole for first-line treatment of patients with ER-positive, Her2-negative breast cancer [abstract 3060]. *J Clin Oncol.* 2010;28(suppl):15s.
- Stępień 2011** Stępień R, Wiraszka G. Znaczenie rodziny w adaptacji funkcjonalnej kobiet po radykalnym leczeniu chirurgicznym raka piersi. *Problemy Pielęgniarstwa* 2011;19(3):372-377.
- Tamura 2016** Tamura K, Mukai H, Naito Y, Yonemori K, Kodaira M, Tanabe Y, Yamamoto N, Osera S, Sasaki M, Mori Y, Hashigaki S, Nagasawa T, Umeyama Y, Yoshino T. Phase I study of palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in Japanese patients. *Cancer Sci* 2016; 107(6):755-763
- Turner 2015** Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(3):209-219.
- Verma 2016** Verma, S., Bartlett, C., Schnell, P., DeMichele, A., Loi, S., Ro, J. et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptorpositive/her2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016; 21: 1–11.
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis.* Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- WHO-UMC 2017** *VigiAccess™* database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Dostęp w dniu 13.04.2017.
- Woods 2010** Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: A tutorial. *BMC Medical Research Methodology.* 2010;10(1):54.

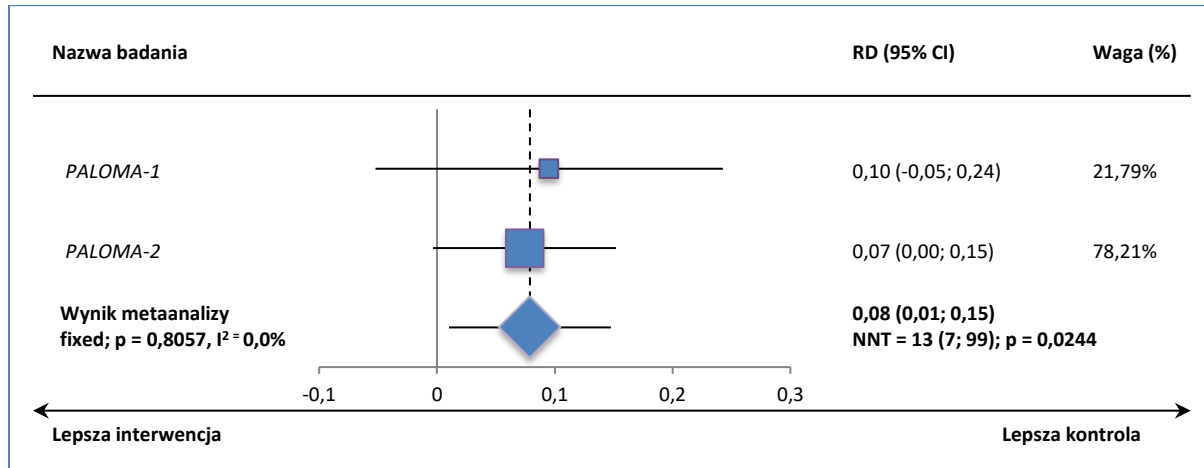
Załączniki

Rozdział

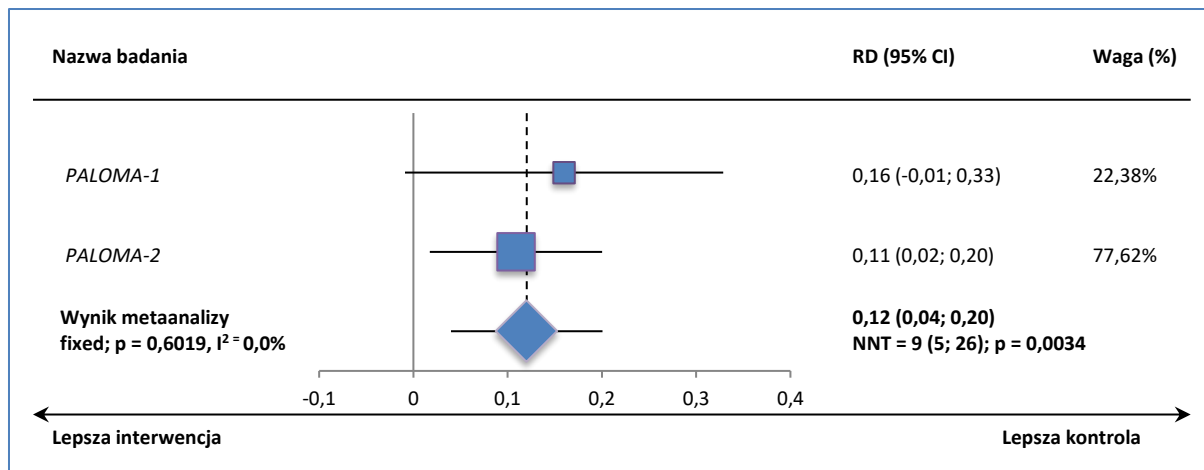
III

3.1. Dodatkowe obliczenia różnicy ryzyka przeprowadzone w metaanalizach

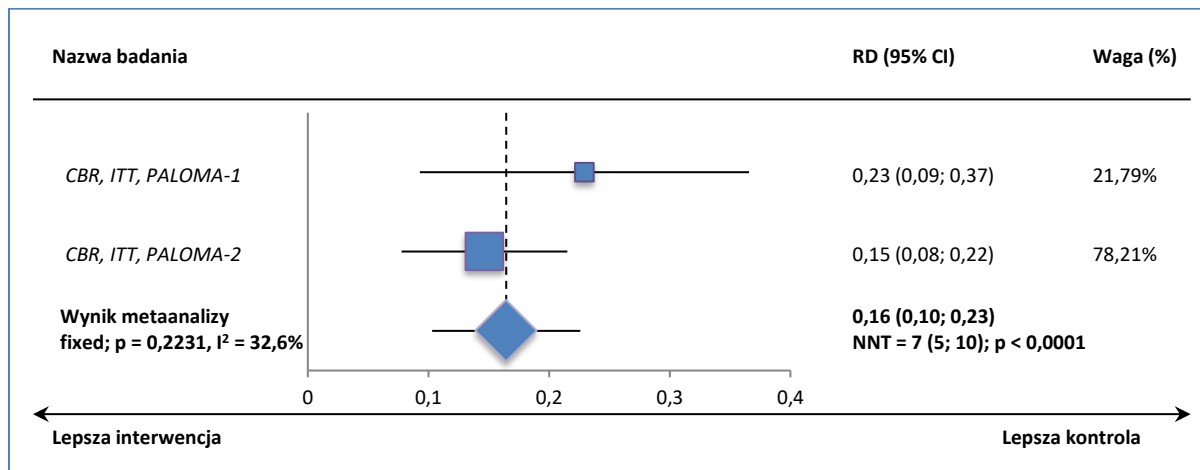
Wykres 28. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi obiektywnej (ORR), populacja ITT; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.



Wykres 29. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi obiektywnej (ORR), populacja z chorobą mierzalną; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

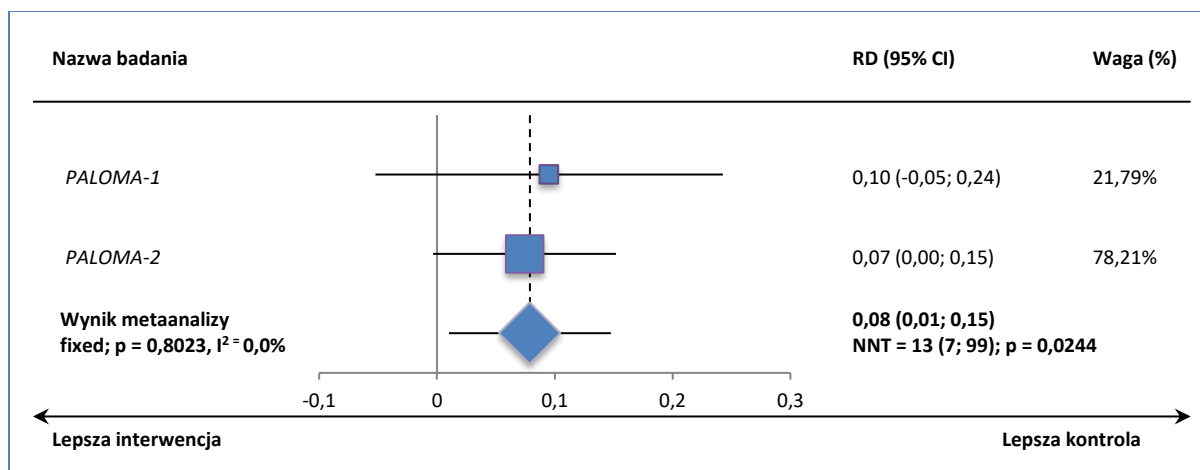


Wykres 30. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania korzyści klinicznej (CBR), populacja ITT; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

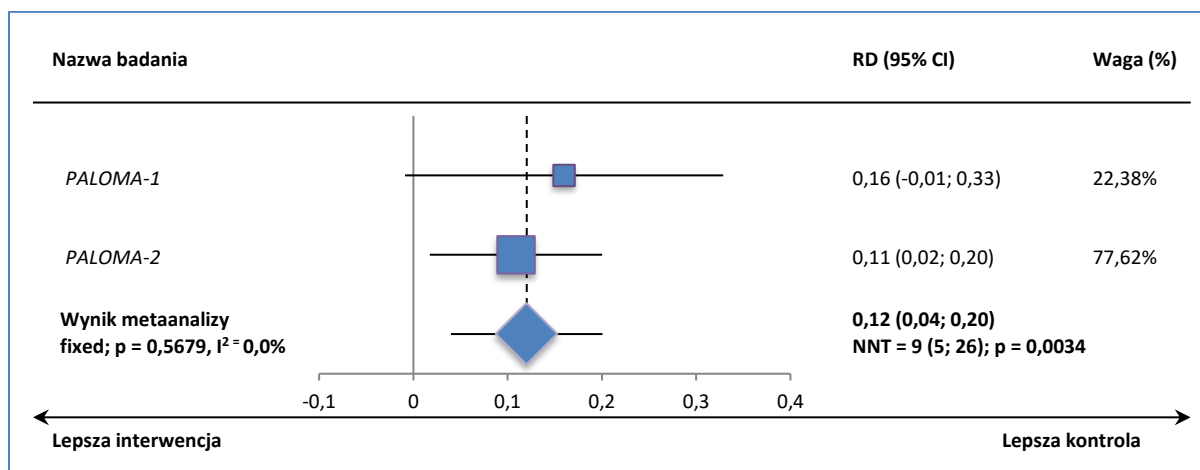


3.1.1. ORR

Wykres 31. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia odpowiedzi obiektywnej (ORR), populacja ITT; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

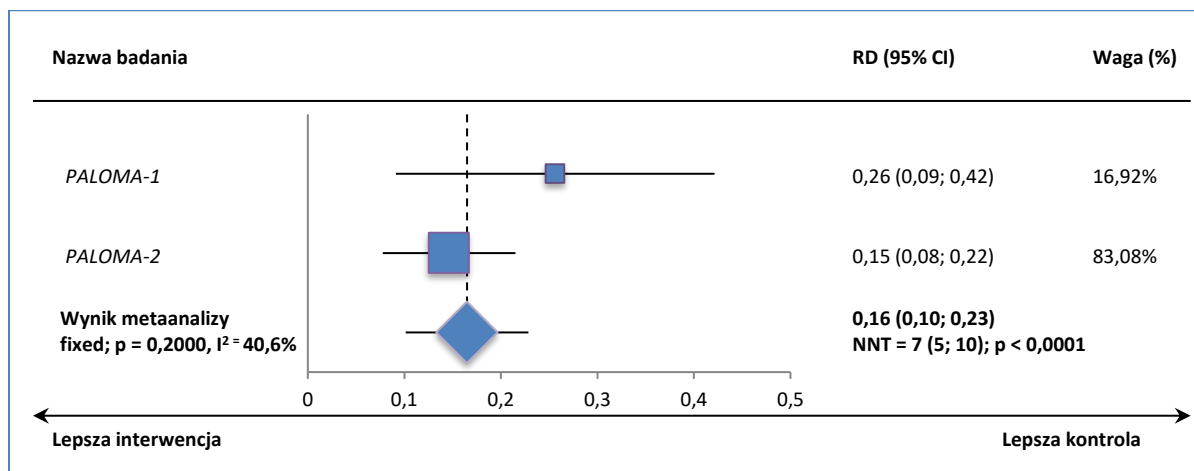


Wykres 32. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia odpowiedzi obiektywnej (ORR), populacja z chorobą mierzalną; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.



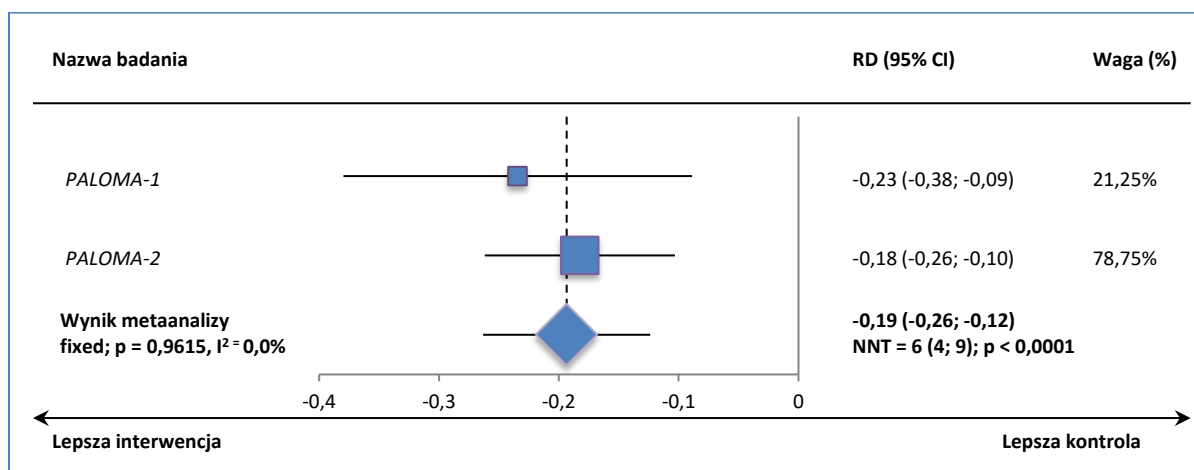
3.1.2. CBR

Wykres 33. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia korzyści klinicznej (CBR), populacja ITT; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

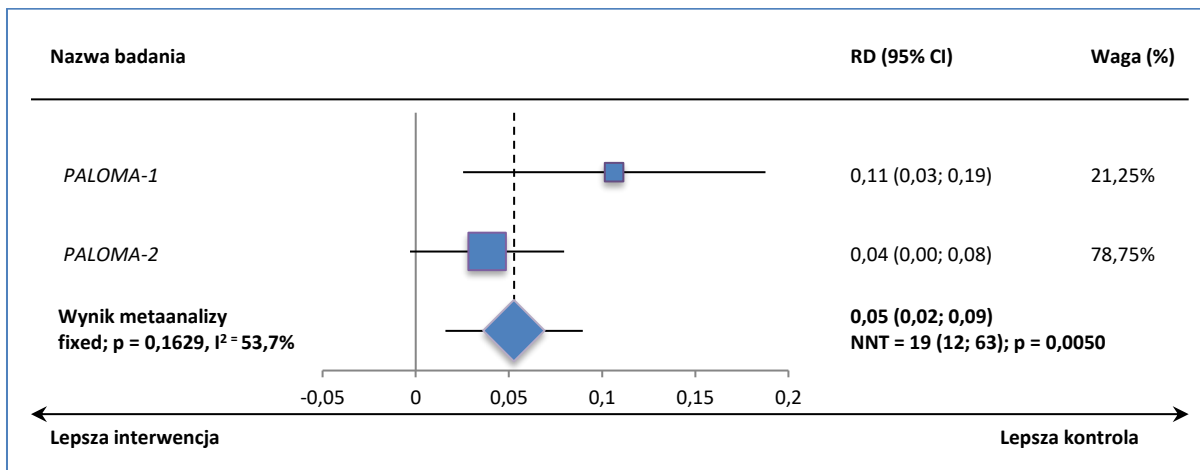


3.1.3. Przedwczesne zakończenie leczenia

Wykres 34. Metaanaliza różnicy ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu PD; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

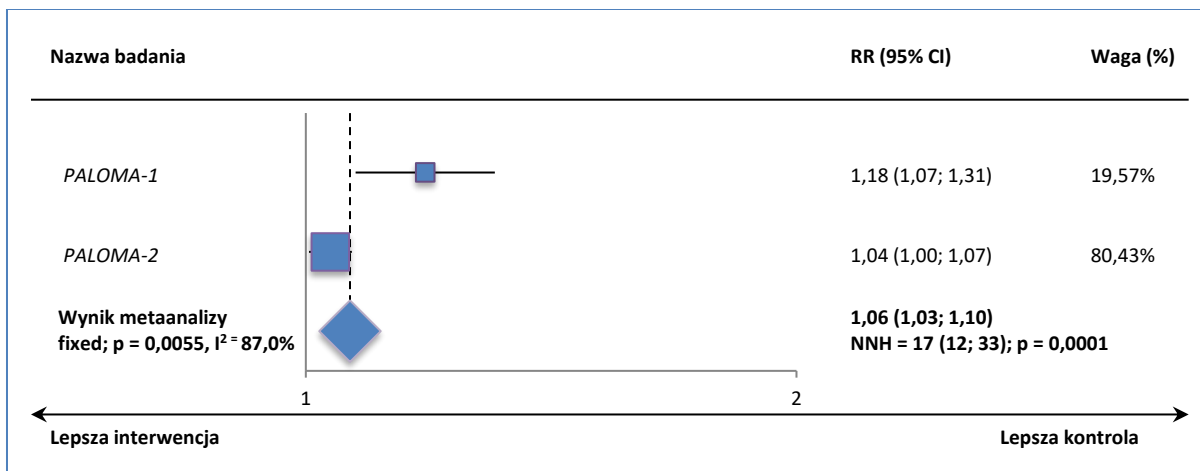


Wykres 35. Metaanaliza różnicy ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu AEs; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

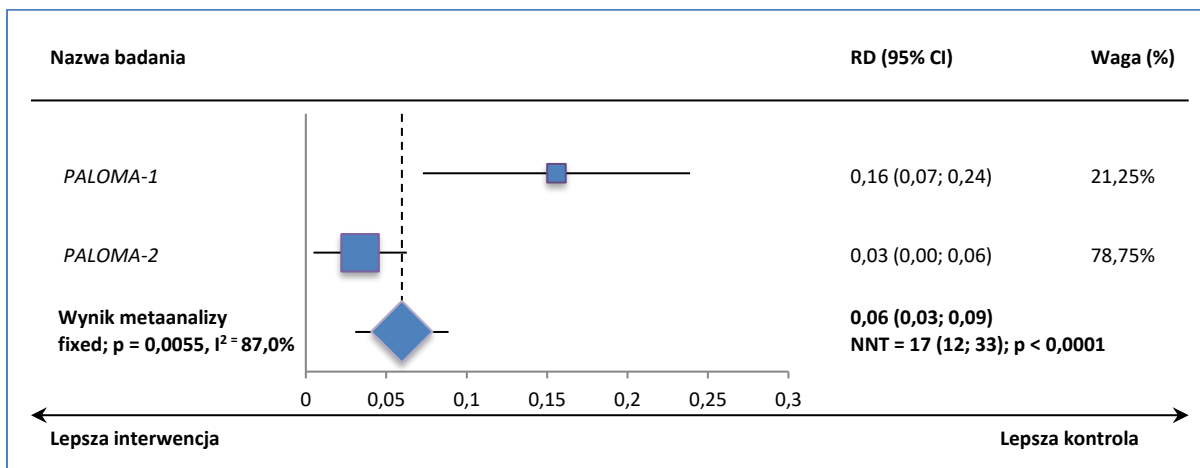


3.1.4. AEs ogółem

Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

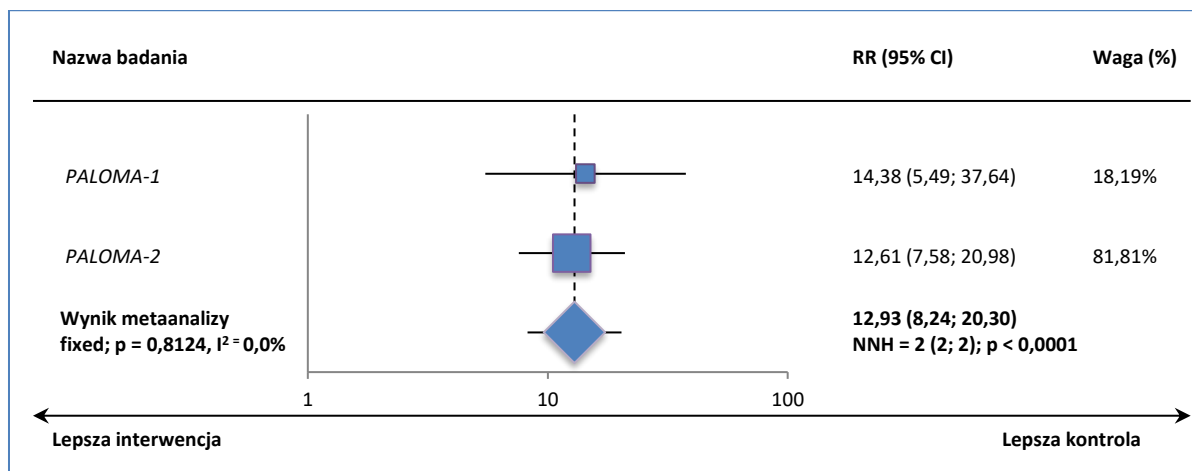


Wykres 37. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

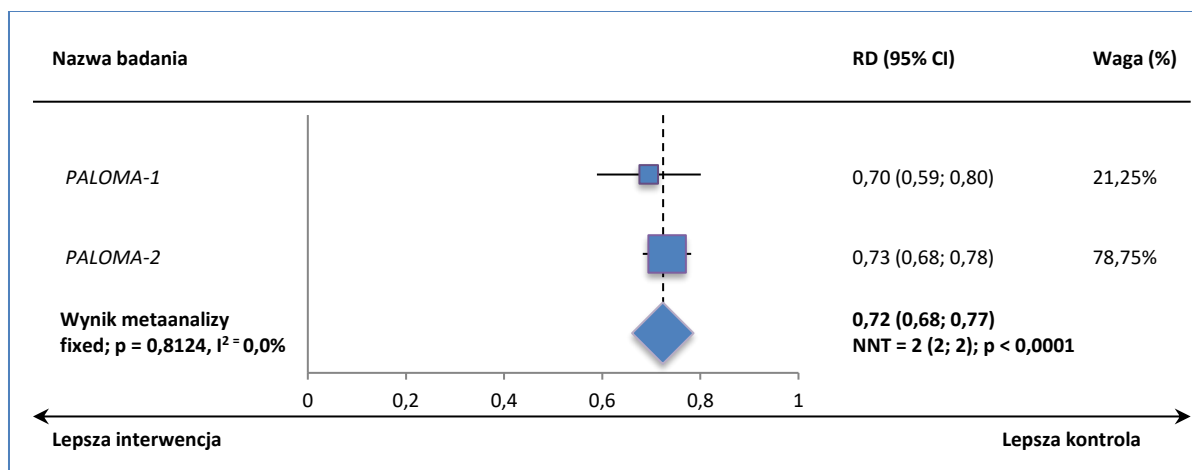


3.1.5. Neutropenia

Wykres 38. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neutropenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

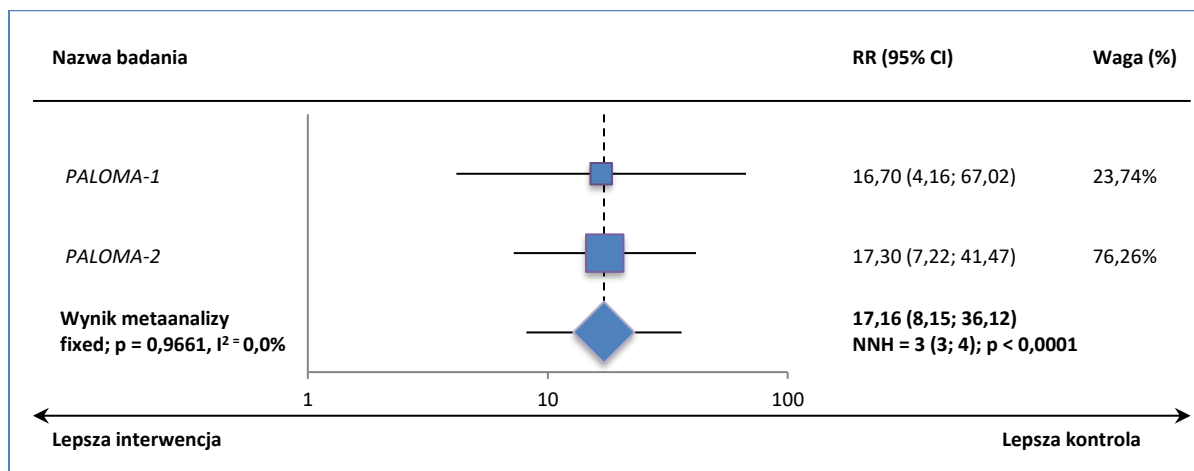


Wykres 39. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia neutropenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

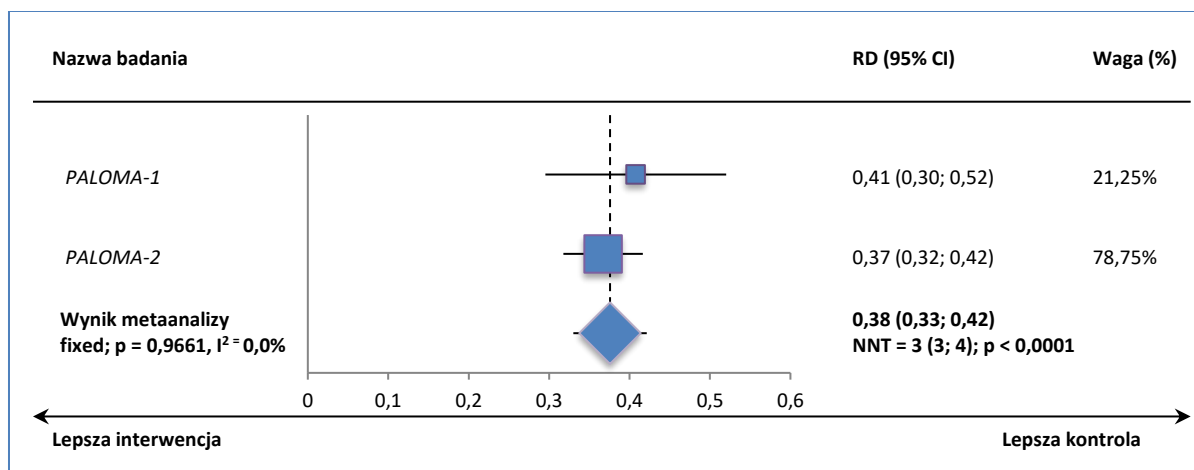


3.1.6. Leukopenia

Wykres 40. Metaanaliza ryzyka wystąpienia leukopenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

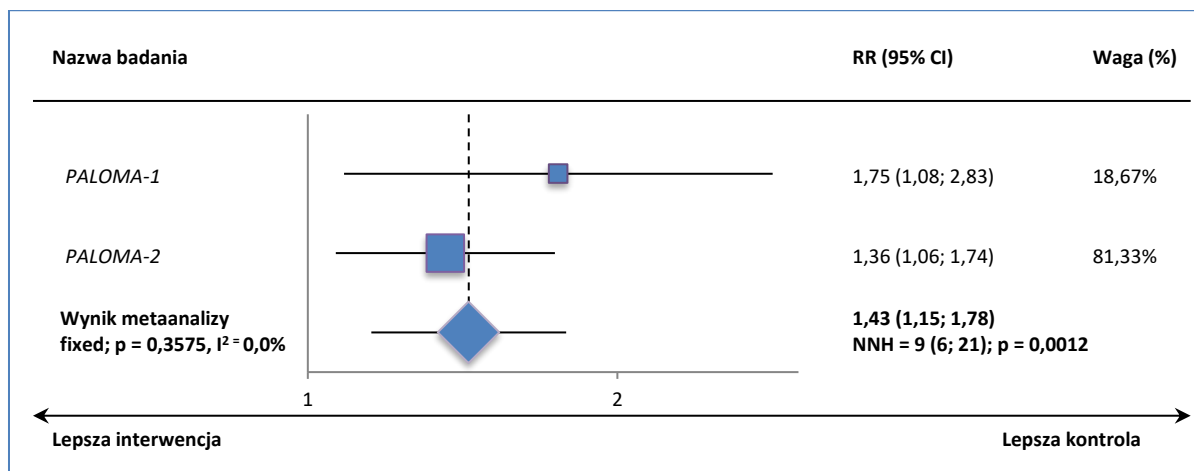


Wykres 41. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia leukopenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

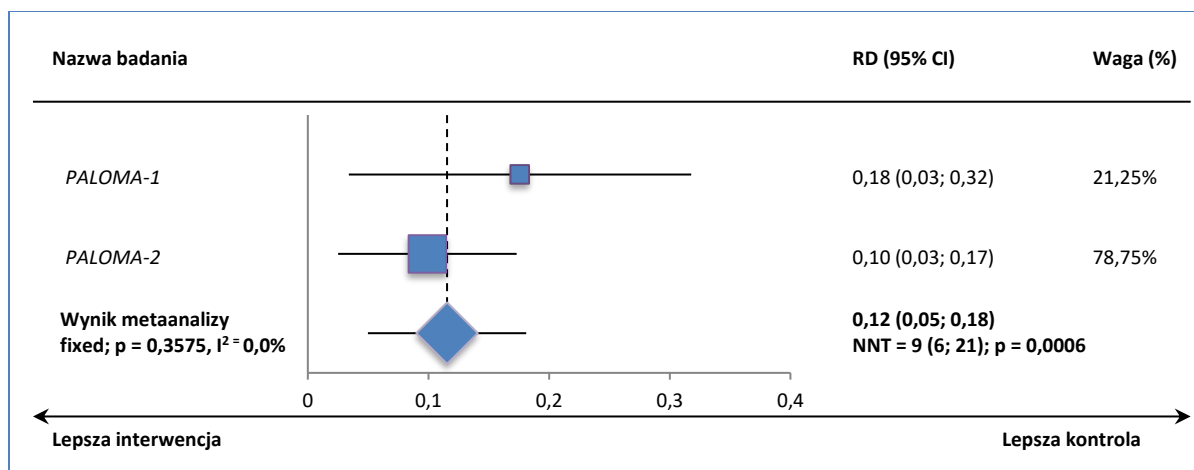


3.1.7. Zmęczenie

Wykres 42. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

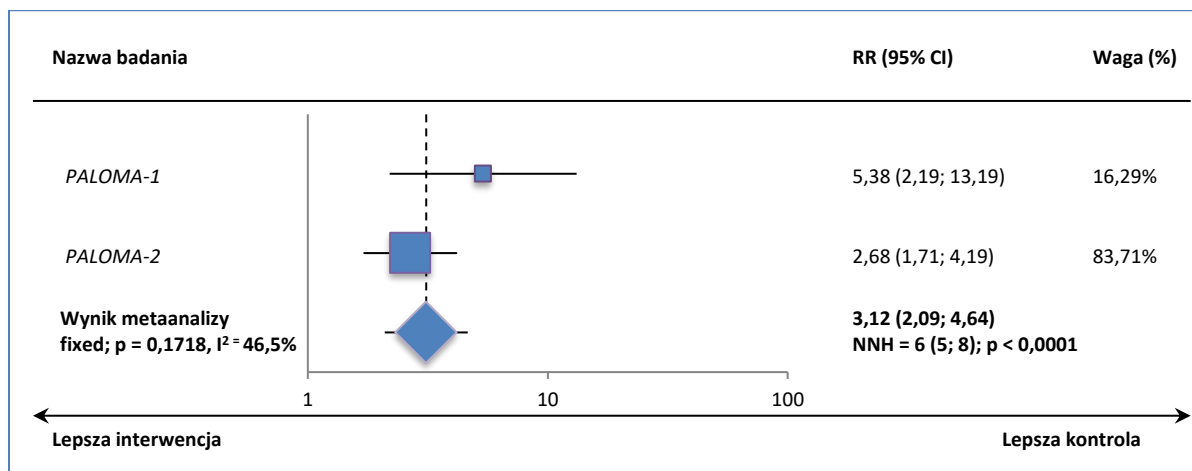


Wykres 43. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmęczenia bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

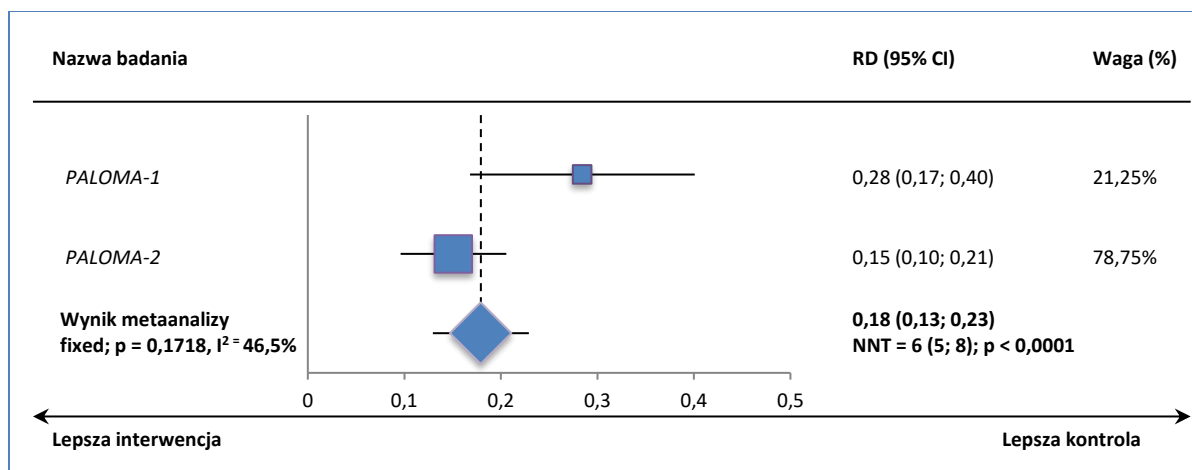


3.1.8. Niedokrwistość

Wykres 44. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niedokrwistości bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

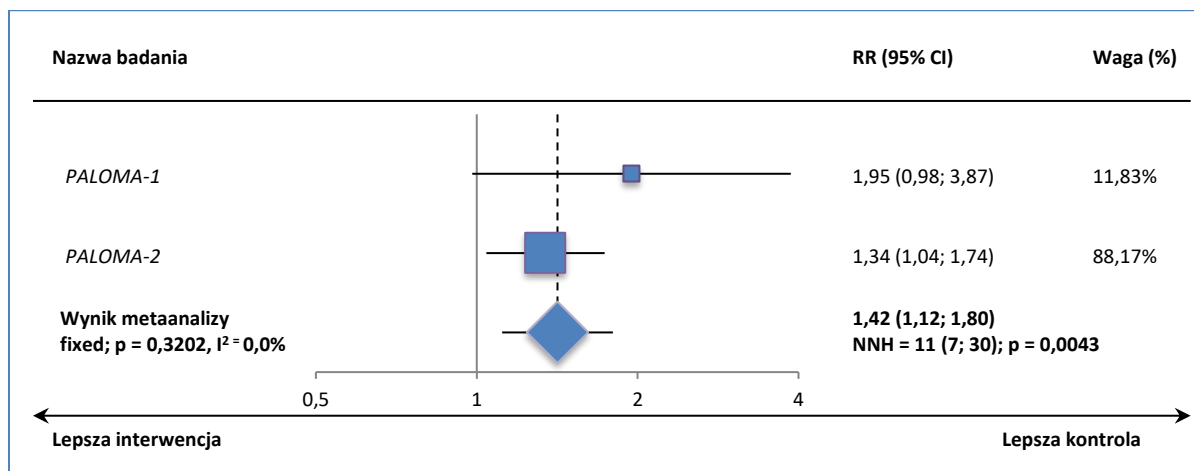


Wykres 45. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia niedokrwistości bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

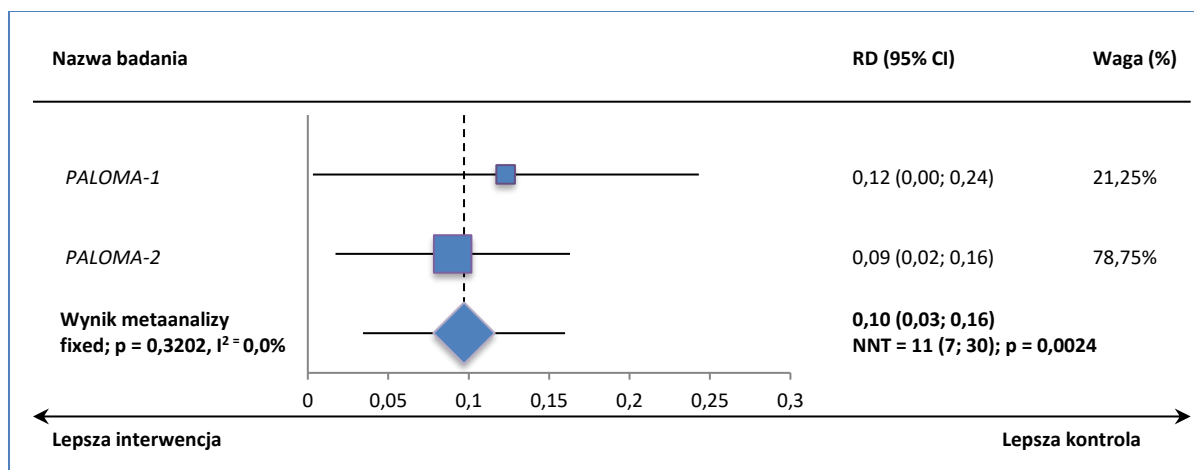


3.1.9. Nudności

Wykres 46. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

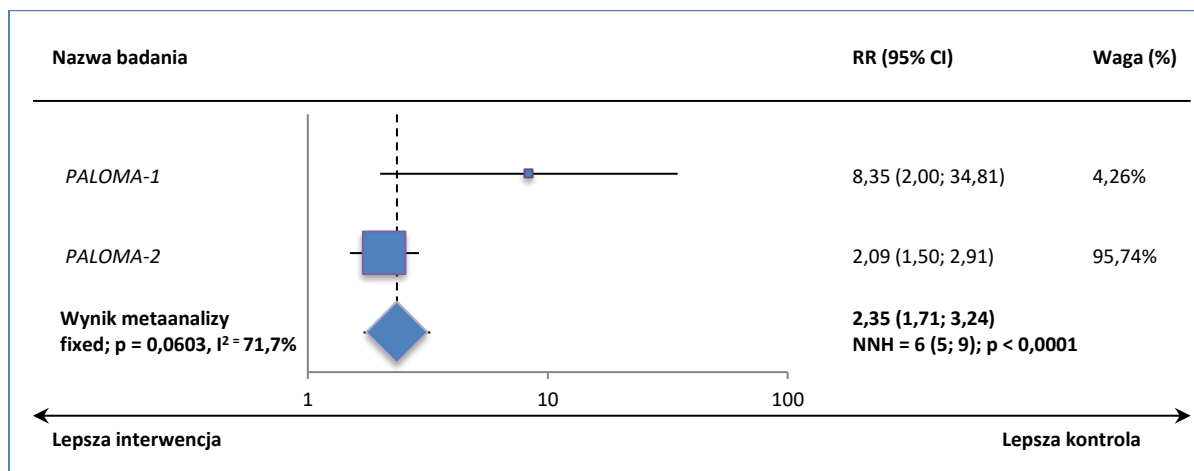


Wykres 47. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

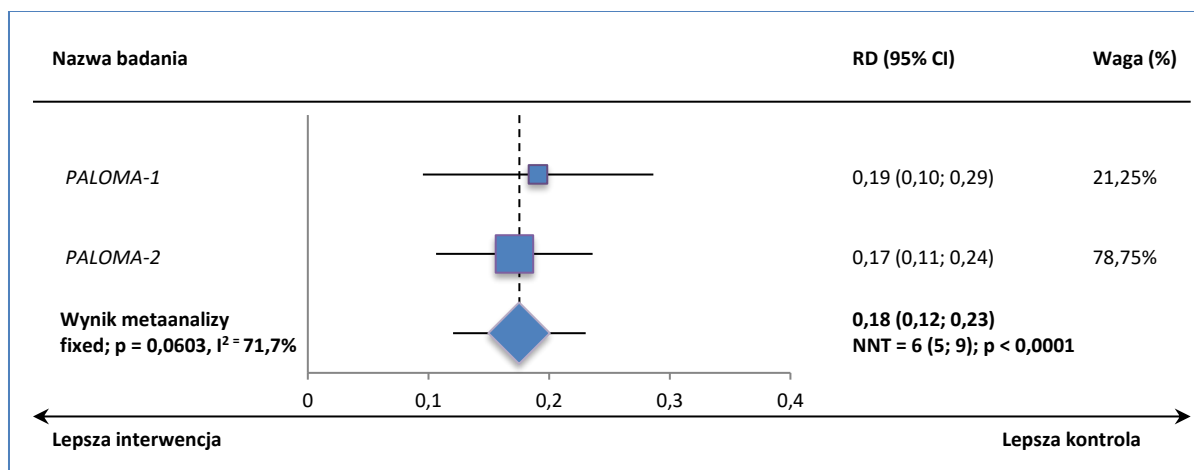


3.1.11. Łysienie

Wykres 50. Metaanaliza ryzyka wystąpienia łysienia bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

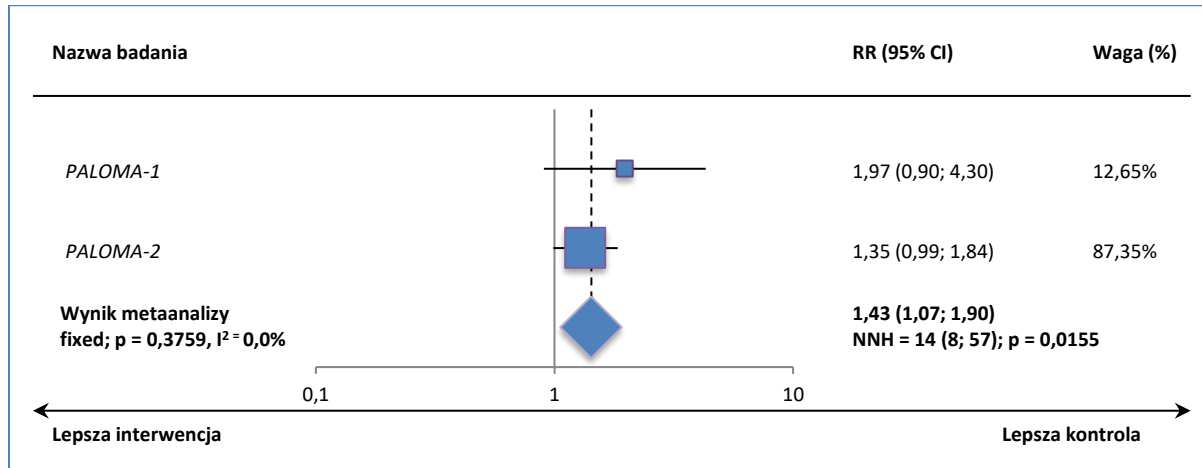


Wykres 51. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia łysienia bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

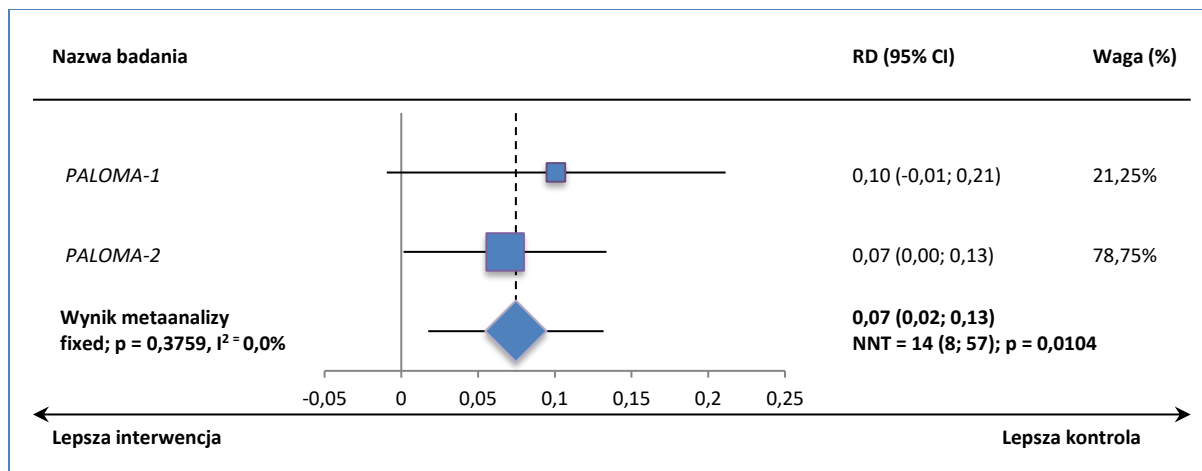


3.1.12. Biegunka

Wykres 52. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

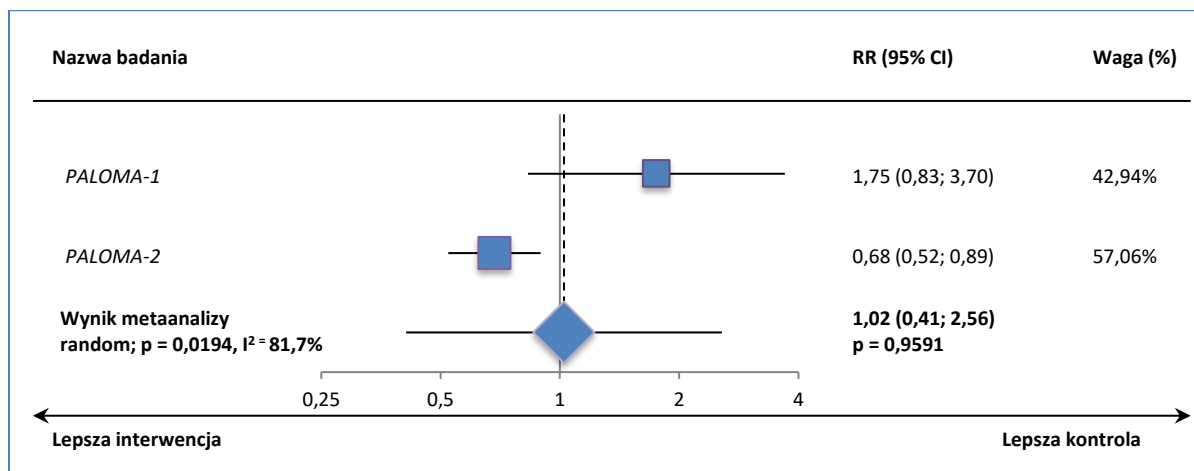


Wykres 53. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia biegunki bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

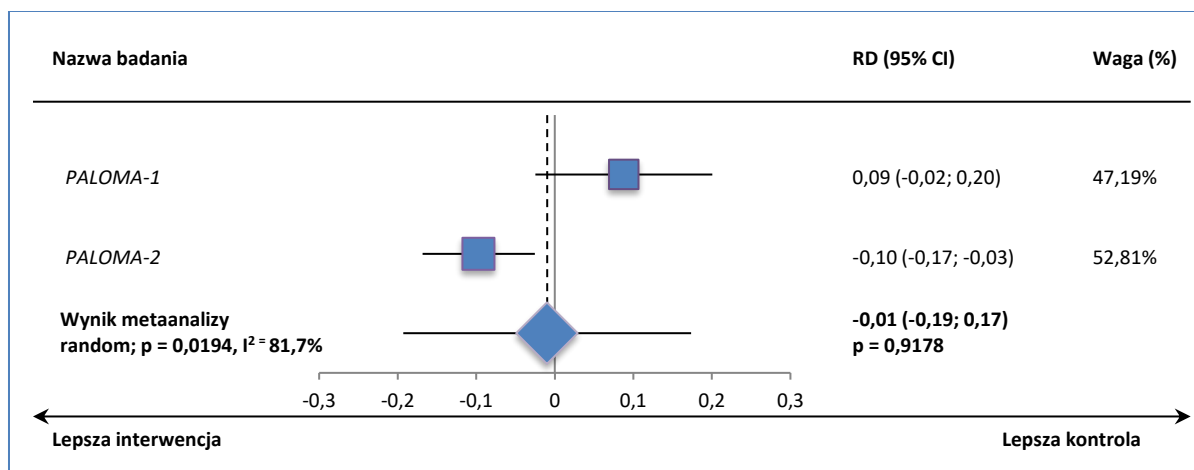


3.1.13. Uderzenia gorąca

Wykres 54. Metaanaliza ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

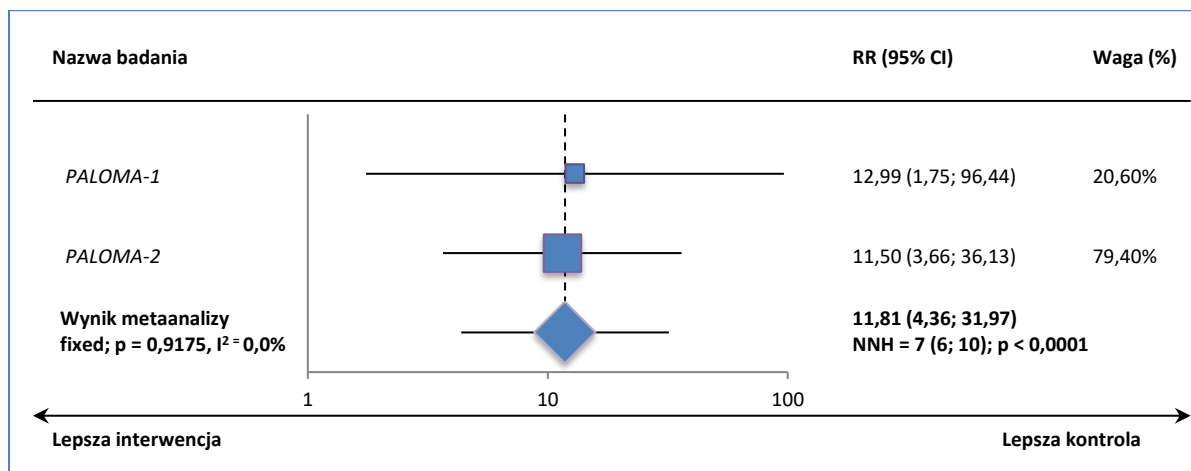


Wykres 55. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

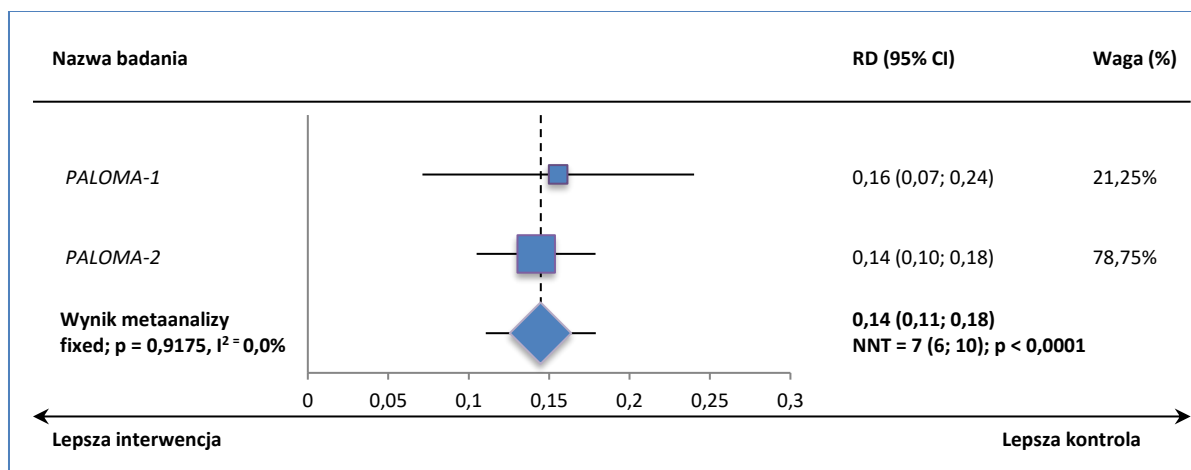


3.1.14. Trombocytopenia

Wykres 56. Metaanaliza ryzyka wystąpienia trombocytopenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

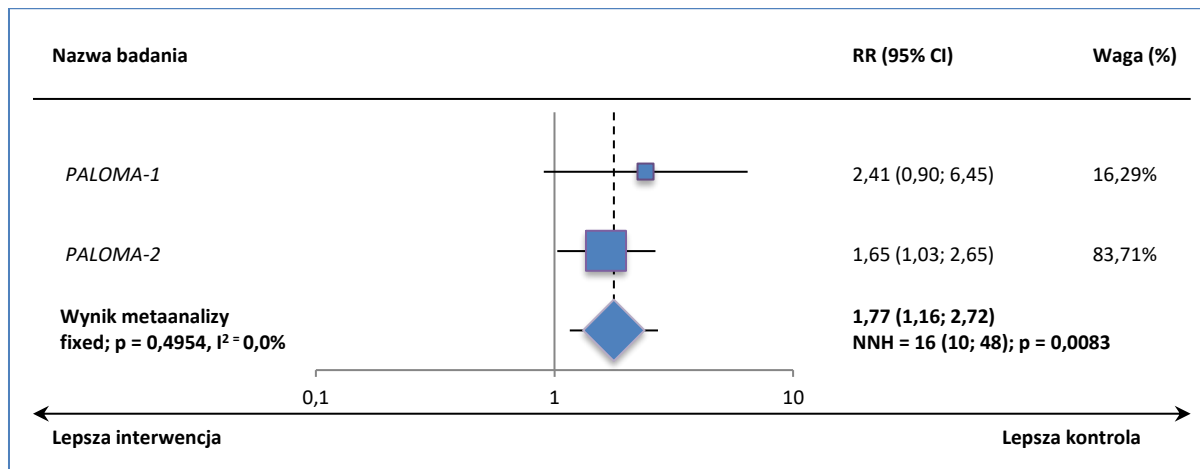


Wykres 57. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia trombocytopenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

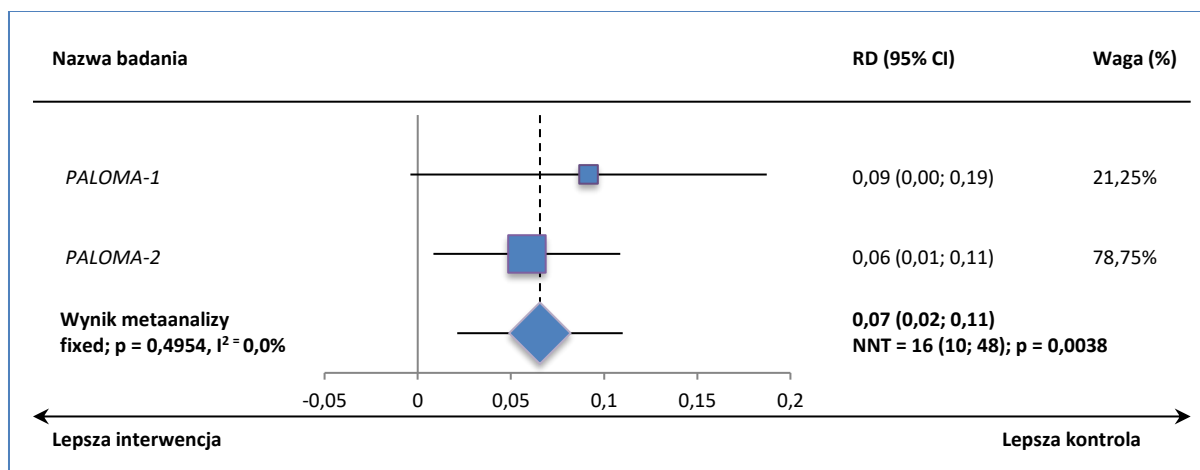


3.1.15. Zmniejszony apetyt

Wykres 58. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

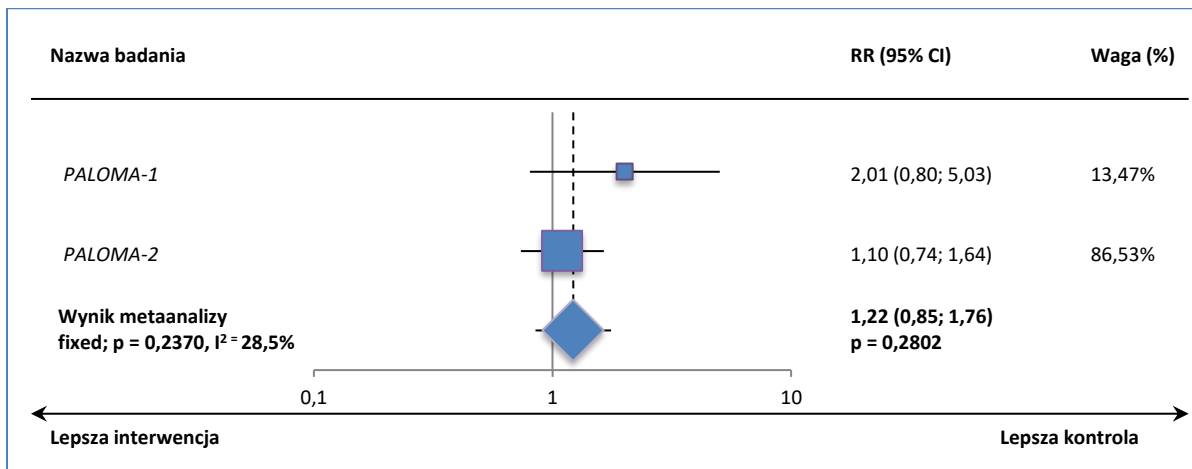


Wykres 59. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

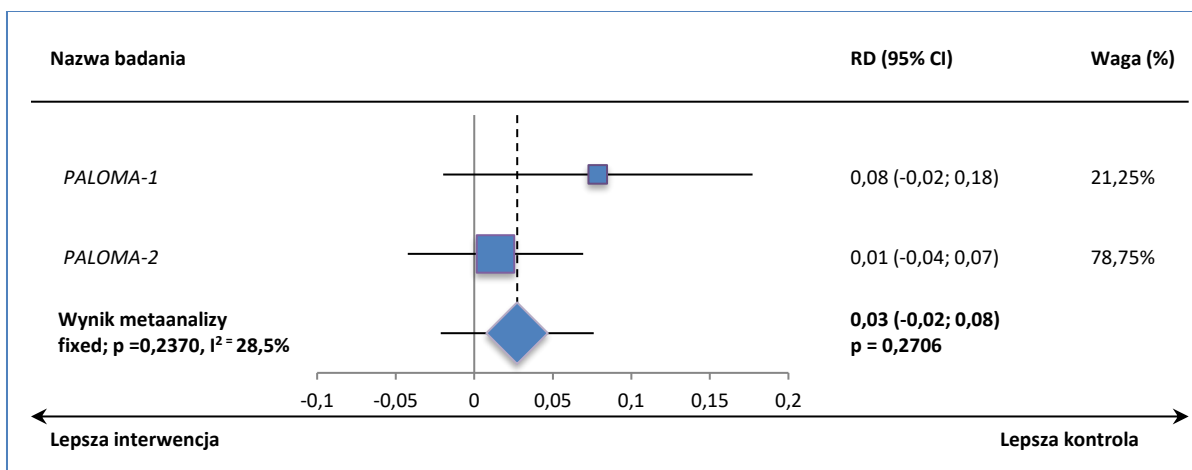


3.1.16. Duszność

Wykres 60. Metaanaliza ryzyka wystąpienia duszności bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

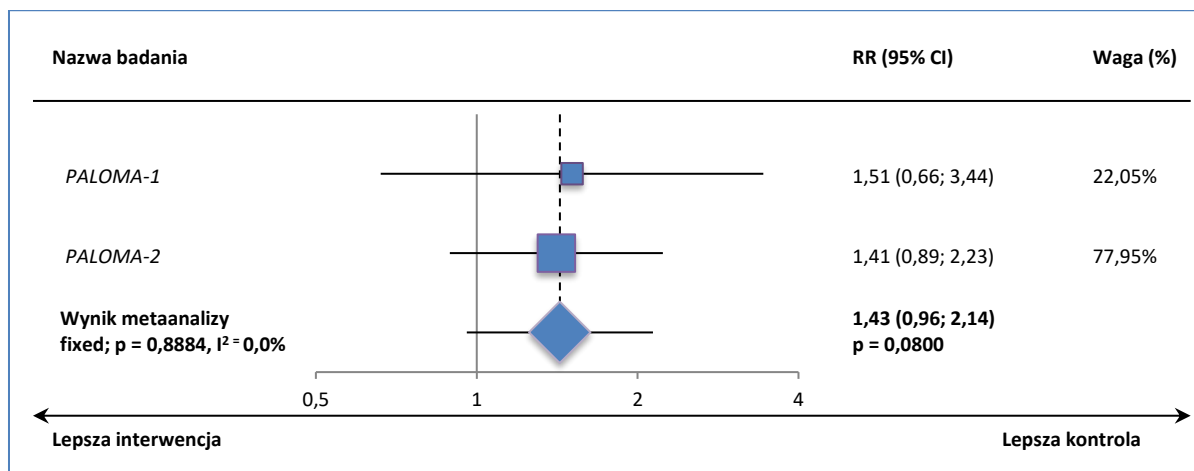


Wykres 61. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia duszności bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

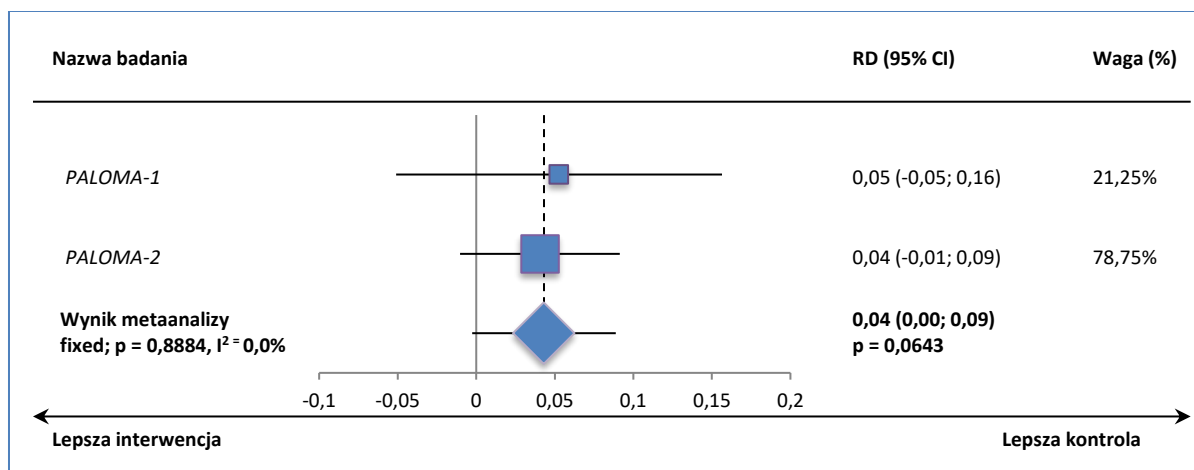


3.1.17. Zapalenie nosa i gardła

Wykres 62. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia nosa i gardła bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

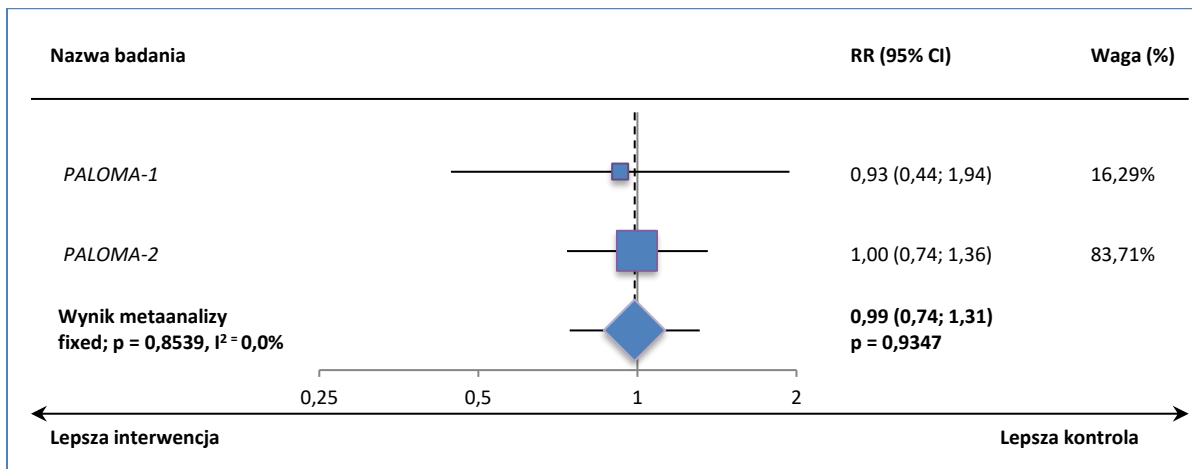


Wykres 63. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia nosa i gardła bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

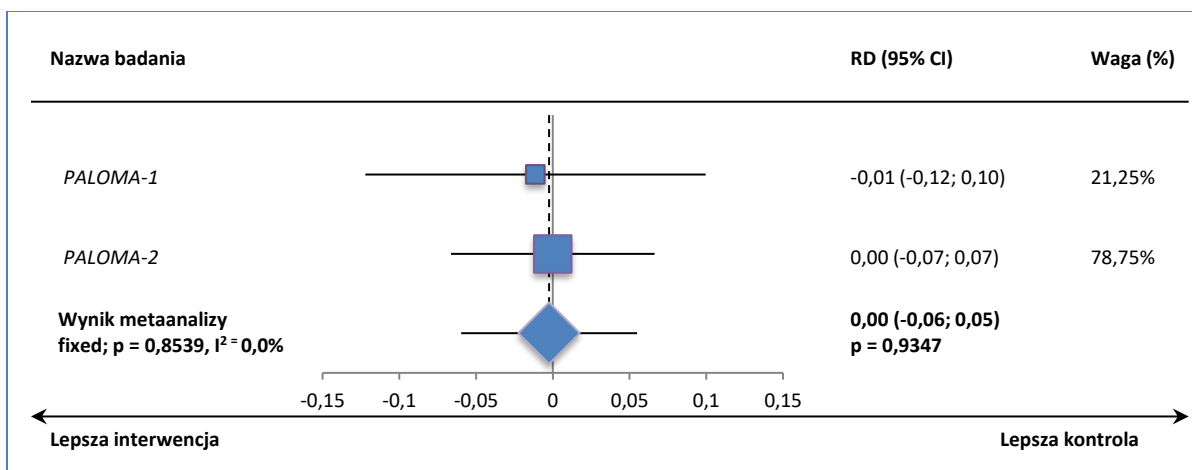


3.1.18. Ból pleców

Wykres 64. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu pleców bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

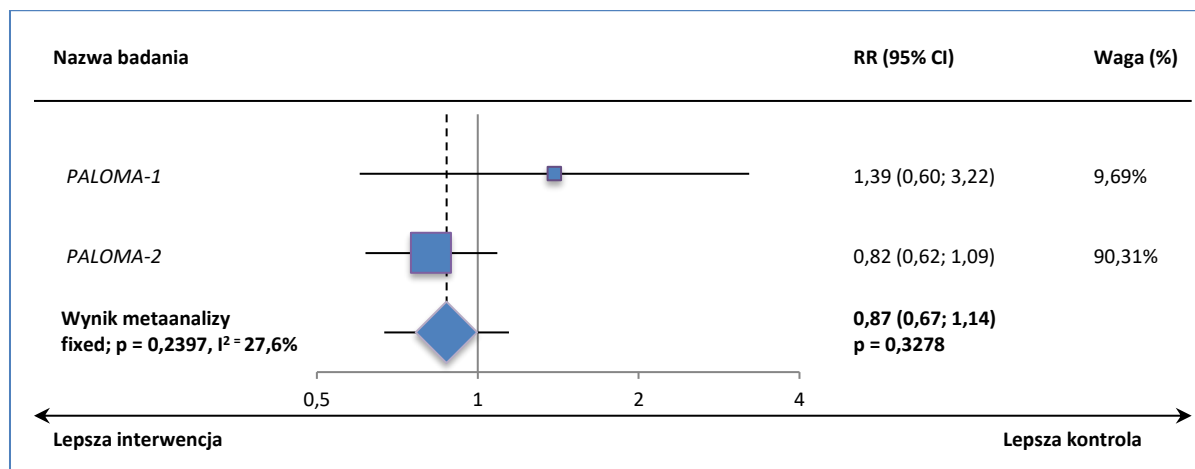


Wykres 65. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu pleców bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

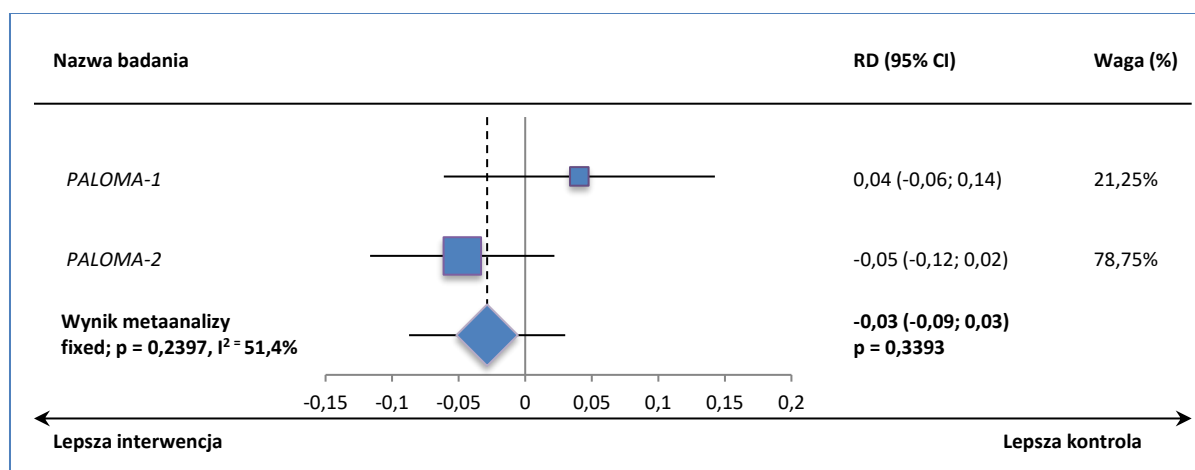


3.1.19. Ból głowy

Wykres 66. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

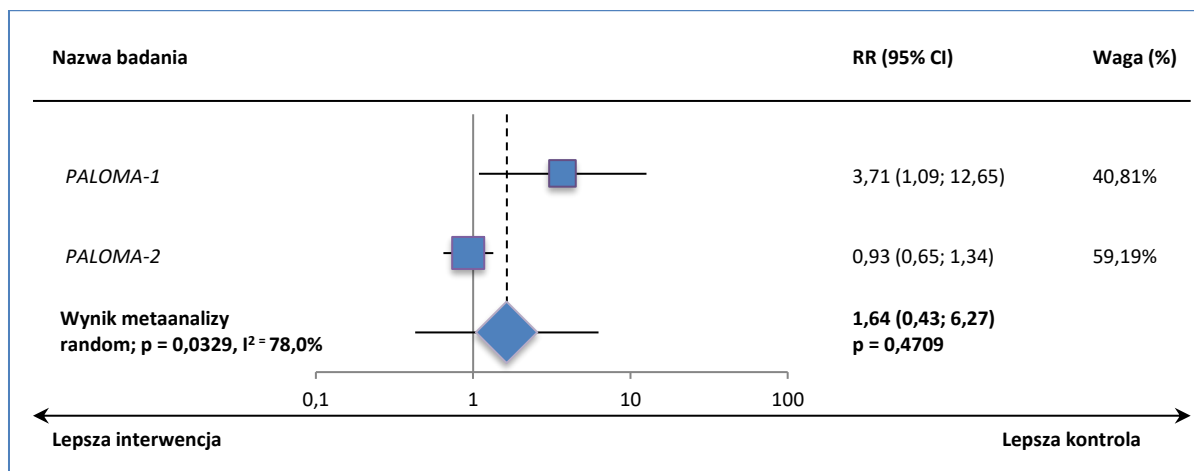


Wykres 67. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu głowy bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

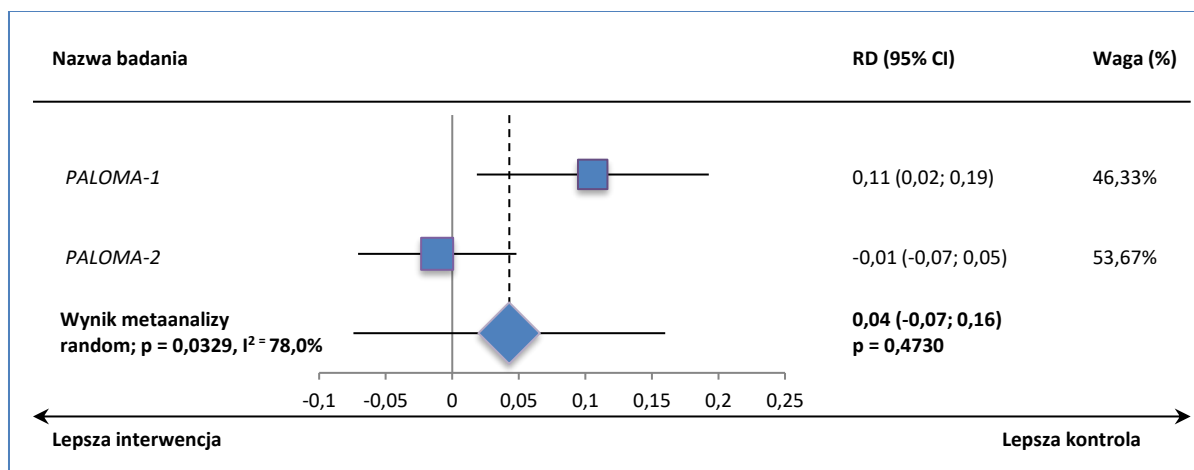


3.1.20. Wymioty

Wykres 68. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

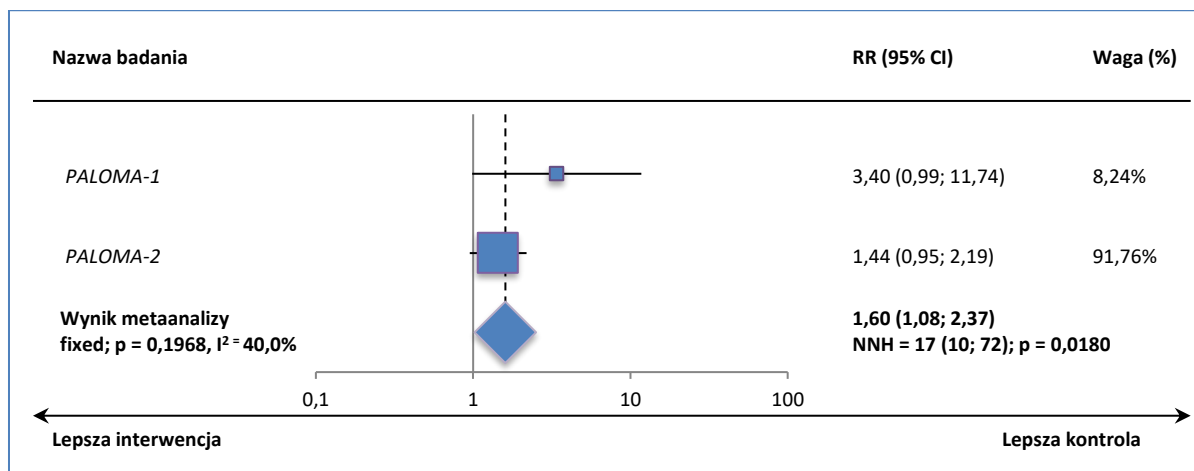


Wykres 69. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia wymiotów bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

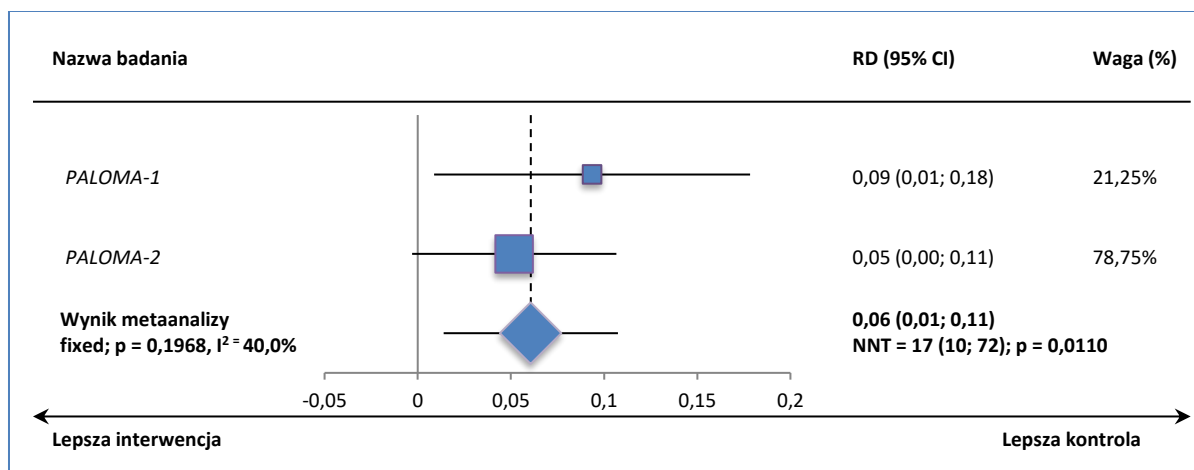


3.1.21. Astenia

Wykres 70. Metaanaliza ryzyka wystąpienia astenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

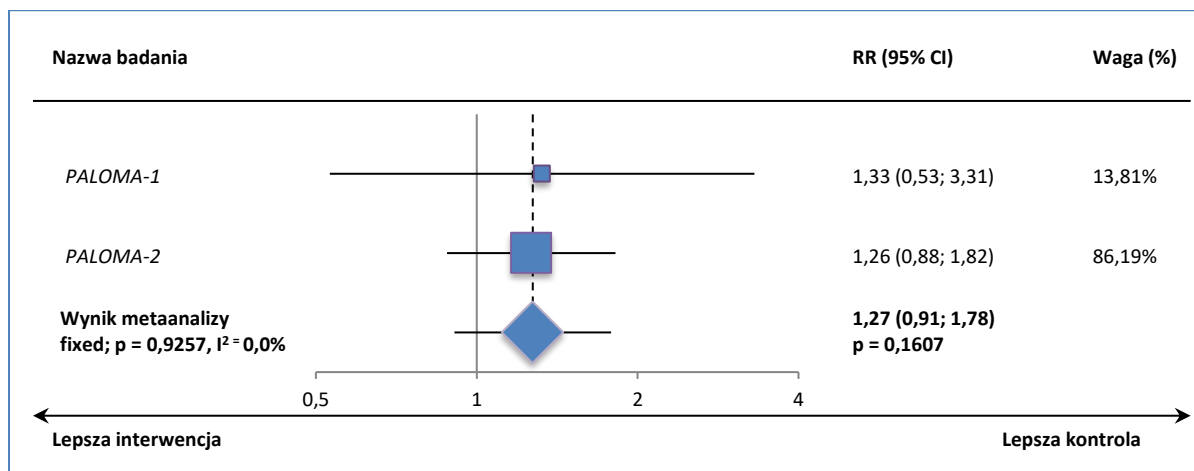


Wykres 71. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia astenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

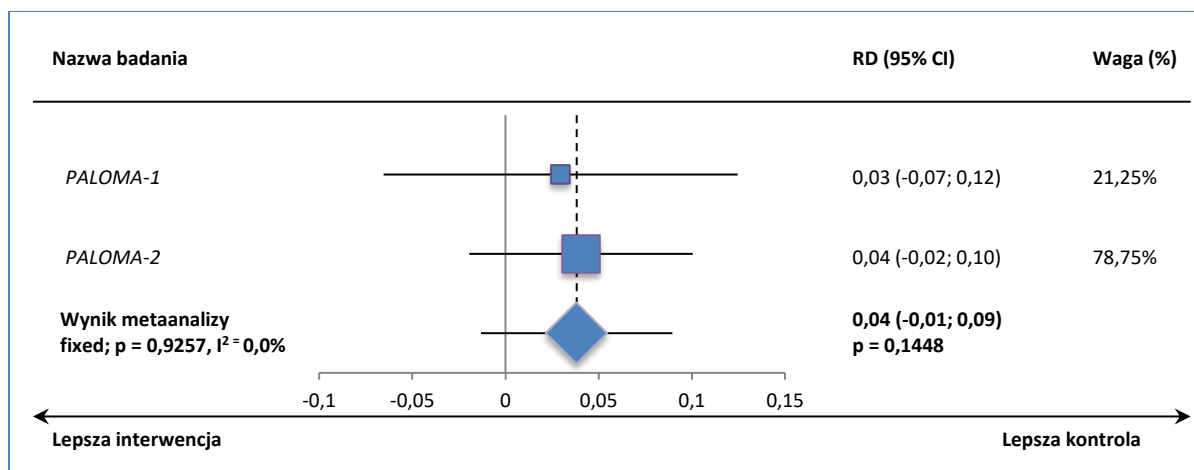


3.1.22. Zaparcia

Wykres 72. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparć bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

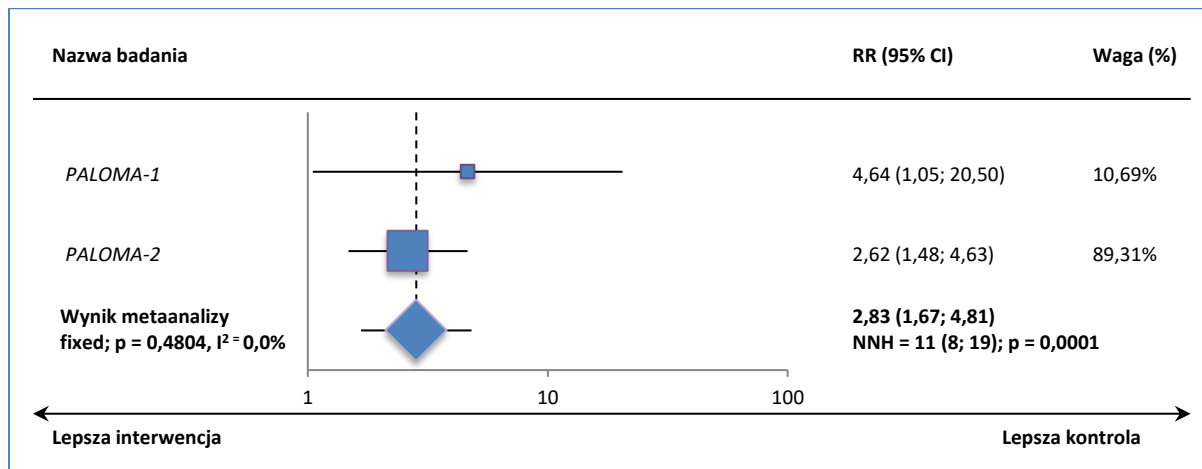


Wykres 73. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zaparć bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

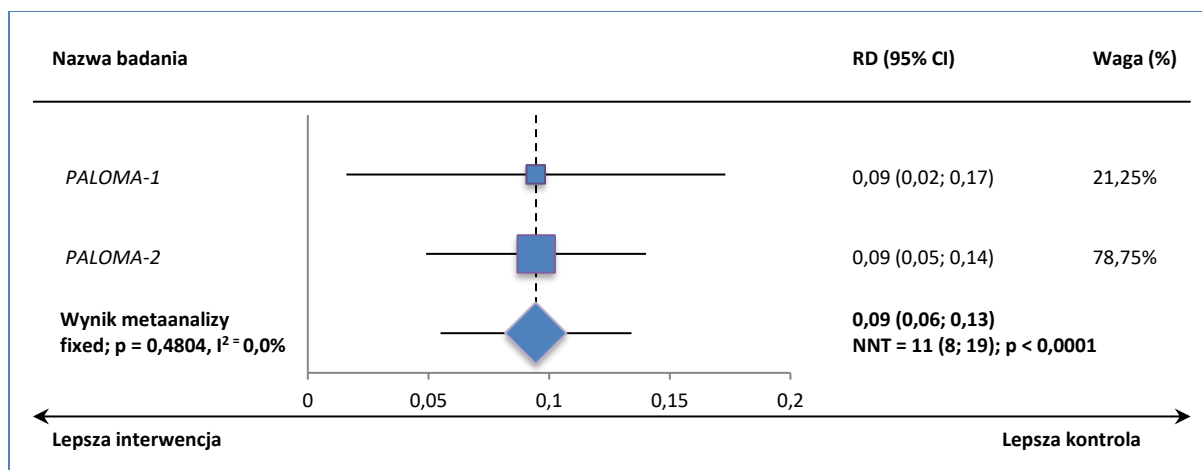


3.1.24. Zapalenie jamy ustnej

Wykres 76. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

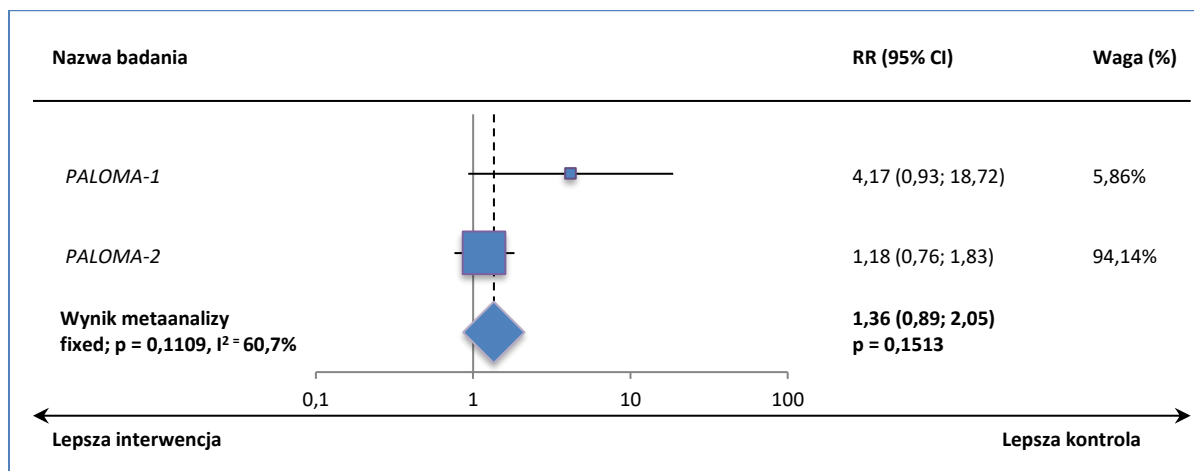


Wykres 77. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

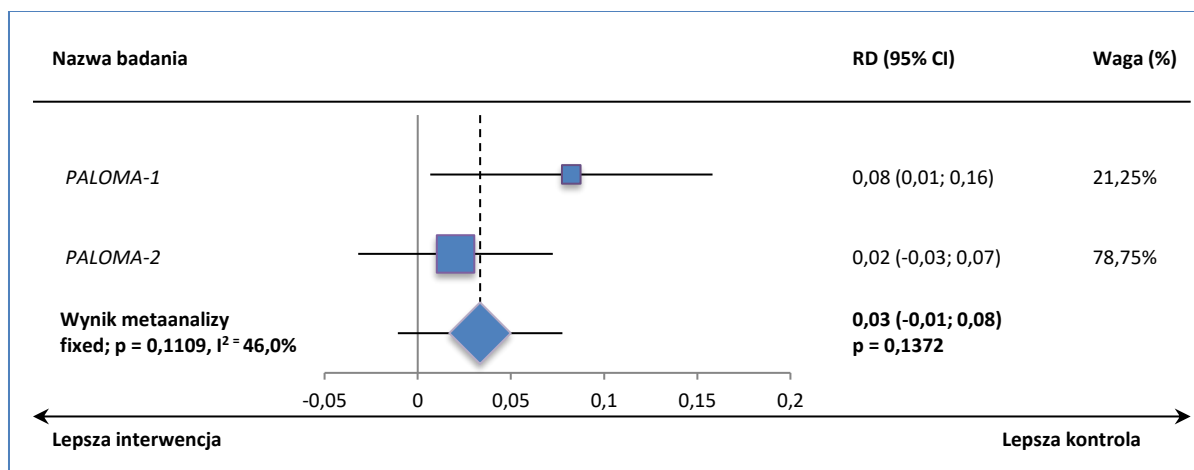


3.1.25. Zakażenia górnych dróg oddechowych

Wykres 78. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

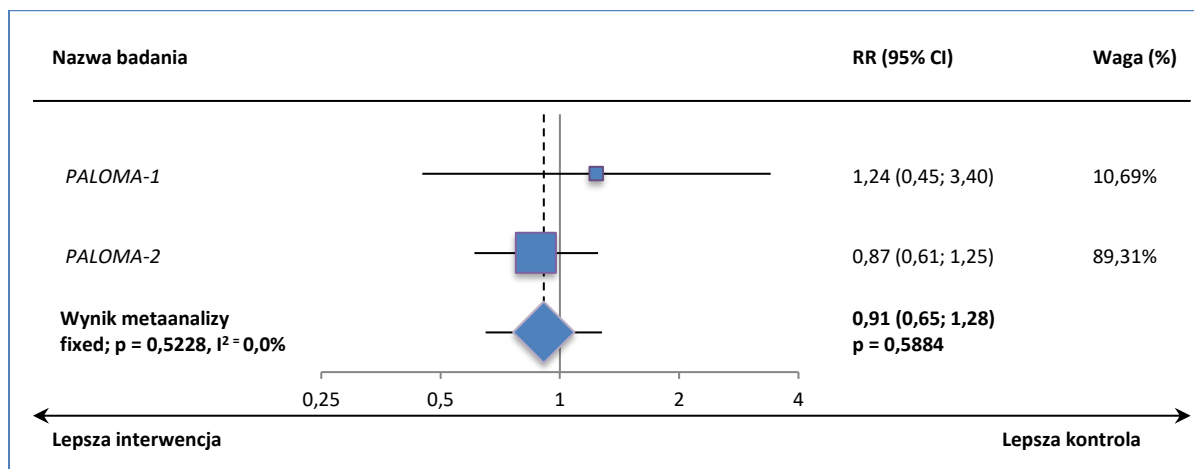


Wykres 79. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

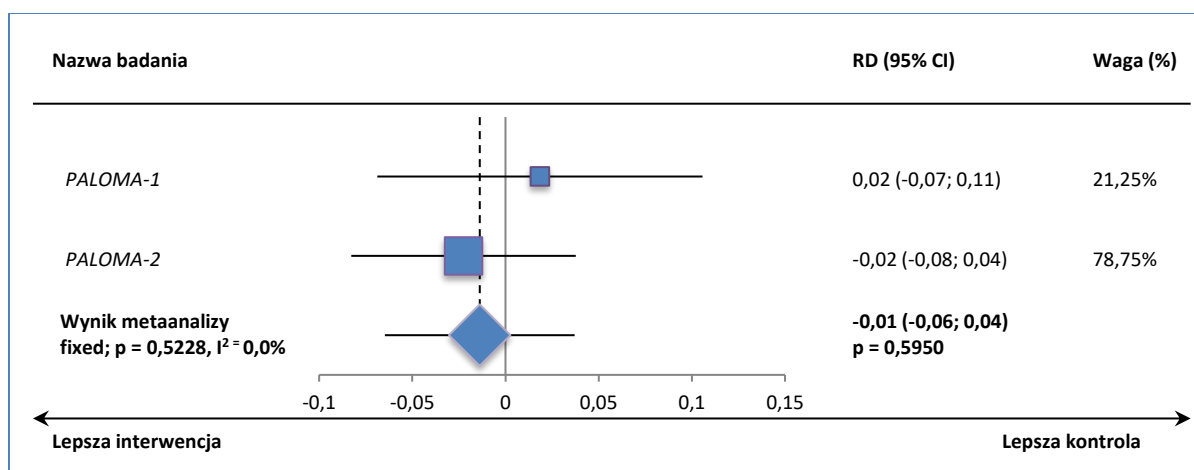


3.1.27. Ból w kończynach

Wykres 82. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w kończynach bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

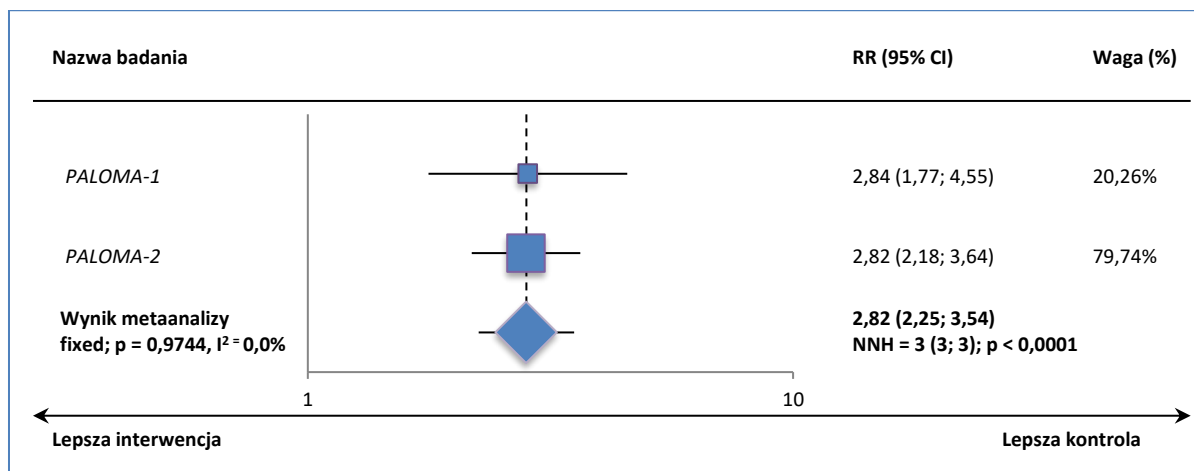


Wykres 83. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu w kończynach bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

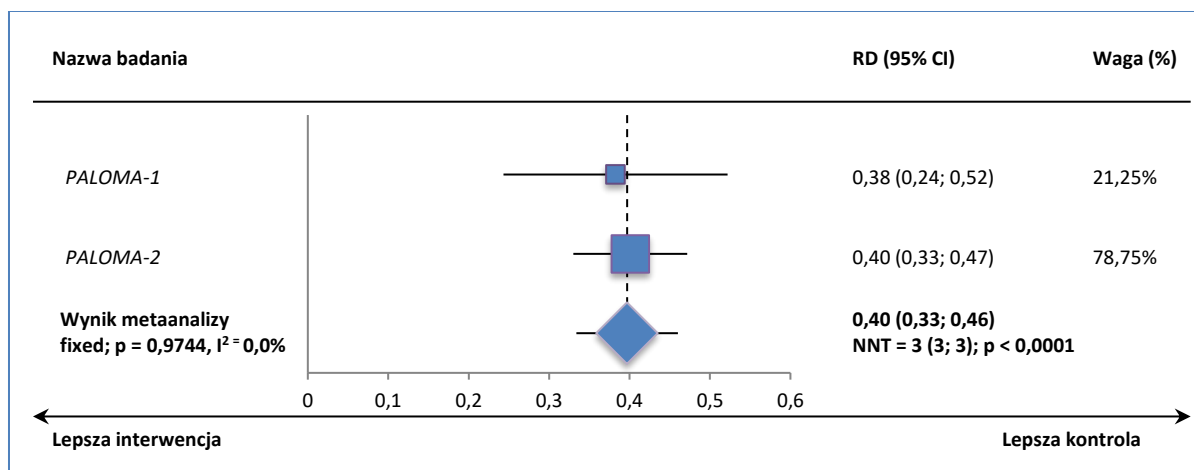


3.1.28. AEs 3. stopnia ogółem

Wykres 84. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

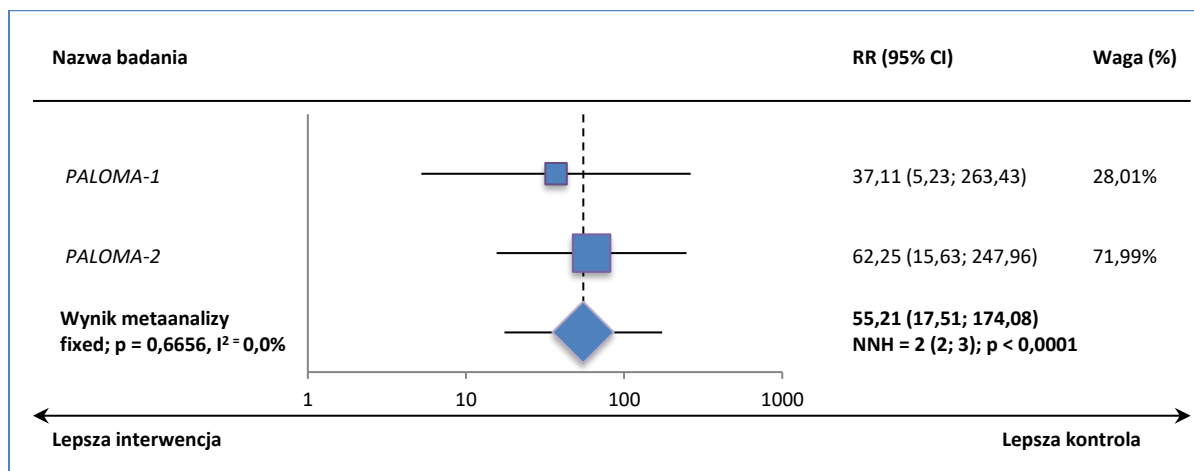


Wykres 85. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

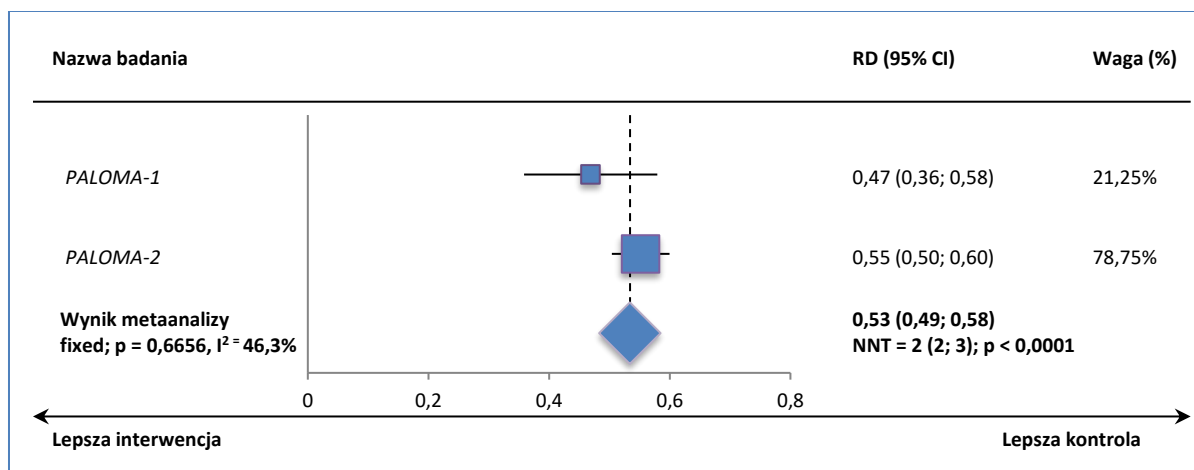


3.1.29. Neutropenia 3. stopnia

Wykres 86. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neutropenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

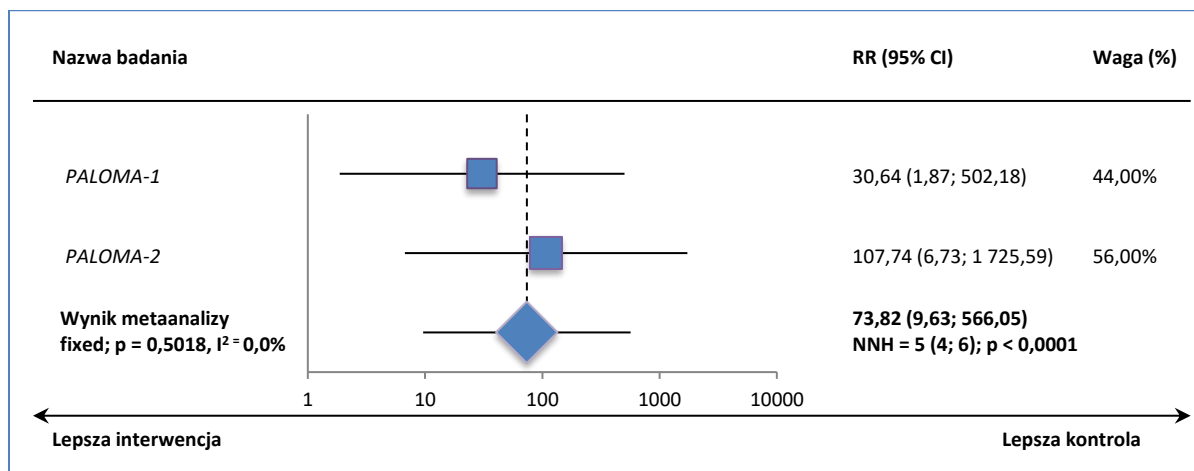


Wykres 87. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia neutropenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

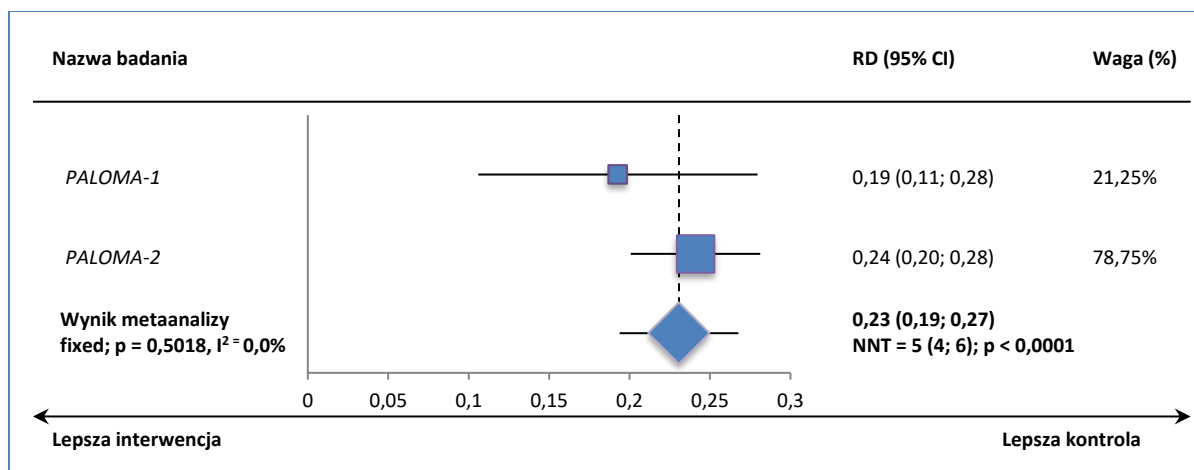


3.1.30. Leukopenia 3. stopnia

Wykres 88. Metaanaliza ryzyka wystąpienia leukopenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

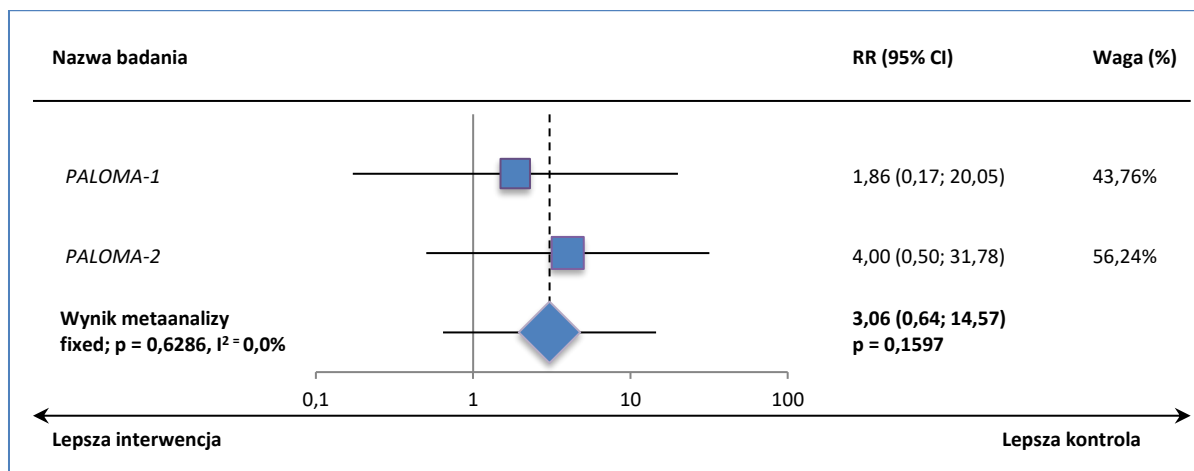


Wykres 89. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia leukopenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

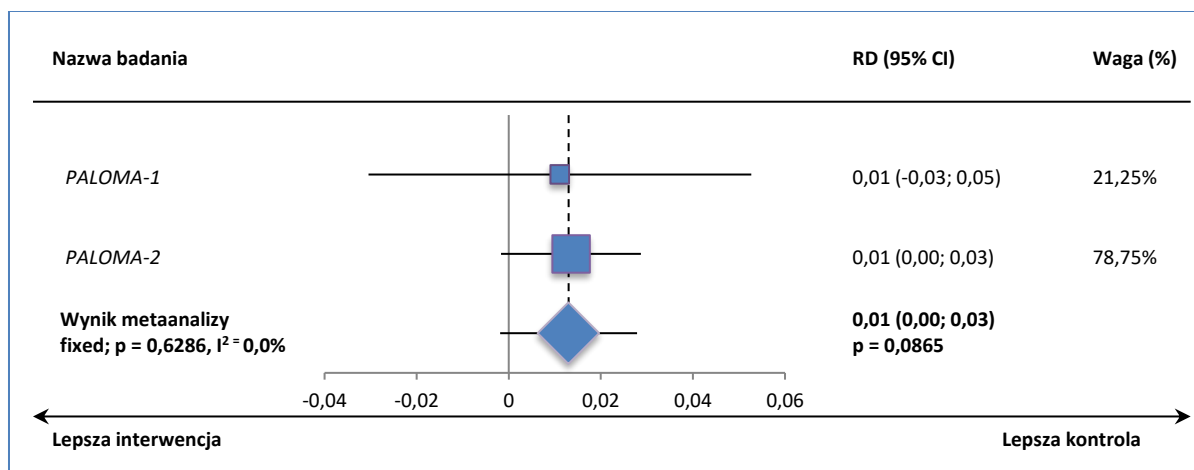


3.1.31. Zmęczenie 3. stopnia

Wykres 90. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

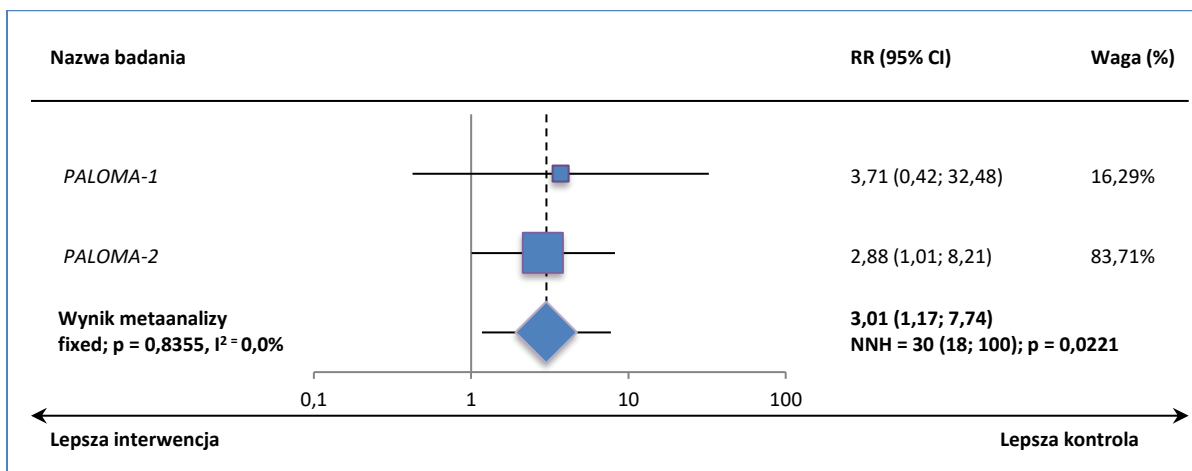


Wykres 91. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmęczenia 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

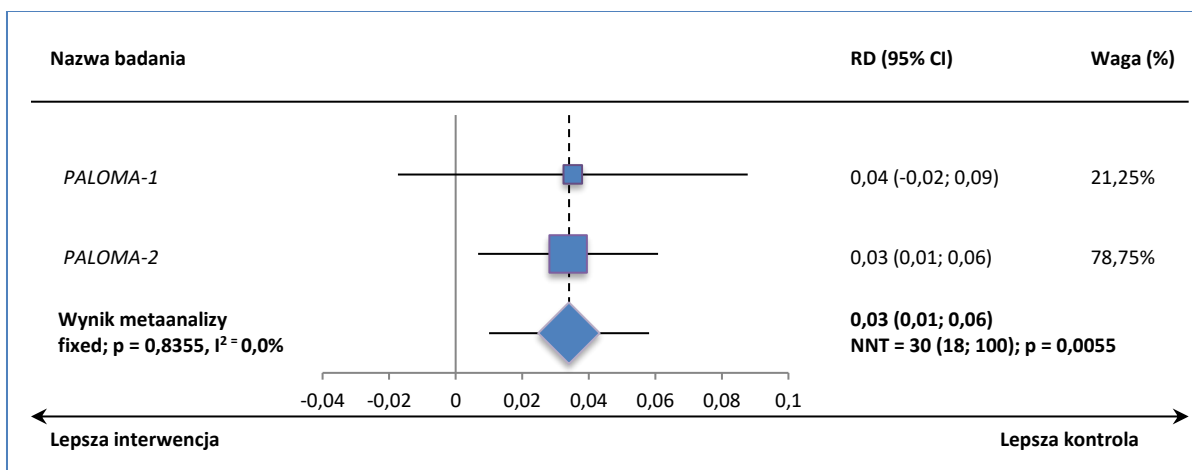


3.1.32. Niedokrwistość 3. stopnia

Wykres 92. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niedokrwistości 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

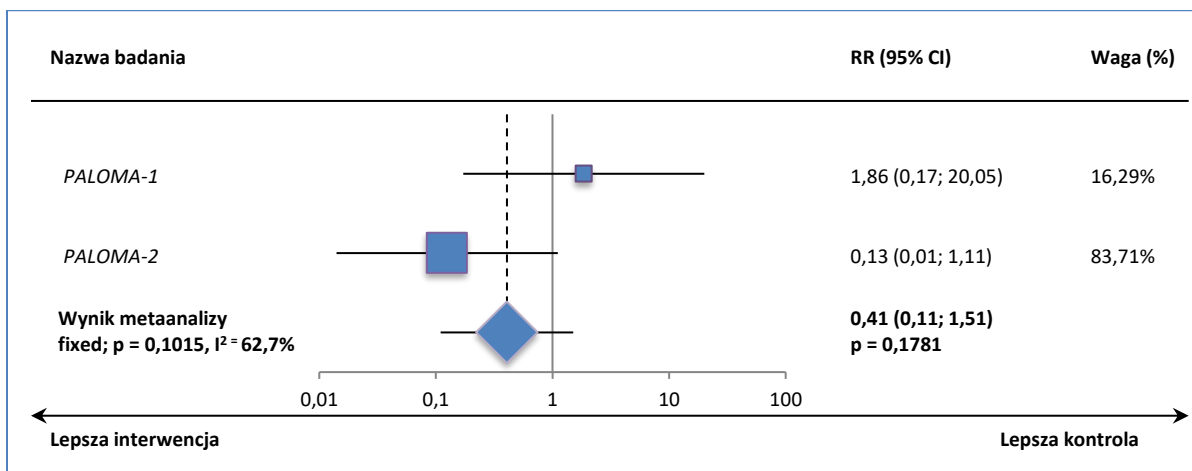


Wykres 93. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia niedokrwistości 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

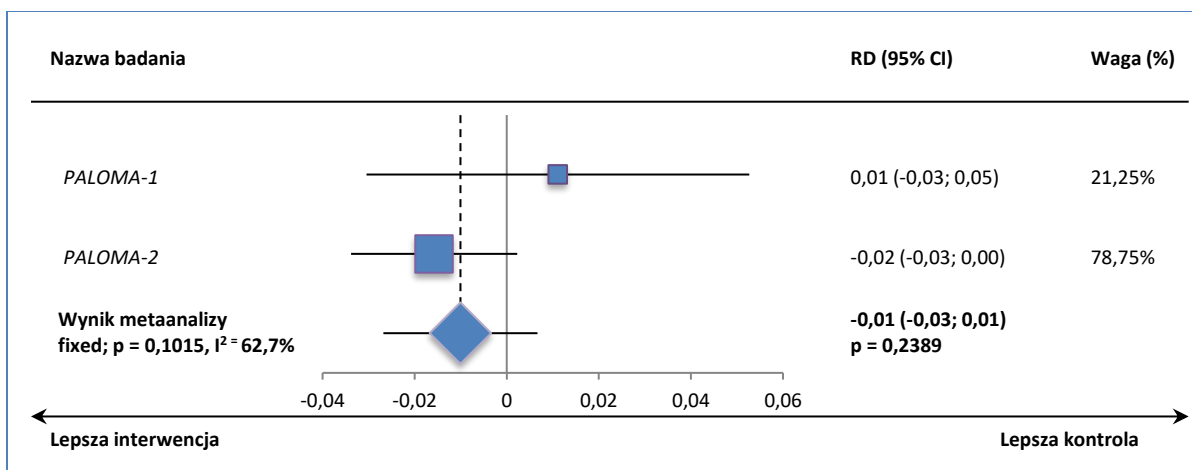


3.1.33. Nudności 3. stopnia

Wykres 94. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

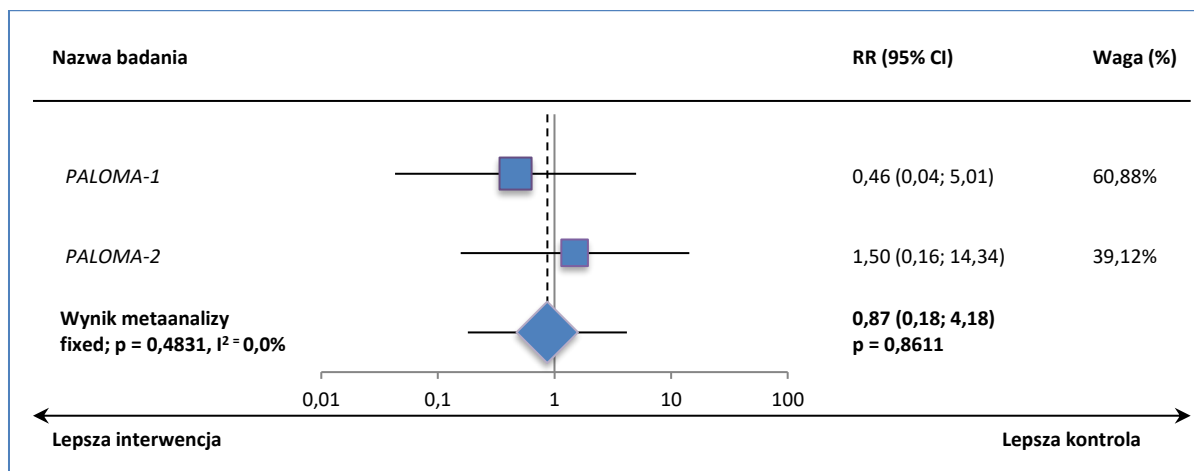


Wykres 95. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

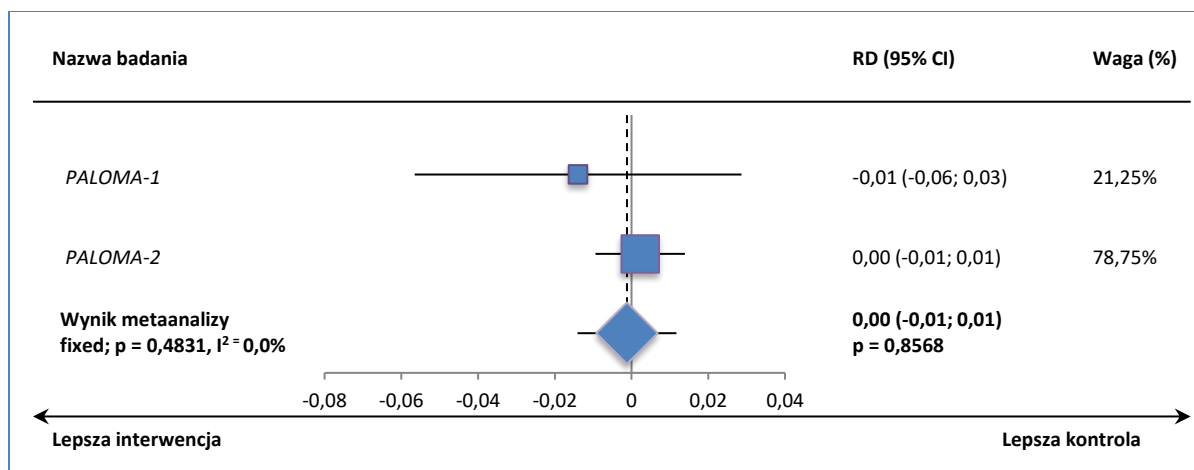


3.1.34. Ból stawów 3. stopnia

Wykres 96. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

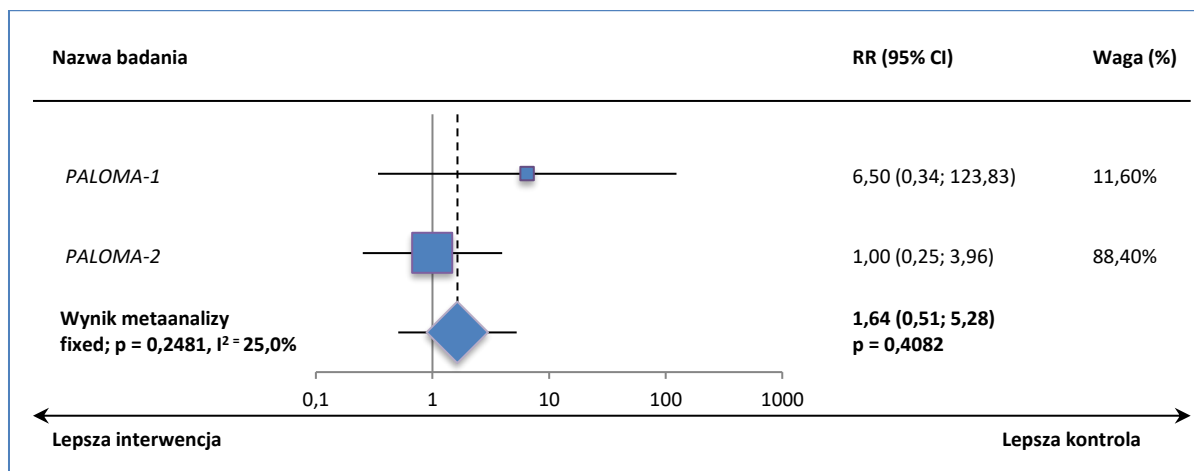


Wykres 97. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu stawów 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

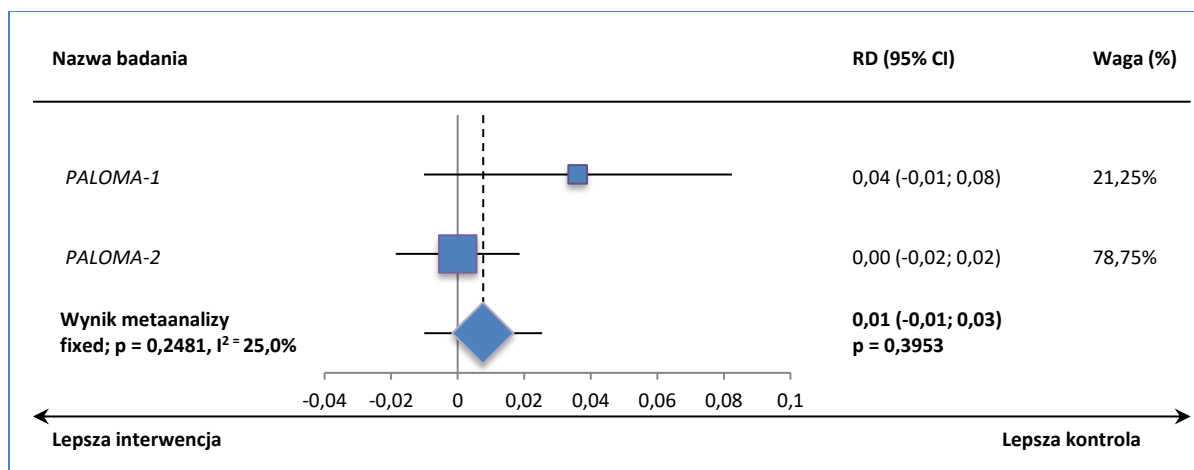


3.1.35. Biegunka 3. stopnia

Wykres 98. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

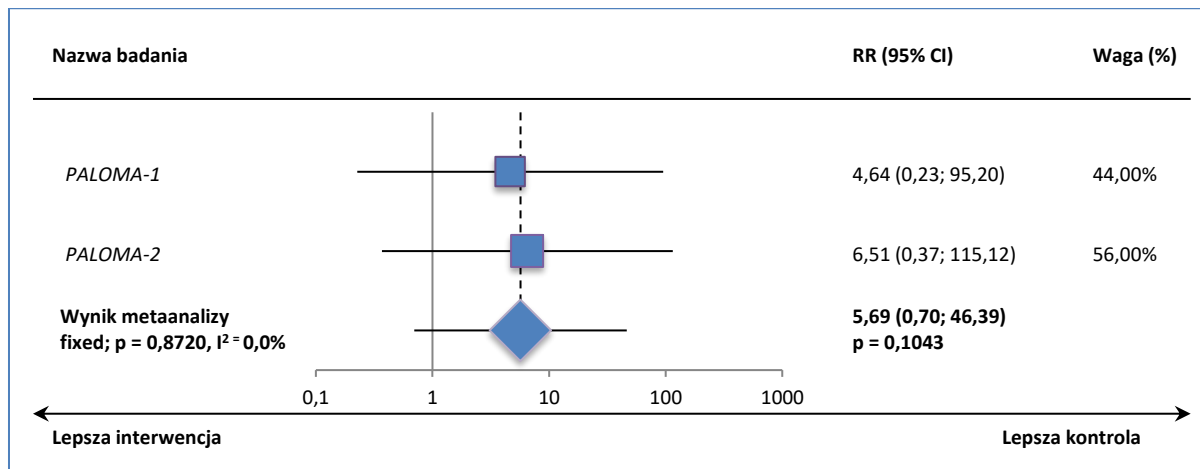


Wykres 99. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia biegunki 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

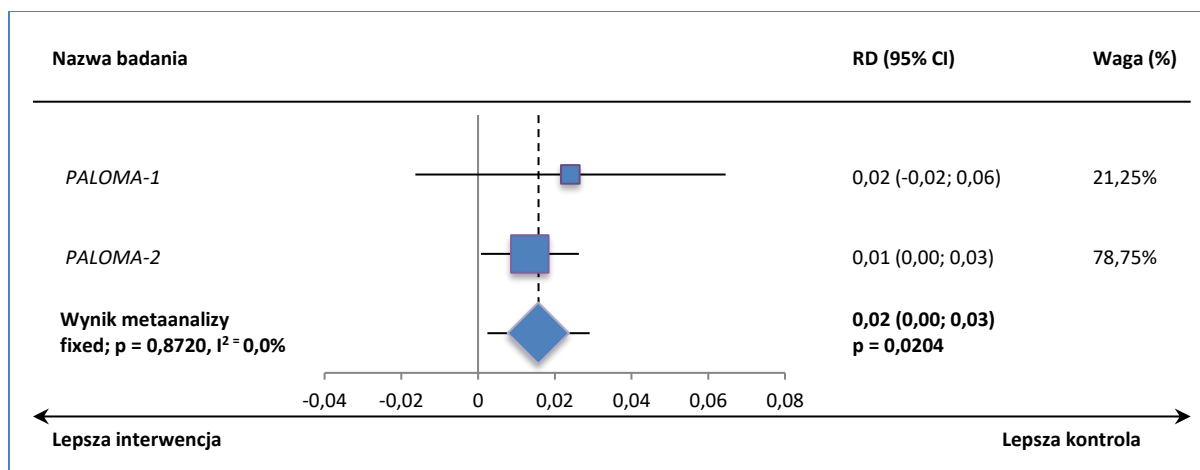


3.1.36. Trombocytopenia 3. stopnia

Wykres 100. Metaanaliza ryzyka wystąpienia trombocytopenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

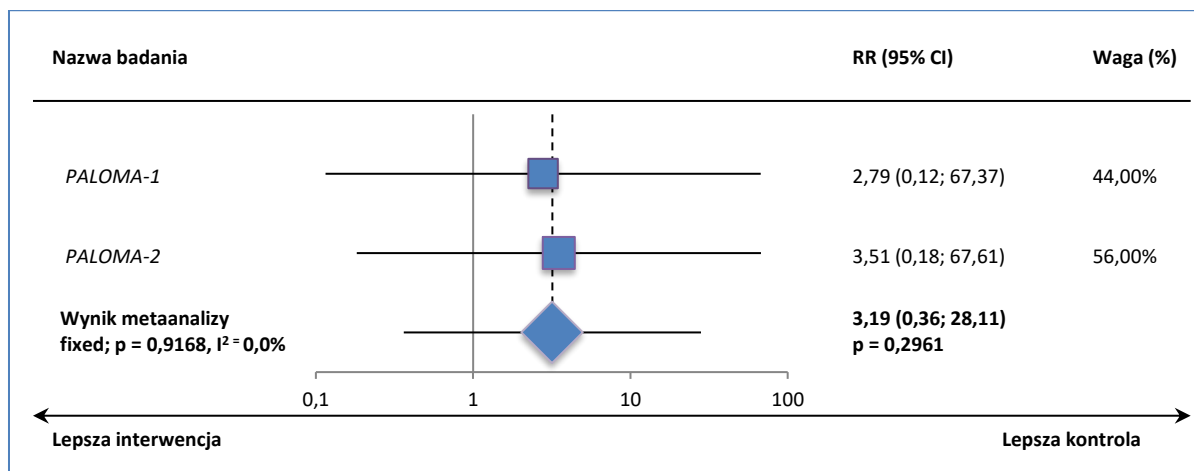


Wykres 101. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia trombocytopenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

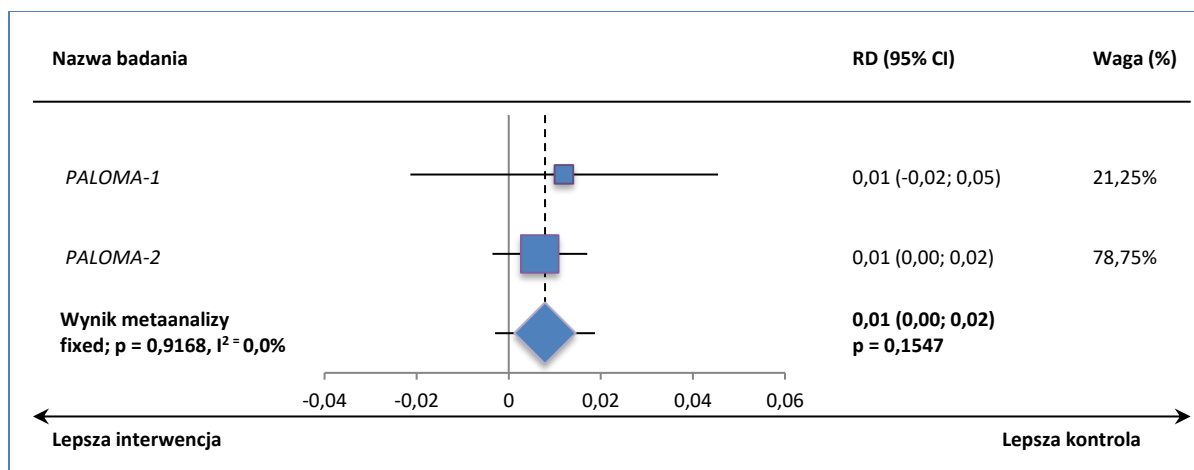


3.1.37. Zmniejszony apetyt 3. stopnia

Wykres 102. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

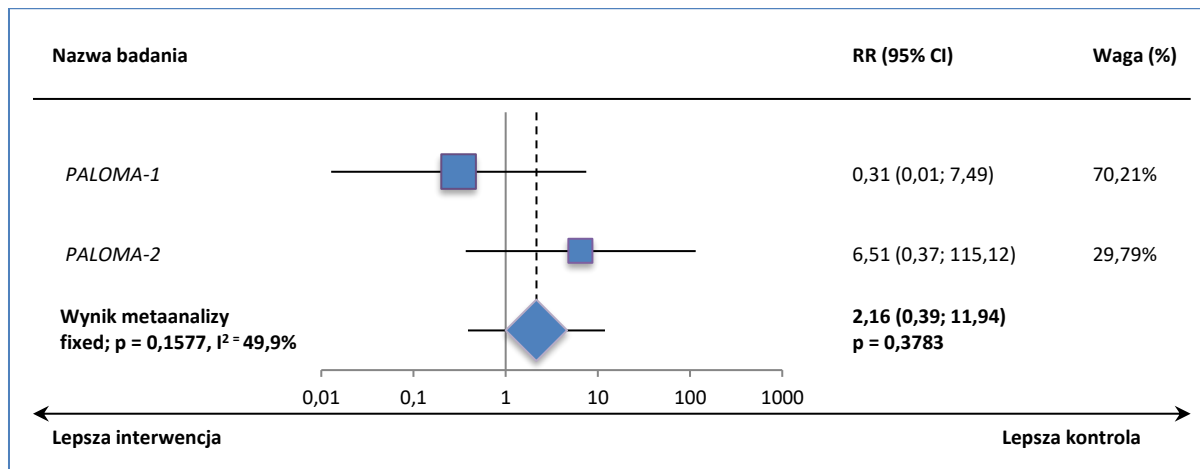


Wykres 103. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

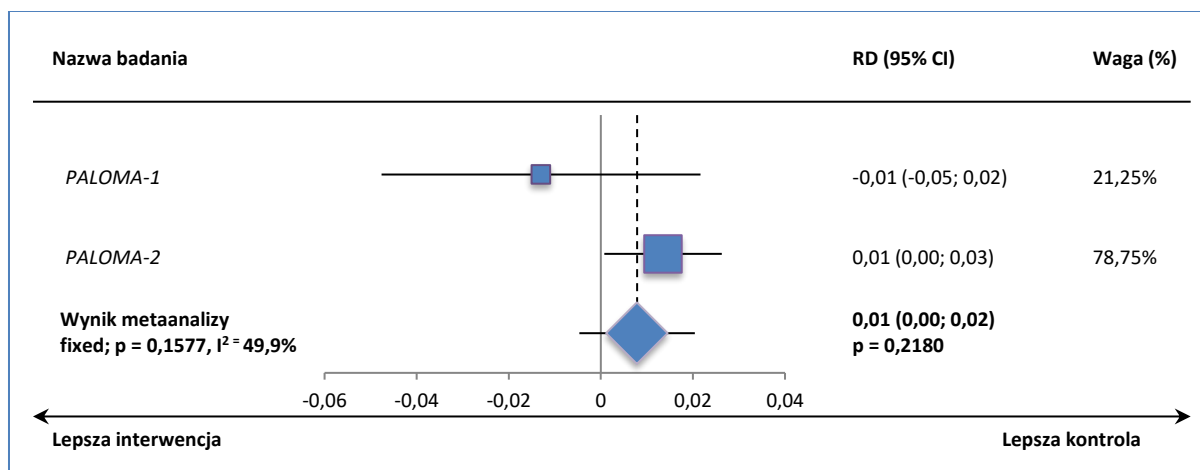


3.1.39. Ból pleców 3. stopnia

Wykres 106. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu pleców 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

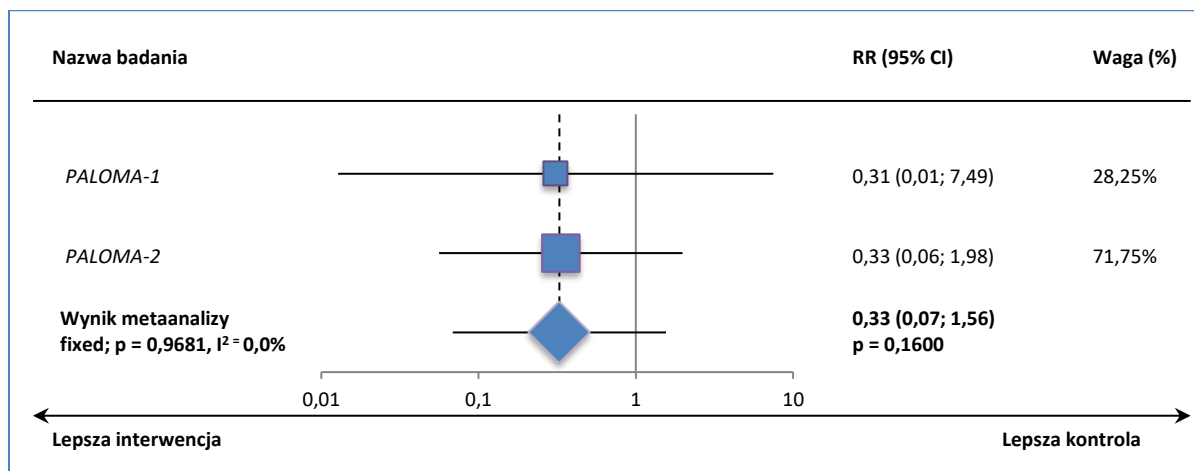


Wykres 107. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu pleców 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

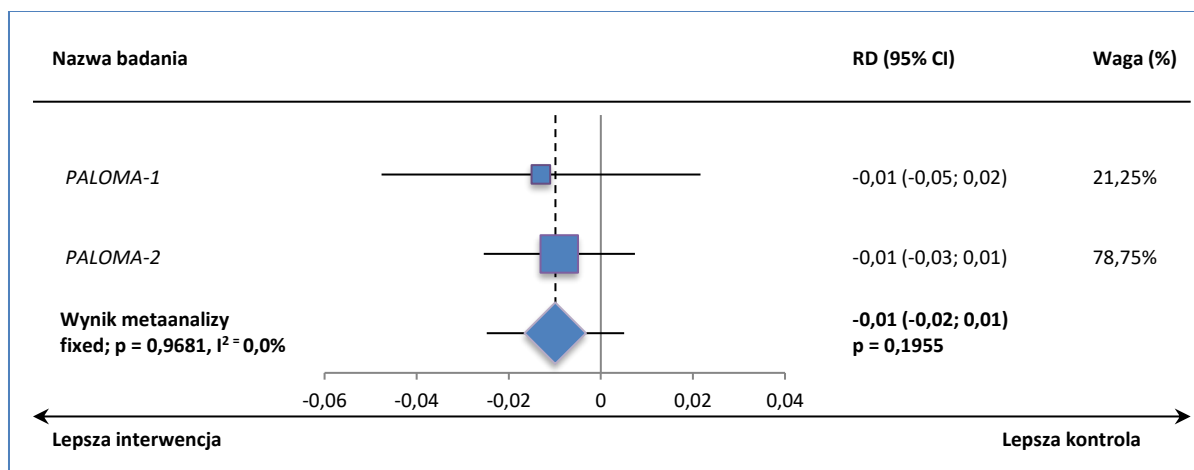


3.1.40. Wymioty 3. stopnia

Wykres 108. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

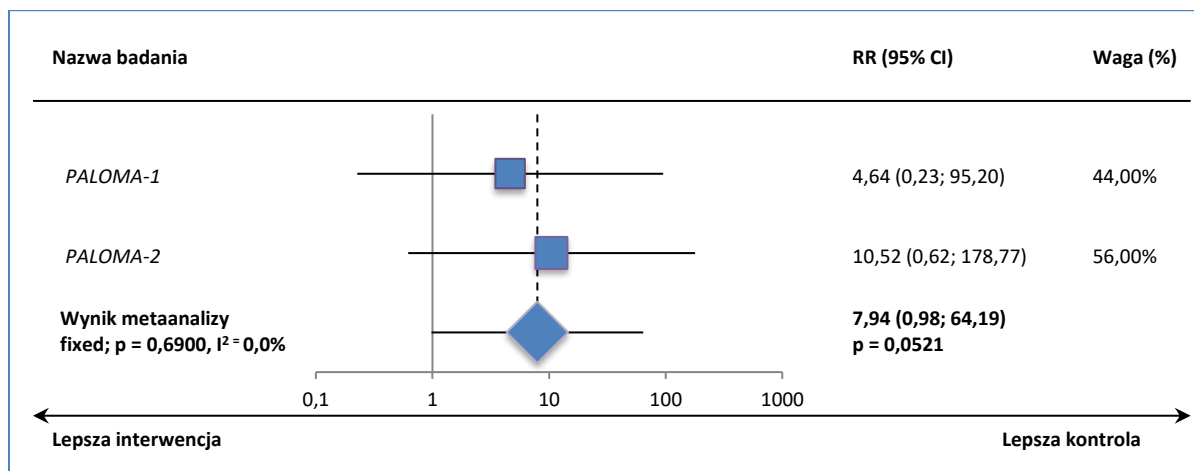


Wykres 109. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia wymiotów 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

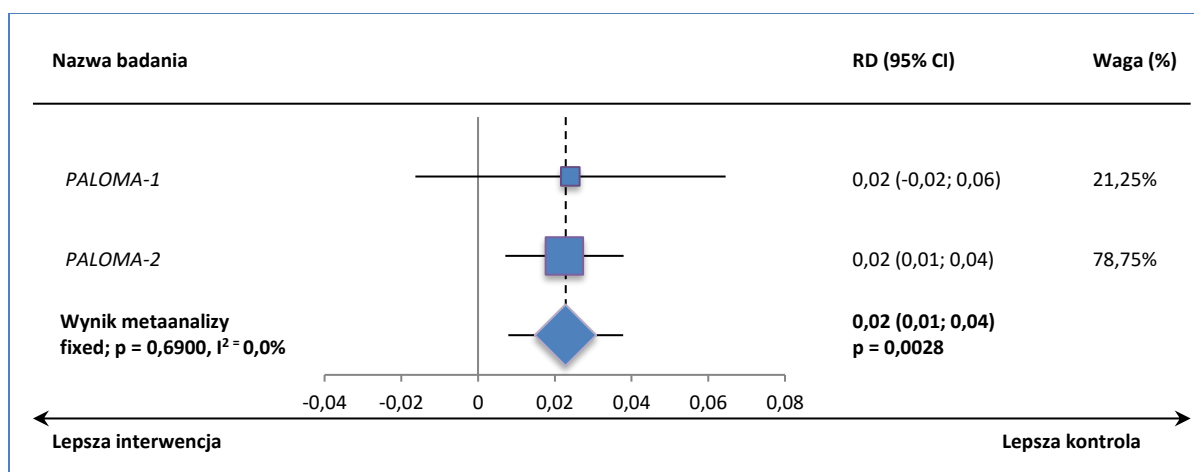


3.1.41. Astenia 3. stopnia

Wykres 110. Metaanaliza ryzyka wystąpienia astenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

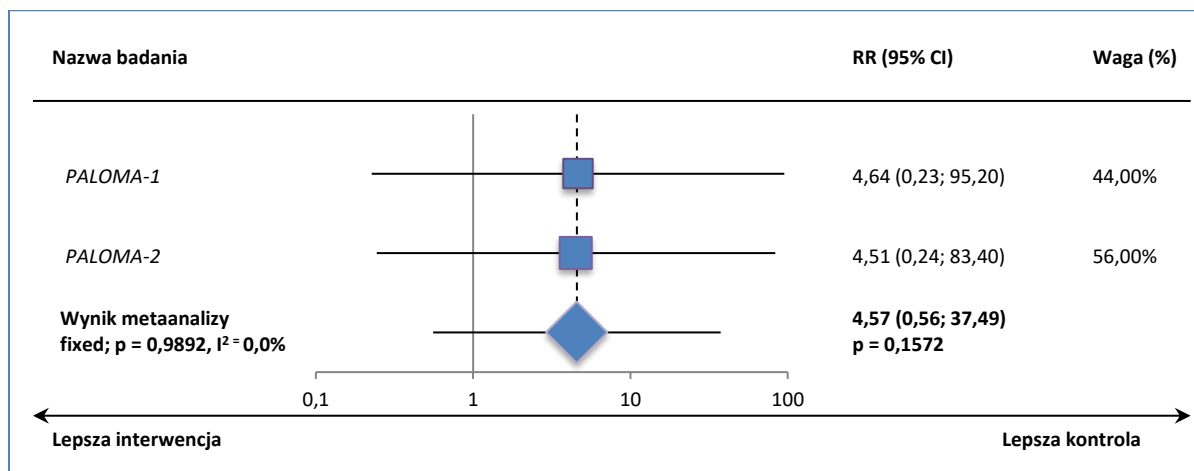


Wykres 111. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia astenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

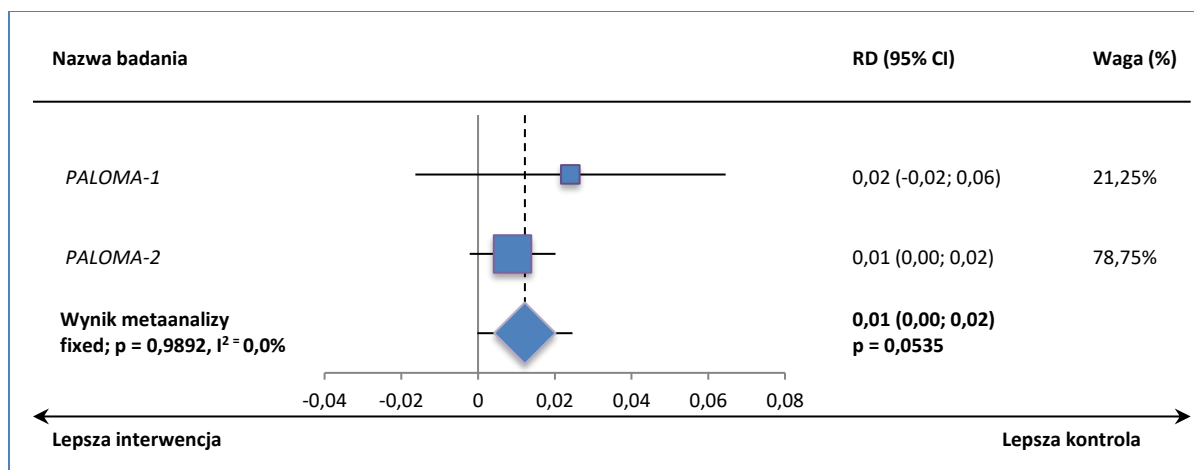


3.1.42. Ból brzucha 3. stopnia

Wykres 112. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu brzucha 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

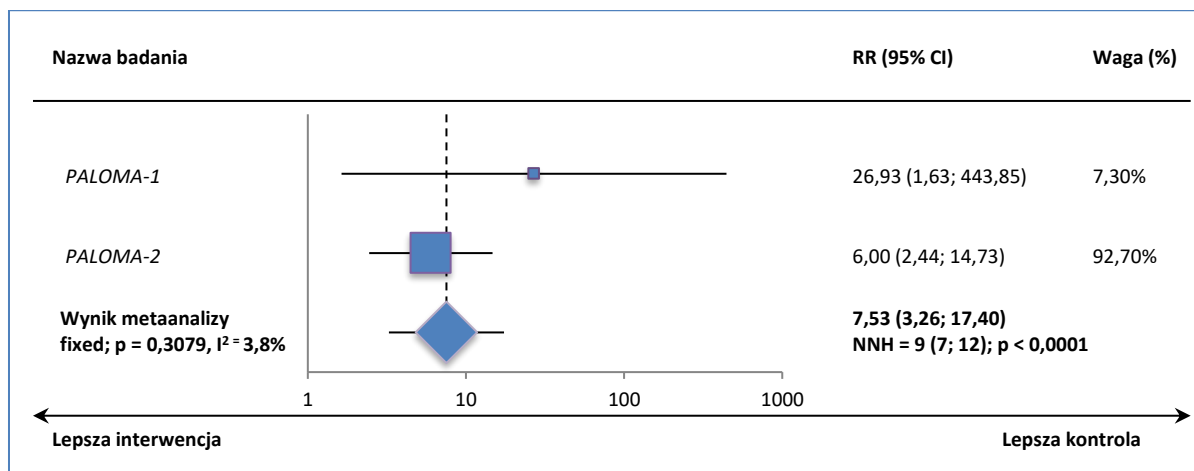


Wykres 113. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu brzucha 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

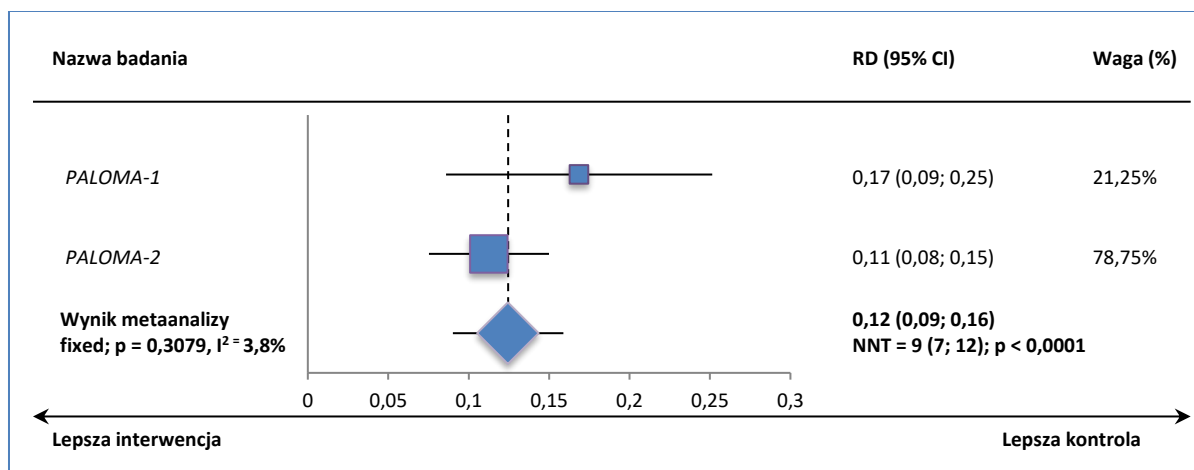


3.1.43. AEs 4. stopnia ogółem

Wykres 114. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

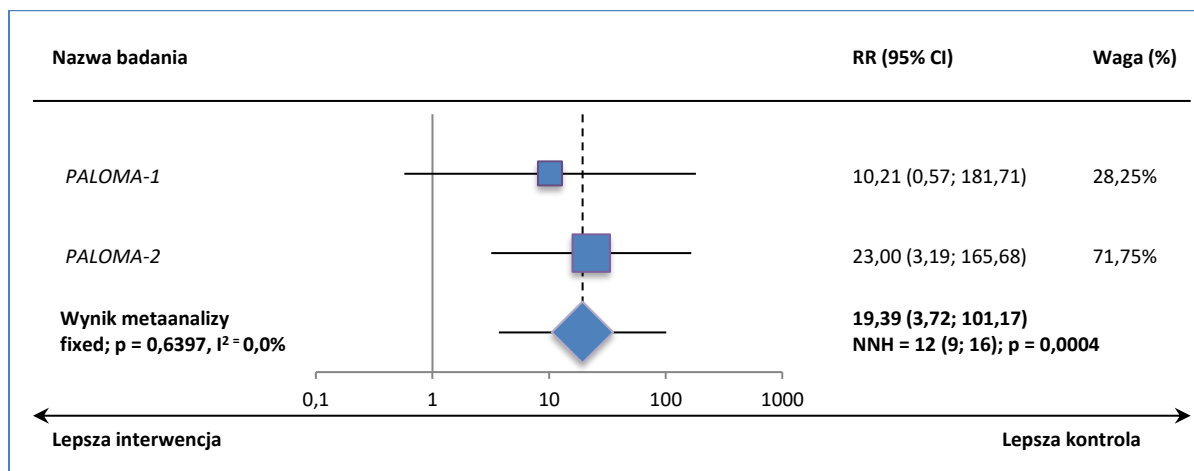


Wykres 115. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

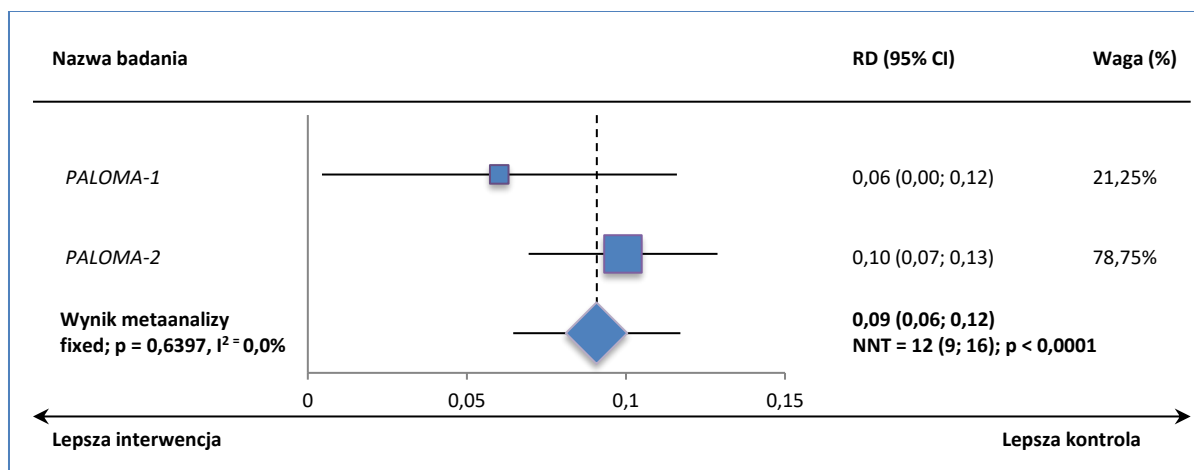


3.1.44. Neutropenia 4. stopnia

Wykres 116. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neutropenii 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

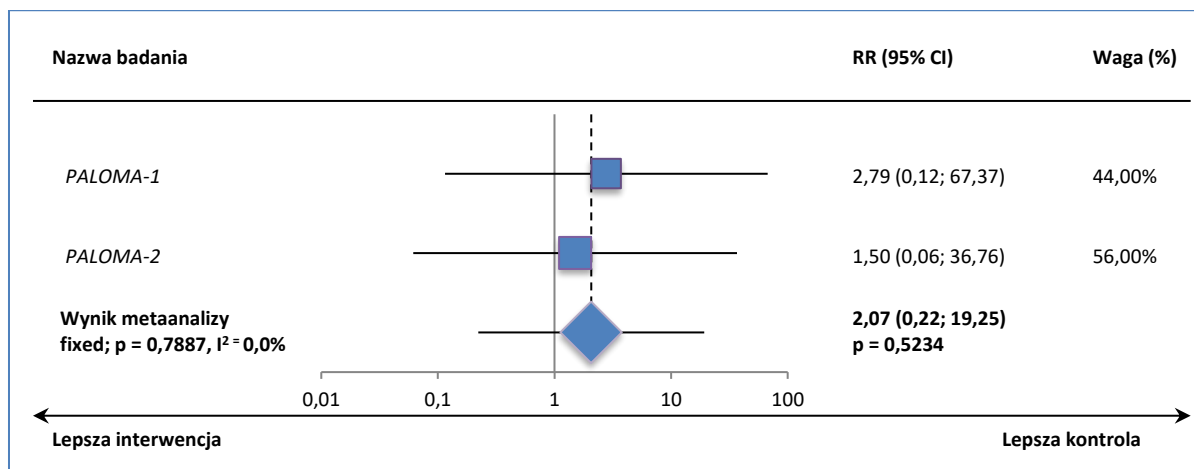


Wykres 117. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia neutropenii 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

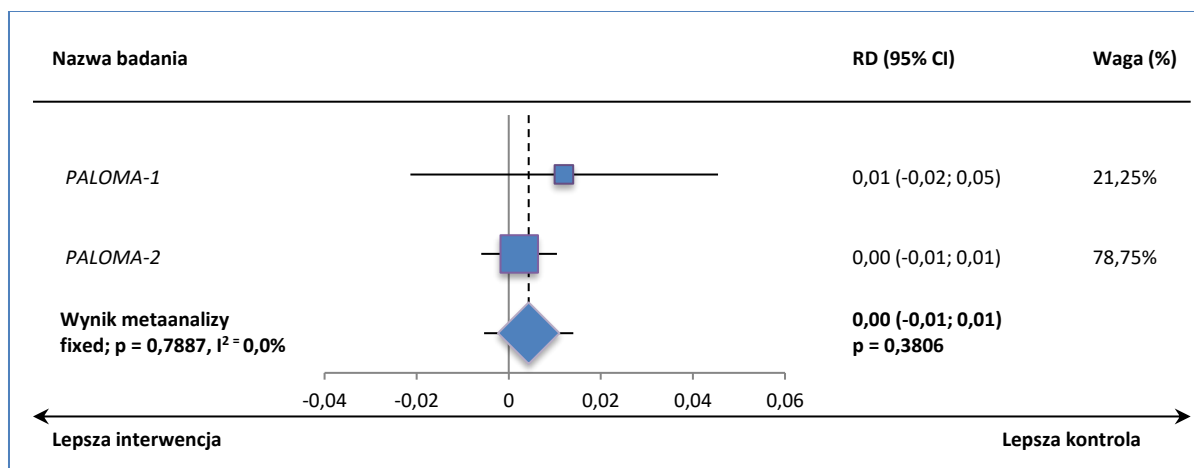


3.1.45. Niedokrwistość 4. stopnia

Wykres 118. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niedokrwistości 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

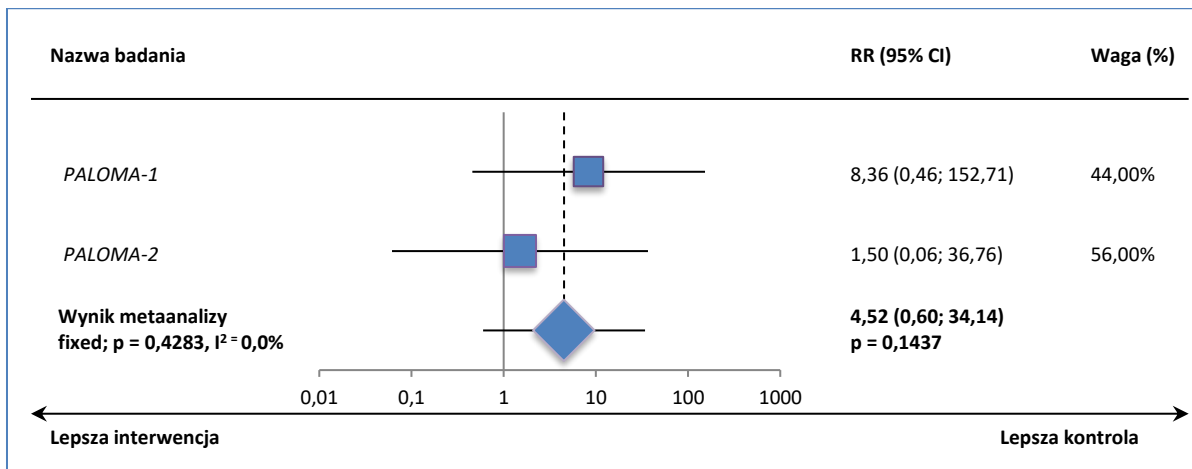


Wykres 119. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia niedokrwistości 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

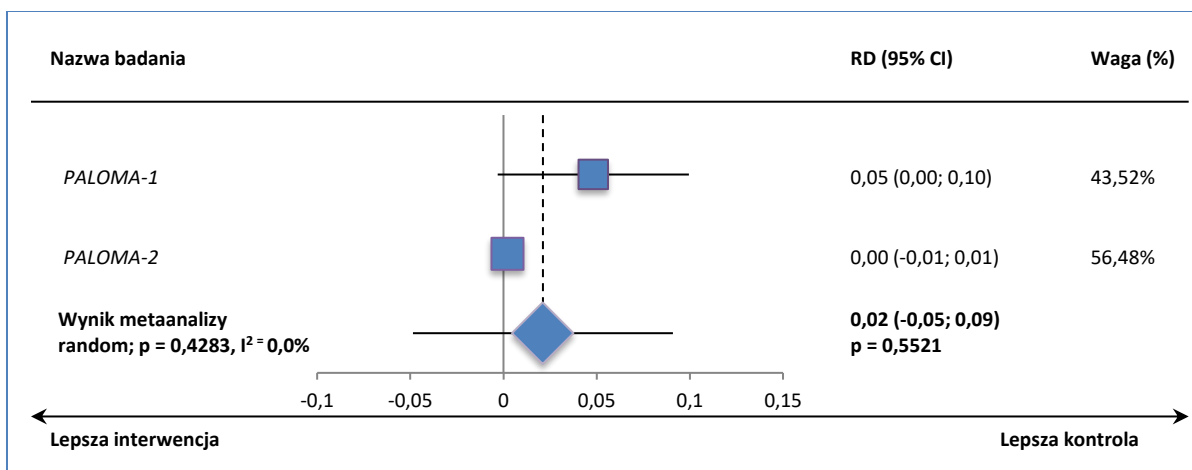


3.1.46. Zatorowość płucna 4. stopnia

Wykres 120. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zatorowości płucnej 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

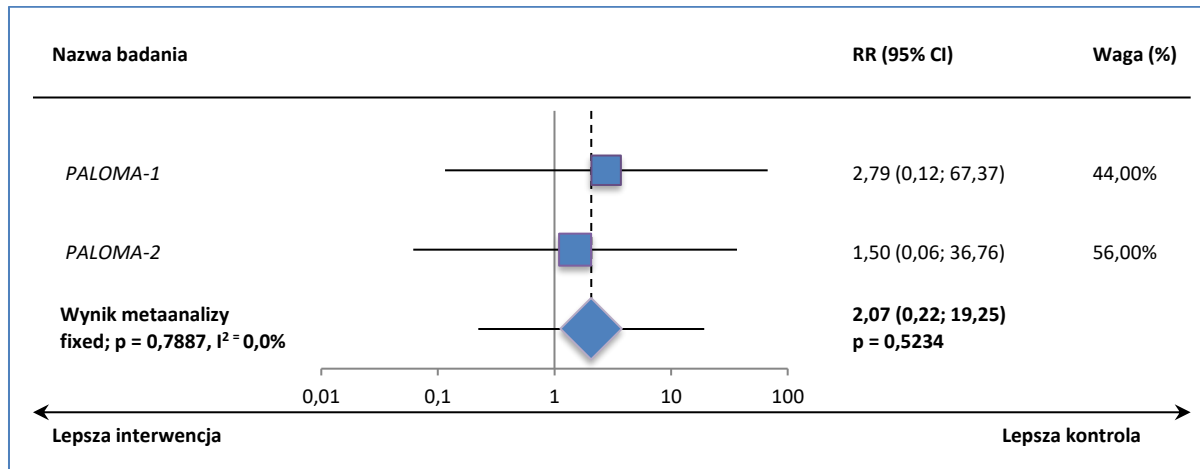


Wykres 121. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zatorowości płucnej 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.

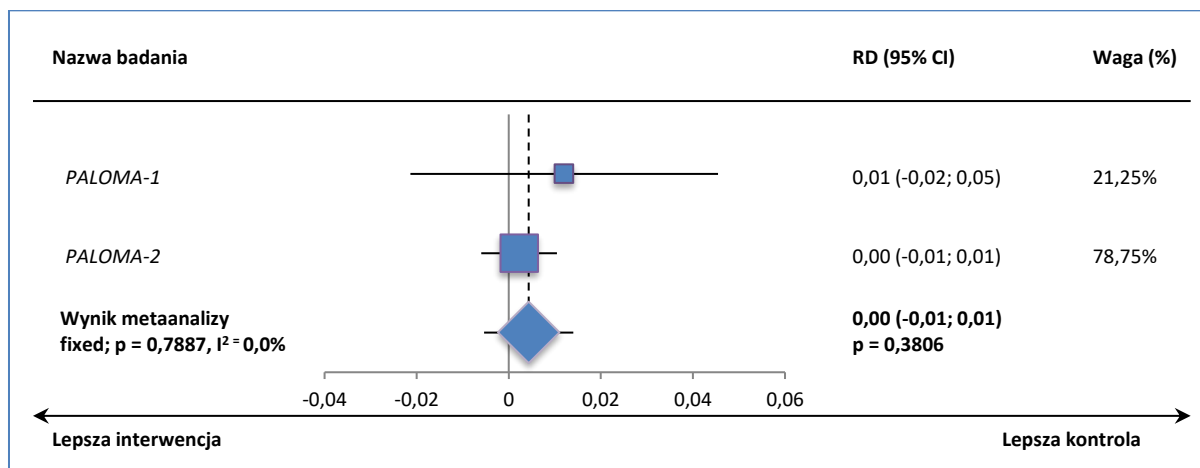


3.1.47. Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia) 4. stopnia

Wykres 122. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększonego stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemii) 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.



Wykres 123. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zwiększonego stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemii) 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.



3.2. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim

3.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Tabela 67. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – przeżycie wolne od progresji choroby.

Źródło	Porównanie	HR (95% CI)	lnHR	lnSE
Analiza główna				
<i>Mouridsen 2001</i>	LET 2,5 vs TAM 20	0,70 (0,60; 0,82)	-0,3546383	0,07968742
<i>Nabholtz 2000 (NAT)</i>	ANA 1 vs TAM 20	1,44 (1,16; ND) [^]	-0,3646431	-0,773908179
<i>PALOMA 1</i>	PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,488 (0,319; 0,748)	-0,7164582	0,217400989
<i>PALOMA 2</i>	PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,58 (0,46; 0,72)	-0,5525164	0,114292021
Analiza wrażliwości 1				
<i>Bonneterre 2001 (TARGET/NAT)</i>	ANA 1 vs TAM 20	1,13 (1,00; ND) [^]	-0,122217633	-1,240366191
Analiza wrażliwości 3				
<i>EORTC 10951</i>	EXE 25 vs TAM 20	0,87 (0,70; 1,08)	-0,139857	0,1106214
<i>Iwata 2013</i>	EXE 25 vs ANA 1	1,007 (0,771; 1,317)	0,0076448	0,1365876
<i>GEICAM</i>	EXE 25 vs ANA 1	1,13 (0,75; 1,72)	0,1273211	0,2117363
Analiza wrażliwości 4				
<i>Lipton 2003</i>	LET 2,5 vs TAM 20	0,70 (0,56; 0,88)	-0,353825933	0,115302327
Analiza wrażliwości 5				
<i>Mouridsen 2001</i>	LET 2,5 vs TAM 20	0,71 (0,61; 0,82)	-0,3463736	0,0754708

[^] w badaniu NAT podano HR wraz z dolną granicą jednostronnego, 95% przedziału ufności (LCI), dla porównania TAM 20 vs ANA 1 – w celu obliczenia lnHR oraz lnSE dla tego HR dla porównania ANA 1 vs TAM 20, wykorzystano następujące formuły: $\ln HR_{TAM\ vs\ ANA} = -\ln(HR_{AMA\ vs\ TAM})$, $\ln SE = \ln(HR - LCI)/1,64$.

3.2.2. Przeżycie całkowite

Tabela 68. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – przeżycie całkowite.

Źródło	Porównanie	HR (95% CI)	lnHR	lnSE
Analiza główna				
<i>Mouridsen 2001</i>	LET 2,5 vs TAM 20	1,01 (0,9; 1,14) [^]	0,012833873	0,06030326
<i>Nabholtz 2003* (NAT)</i>	ANA 1 vs TAM 20	1,02 (0,81; ND) ^{^^}	-0,019802627	-0,948806461
<i>PALOMA 1</i>	PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5	0,813 (0,492; 1,345)	-0,206441275	0,256548616
Analiza wrażliwości 1				
<i>Nabholtz 2003 (TARGET/NAT)</i>	ANA 1 vs TAM 20	0,97 (0,84; ND) [^]	0,030459207	-1,240366191
Analiza wrażliwości 2				
<i>Nabholtz 2003 (TARGET/NAT), ER+</i>	ANA 1 vs TAM 20	1,00 (0,83; ND) [^]	0	-1,077273268
Analiza wrażliwości 3				
<i>EORTC 10951</i>	EXE 25 vs TAM 20	1,13 (0,85; 1,5)	0,1214731	0,1448939
<i>Iwata 2013</i>	EXE 25 vs ANA 1	1,062 (0,733; 1,539)	0,0602616	0,18922
<i>GEICAM</i>	EXE 25 vs ANA 1	1,33 (0,78; 2,25)	0,2812344	0,270253
<i>Milla-Santos 2003</i>	ANA 1 vs TAM 40	0,64 (0,47; 0,86)	-0,4529227	0,1541326

- ^ HR obliczono na podstawie krzywych Kaplan-Meiera przedstawionych w publikacji Mouridsen 2003;
- ^ w badaniu NAT podano HR wraz z dolną granicą jednostronnego, 95% przedziału ufności (LCI), dla porównania TAM 20 vs ANA 1 – w celu obliczenia $\ln HR$ oraz $\ln SE$ dla tego HR dla porównania ANA 1 vs TAM 20, wykorzystano następujące formuły: $\ln HR_{TAM\ vs\ ANA\ 1} = -\ln(HR_{AMA\ vs\ TAM})$, $\ln SE = \ln(HR-LCI)/1,64$;
- * w ocenie OS wykorzystano HR dla dłuższego okresu obserwacji badania NAT, podany w publikacji Nabholz 2003.

3.2.3. Obiektywna odpowiedź na leczenie

Tabela 69. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – obiektywna odpowiedź na leczenie, analiza główna.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	96	454	145	453				
Nabholtz 2000 (NAT)	31	182					36	171
PALOMA 1			27	81	36	84		
PALOMA 2			77	222	187	444		

Tabela 70. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – obiektywna odpowiedź na leczenie, analiza wrażliwości 1.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	96	454	145	453				
Bonneterre 2001 (TARGET/NAT)	138	510					148	511
PALOMA 1			27	81	36	84		
PALOMA 2			77	222	187	444		

Tabela 71. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – obiektywna odpowiedź na leczenie, analiza wrażliwości 3.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1		EXE 25		TAM 40	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	96	454	145	453								
Nabholtz 2000 (NAT)	31	182					36	171				
PALOMA 1			27	81	36	84						
PALOMA 2			77	222	187	444						
EORTC 10951	59	189							83	182		
Iwata 2013							50	128	58	132		
GEICAM							23	50	17	47		
Milla-Santos 2003							43	121			31	117

Tabela 72. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – obiektywna odpowiedź na leczenie, analiza wrażliwości 4.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Lipton 2003	53	202	76	196				
Nabholtz 2000 (NAT)	31	182					36	171
PALOMA 1			27	81	36	84		
PALOMA 2			77	222	187	444		

3.2.4. Korzyść kliniczna

Tabela 73. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – korzyść kliniczna, analiza główna.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	173	454	227	453				
Nabholtz 2000 (NAT)	83	182					101	171
PALOMA 1			47	81	68	84		
PALOMA 2			156	222	377	444		

Tabela 74. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – korzyść kliniczna, analiza wrażliwości 1.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	173	454	227	453				
Bonneterre 2001 (TARGET/NAT)	265	510					292	511
PALOMA 1			47	81	68	84		
PALOMA 2			156	222	377	444		

Tabela 75. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – korzyść kliniczna, analiza wrażliwości 3.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1		EXE 25		TAM 40	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	173	454	227	453								
Nabholtz 2000 (NAT)	83	182					101	171				
PALOMA 1			47	81	68	84						
PALOMA 2			156	222	377	444						
Iwata 2013							99	128	99	132		
GEICAM							34	50	28	47		
Milla-Santos 2003							100	121			65	117

Tabela 76. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – korzyść kliniczna, analiza wrażliwości 4.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Lipton 2003	91	202	112	196				
Nabholtz 2000 (NAT)	83	182					101	171
PALOMA 1			47	81	68	84		
PALOMA 2			156	222	377	444		

3.2.5. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień

Tabela 77. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zdarzenia niepożądane bez względu na stopień, analiza główna.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2001	394	455	408	455		
PALOMA 1			65	77	83	83
PALOMA 2			212	222	439	444

Tabela 78. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zdarzenia niepożądane bez względu na stopień, analiza wrażliwości 1.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	394	455	408	455				
Nabholtz 2003 (TARGET/NAT)	432	511					422	506
PALOMA 1			65	77	83	83		
PALOMA 2			212	222	439	444		

3.2.6. Ból kości

Tabela 79. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból kości, analiza główna.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	95	455	99	455		
PALOMA 1			3	77	10	83

Tabela 80. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból kości, analiza wrażliwości 3.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		EXE 25	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	95	455	99	455				
PALOMA 1			3	77	10	83		
EORTC 10951	66	189					60	182

3.2.7. Ból pleców

Tabela 81. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból pleców, analiza główna.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	86	455	82	455				
Nabholtz 2000 (NAT)	43	182					41	170
PALOMA 1			12	77	12	83		
PALOMA 2			48	222	96	444		

Tabela 82. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból pleców, analiza wrażliwości 3.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	86	455	82	455				
Nabholtz 2000 (NAT)	43	182					41	170
PALOMA 1			12	77	12	83		
PALOMA 2			48	222	96	444		

3.2.8. Nudności

Tabela 83. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – nudności, analiza główna.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	77	455	78	455				

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1	
<i>Nabholtz 2000 (NAT)</i>	62	182					52	170
<i>PALOMA 1</i>			10	77	21	83		
<i>PALOMA 2</i>			58	222	156	444		

Tabela 84. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – nudności, analiza wrażliwości 1.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1	
	n	N	n	N	n	N	n	N
<i>Mouridsen 2003</i>	77	455	78	455				
<i>Bonneterre 2001 (TARGET/NAT)</i>	106	511					94	506
<i>PALOMA 1</i>			10	77	21	83		
<i>PALOMA 2</i>			58	222	156	444		

Tabela 85. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – nudności, analiza wrażliwości 3.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1		EXE 25	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
<i>Mouridsen 2003</i>	77	455	78	455						
<i>Nabholtz 2000 (NAT)</i>	62	182					52	170		
<i>PALOMA 1</i>			10	77	21	83				
<i>PALOMA 2</i>			58	222	156	444				
<i>EORTC 10951</i>	37	189							31	182

3.2.9. Ból stawów

Tabela 86. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból stawów, analiza główna.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N
<i>Mouridsen 2003</i>	67	455	71	455		
<i>PALOMA 1</i>			12	77	19	83
<i>PALOMA 2</i>			75	222	148	444

Tabela 87. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból stawów, analiza wrażliwości 3.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		EXE 25	
	n	N	n	N	n	N	n	N
<i>Mouridsen 2003</i>	67	455	71	455				
<i>PALOMA 1</i>			12	77	19	83		
<i>PALOMA 2</i>			75	222	148	444		
<i>EORTC 10951</i>	10	189					21	182

3.2.10. Dusznosc

Tabela 88. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – dusznosc, analiza główna.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N
<i>Mouridsen 2003</i>	79	455	81	455		
<i>PALOMA 1</i>			6	77	13	83
<i>PALOMA 2</i>			30	222	66	444

Tabela 89. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – duszność, analiza wrażliwości 3.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		EXE 25	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	79	455	81	455				
PALOMA 1			6	77	13	83		
PALOMA 2			30	222	66	444		
EORTC 10951	30	189					28	182

3.2.11. Kaszel

Tabela 90. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – kaszel, analiza główna.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	59	455	61	455		
PALOMA 1			8	77	10	83
PALOMA 2			42	222	111	444

Tabela 91. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – kaszel, analiza wrażliwości 3.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		EXE 25	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	59	455	61	455				
PALOMA 1			8	77	10	83		
PALOMA 2			42	222	111	444		
EORTC 10951	30	189					27	182

3.2.12. Zmęczenie

Tabela 92. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zmęczenie, analiza główna.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	59	455	58	455		
PALOMA 1			18	77	34	83
PALOMA 2			61	222	166	444

Tabela 93. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zmęczenie, analiza wrażliwości 3.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		EXE 25	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	59	455	58	455				
PALOMA 1			18	77	34	83		
PALOMA 2			61	222	166	444		
EORTC 10951	69	189					67	182

3.2.13. Uderzenia gorąca

Tabela 94. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – uderzenia gorąca, analiza główna.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Mouridsen 2003	74	455	84	455				

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1	
<i>Nabholtz 2000 (NAT)</i>	44	182					62	170
<i>PALOMA 1</i>			9	77	17	83		
<i>PALOMA 2</i>			68	222	93	444		

Tabela 95. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – uderzenia gorąca, analiza wrażliwości 1.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1	
	n	N	n	N	n	N	n	N
<i>Mouridsen 2003</i>	74	455	84	455				
<i>Nabholtz 2003 (TARGET/NAT)</i>	123	511					139	506
<i>PALOMA 1</i>			9	77	17	83		
<i>PALOMA 2</i>			68	222	93	444		

Tabela 96. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – uderzenia gorąca, analiza wrażliwości 3.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		ANA 1		EXE 25		TAM 40	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
<i>Mouridsen 2003</i>	74	455	84	455								
<i>Nabholtz 2000 (NAT)</i>	44	182					62	170				
<i>PALOMA 1</i>			9	77	17	83						
<i>PALOMA 2</i>			68	222	93	444						
<i>EORTC 10951</i>	72	189							64	182		
<i>Milla-Santos 2003</i>							4	121			16	117

3.2.14. Zaparcia

Tabela 97. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zaparcia, analiza główna.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N
<i>Mouridsen 2003</i>	48	455	45	455		
<i>PALOMA 1</i>			7	77	10	83
<i>PALOMA 2</i>			34	222	86	444

Tabela 98. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zaparcia, analiza wrażliwości 3.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		EXE 25	
	n	N	n	N	n	N	n	N
<i>Mouridsen 2003</i>	48	455	45	455				
<i>PALOMA 1</i>			7	77	10	83		
<i>PALOMA 2</i>			34	222	86	444		
<i>EORTC 10951</i>	23	189					15	182

3.2.15. Zatorowość płucna

Tabela 99. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zatorowość płucna, analiza główna.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N
<i>Mouridsen 2001</i>	1	455	1	455		
<i>PALOMA-2</i>			3	222	4	444

Tabela 100. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zatorowość płucna, analiza wrażliwości 3.

	TAM 20		LET 2,5		PAL 125 + LET 2,5		EXE 25	
	n	N	n	N	n	N	n	N
<i>Mouridsen 2001</i>	1	455	1	455				
<i>PALOMA-2</i>			3	222	4	444		
<i>EORTC 10951</i>	0	189					1	182

3.3. Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.3.1. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 101. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

3.3.2. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 102. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

3.3.3. Opis zmodyfikowanego kwestionariusza *Brief Pain Inventory (Short Form; mBPI-sf)*

Kwestionariusz BPI jest zwalidowanym narzędziem do samodzielnej oceny pacjentów (*patient-reported outcome*, PRO), składającym się z 13 punktów (*Bell 2016*). Cztery z nich reprezentują wynik oceny nasilenia bólu (PS, *Pain Severity score*) – najgorszy ból, najmniejszy ból, średni ból i ból w chwili aktualnej, a 7 reprezentuje wynik oceny wpływu bólu na życie codzienne (PI, *Pain Interference score*) – ogólna aktywność, nastrój, zdolność chodzenia/przemieszczania się, codzienna praca (*normal work*), relacje z innymi ludźmi, sen i zadowolenie z życia. Każda z ocen PS i PI składa się z 11-punktowej skali numerycznej, punktowanej od 0 („brak bólu” lub „nie ogranicza”) do 10 („boli tak bardzo, że nie można sobie tego wyobrazić” lub „całkowicie ogranicza”). Dwie dodatkowe składowe opisują procentową ocenę złagodzenia bólu za pomocą leków i codzienny ból odczuwany przez pacjenta.

3.4. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Analiza główna – badania RCT

PALOMA-1 (Finn 2015)	Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2015;16(1):25-35. doi:10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
PALOMA-1 (Bell 2016)	Bell T, Crown JP, Lang I, Bhattacharyya H, Zanotti G, Randolph S, Kim S, Huang X, Huang Bartlett C, Finn RS, Slamon D. Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2016;32(5):959-965. doi:10.1185/03007995.2016.1157060.
PALOMA-2 (Finn 2016)	Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2016;375(20):1925-1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303.
Rugo 2016 (doniesienie konferencyjne do PALOMA-2)	H. Rugo H, Dieras V, Gelmon KA, Finn R, Slamon D, Miguel M, Neven P, Ettl J, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CH, Iyer S, Johnston S, Harbeck N. Impact of palbociclib plus letrozole on health related quality of life (HRQOL) compared with letrozole alone in treatment naive postmenopausal patients with ER+ HER2-metastatic breast cancer (MBC): Results from PALOMA-2. <i>Ann Oncol</i> 2016; 27(suppl_6):225PD.
Ruiz 2017 (doniesienie konferencyjne do PALOMA-2)	Ruiz A, Gauthier E, Durairaj C, Huang X, Hoffman J, Finn RS, Moulder S, Joy AA, Ettl J, Rugo HS, Wang D. Evaluation of the effects of palbociclib (PAL) + letrozole (LET) on QTc [abstract]. In: Proceedings of the 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2016 Dec 6-10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2017;77(4 Suppl):Abstract nr P4-22-10.

Analiza główna – badanie bez randomizacji

Tamura 2016	Tamura K, Mukai H, Naito Y, Yonemori K, Kodaira M, Tanabe Y, Yamamoto N, Osera S, Sasaki M, Mori Y, Hashigaki S, Nagasawa T, Umeyama Y, Yoshino T. Phase I study of palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in Japanese patients. <i>Cancer Sci</i> 2016; 107(6):755-763
--------------------	--

Porównanie pośrednie – badania RCT

Mouridsen 2001	Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Janicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Lassus M, Verbeek JA, Staffler B, Chaudri-Ross HA, Dugan M. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. <i>J Clin Oncol</i> 2001; 19(10):2596-2606
Mouridsen 2003 (do Mouridsen 2001)	Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jaenicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Chaudri-Ross H, Lang R, Wyld P, Bhatnagar A. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21(11):2101-2109
Lipton 2003 (do Mouridsen 2001)	Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Harvey HA, Chaudri-Ross HA, Brady C, Wyld P, Carney W. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21(10):1967-1972
Bonneterre 2000 (TARGET)	Bonneterre J, Thorlimann B, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, Vergote I, Webster A, Steinberg M, Euler M. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2012; 18(22):3748-3757
Nabholtz 2000 (NAT)	Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, Steinberg M, Webster A, Euler M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. <i>Journal of clinical oncology</i> 2000; 18(22):3758-3767

Nabholtz 2003 (NAT)	Nabholtz JM, Bonneterre J, Buzdar A, Robertson JF, Thurlimann B. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. <i>Eur J Cancer</i> 2003; 39(12):1684-1689
Bonneterre 2001 (połączona analiza TARGET/NAT)	Bonneterre J, Buzdar A, Nabholtz JM, Robertson JF, Thorlimann B, Sahmoud T, Webster A, Steinberg M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. <i>Cancer</i> 2001; 92(9):2247-2258
Milla-Santos 2003	Milla-Santos A, Milla L, Portella J, Rallo L, Pons M, Rodes E, Casanovas J, Puig-Gali M. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. <i>Am J Clin Oncol</i> 2003; 26(3):317-322
Paridaens 2008 (EORTC 10951)	Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, Piccart MJ, Bogaerts J, Therasse P. 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. <i>J Clin Oncol</i> 2008; 26(30):4883-4890
Iwata 2013	Iwata H, Masuda N, Ohno S, Rai Y, Sato Y, Ohsumi S, Hashigaki S, Nishizawa Y, Hiraoka M, Morimoto T, Sasano H, Saeki T, Noguchi S. A randomized, double-blind, controlled study of exemestane versus anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormone-receptor-positive advanced breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2013; 139(2):441-451
Llombart-Cussac 2012	Llombart-Cussac A, Ruiz A, Anton A, Barnadas A, Antolin S, Ales-Martinez JE, Alvarez I, Andres R, Garcia Saenz JA, Lao J, Carrasco E, Camara C, Casas I, Martin M. Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: Final results from the Spanish Breast Cancer Group 2001-03 phase 2 randomized trial. <i>Cancer</i> 2012; 118(1):241-247

3.5. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Abe O, Asaishi K, Izu M, Enomoto K, Koyama H, Tominaga T, Nomura Y, Ohshima A, Aoki N, Tsukada T. Effects of medroxyprogesterone acetate therapy on advanced or recurrent breast cancer and its influences on blood coagulation and the fibrinolytic system. <i>Surg Today</i> 1995; 25(8):701-710	Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia w skojarzeniu z MPA vs chemioterapia
Atalay G, Dirix L, Biganzoli L, Beex L, Nooij M, Cameron D, Lohrisch C, Cufer T, Lobelle JP, Mattiacci MR, Piccart M, Paridaens R. The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer: A companion study to EORTC Trial 10951, 'Randomized phase II study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients'. <i>Ann Oncol</i> 2004; 15(2):211-217	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EORTC 10951; ocena wpływu exemestanu 25 mg w porównaniu do tamoksyfenu 20 mg na profil lipidowy u chorych na MBC, w pierwszej linii leczenia choroby przerzutowej
Bajetta E, Zilembo N, Dowsett M, Guillevin L, Di Leo A, Celio L, Martinetti A, Marchiano A, Pozzi P, Stani S, Bichisao E. Double-blind, randomised, multicentre endocrine trial comparing two letrozole doses, in postmenopausal breast cancer patients. <i>Eur J Cancer</i> 1999; 35(2):208-213.	Nieodpowiedni komparator - badanie porównujące letrozol w dawce 2,5 mg z letrozolem w dawce 0,5 mg
Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, Paladini G, Mesiti M, Romeo D, Rinaldini M, Scali S, Porpiglia M, Benedetto C, Restuccia N, Buzzi F, Franchi R, Massidda B, Distante V, Amadori D, Sismondi P. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23(22):5138-5147	Nieodpowiednia populacja - ocena zmiany tamoksyfenu 20 mg na anastrozol 1 mg u chorych na EBC; nawrót choroby lub choroba przerzutowa stanowiła czynnik wykluczający
Boccardo F, Rubagotti A, Rosso R, Santi L. Chemotherapy with or without tamoxifen in postmenopausal patients with late breast cancer. A randomized study. <i>J Steroid Biochem</i> 1985; 23(6B):1123-1127	Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia w skojarzeniu z TAM vs chemioterapia
Bottini A, Berruti A, Brizzi MP, Bersiga A, Generali D, Allevi G, Aguggini S, Bolsi G, Bonardi S, Tondelli B, Vana F, Tampellini M, Alquati P, Dogliotti L. Cytotoxic and antiproliferative activity of the single agent epirubicin versus epirubicin plus tamoxifen as primary chemotherapy in human breast cancer: a single-institution phase III trial. <i>Endocr Relat Cancer</i> 2005; 12(2):383-392	Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia w skojarzeniu z TAM vs chemioterapia
Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, Porter L, Nabholtz J, Xiang X, Brady C. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. <i>J Clin Oncol</i> 2001; 19(14):3357-3366	Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Buzdar A, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist C, Vogel CL, Eiermann W, Wolter JM, Azab M, Webster A, Plourde PV. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 1996; 14(7):2000-2011

Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, Eiermann W, Wolter JM, Steinberg M, Webster A, Lee D. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998; 83(6):1142-1152

Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, Wolter J, Plourde P, Webster A. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. *Cancer* 1997; 79(4):730-739

Campos S, Guastalla JP, Subar M, Abreu P, Winer E, Cameron D. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clin Breast Cancer* 2009; 9(1):39-44

Castiglione-Gertsch M, Pampallona S, Varini M, Cavalli F, Brunner K, Senn HJ, Goldhirsch A, Metzger U. Primary endocrine therapy for advanced breast cancer: to start with tamoxifen or with medroxyprogesterone acetate?. *Ann Oncol* 1993; 4(9):735-740

Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, Fein L, Romieu G, Buzdar A, Robertson JF, Brufsky A, Possinger K, Rennie P, Sapunar F, Lowe E, Piccart M. 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. *J Clin Oncol* 2008; 26(10):1664-1670

Cocconi G, Blasio B, Alberti G, Bisagni G, Botti E, Peracchia G. Problems in evaluating response of primary breast cancer to systemic therapy. *Breast cancer research and treatment* 1984; 4(4):309-313

Cocconi G, De Lisi V, Boni C, Mori P, Malacarne P, Amadori D, Giovanelli E. Chemotherapy versus combination of chemotherapy and endocrine therapy in advanced breast cancer. A prospective randomized study. *Cancer* 1983; 51(4):581-588

Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Zhang K, Theall KP, Jiang Y, Bartlett CH, Koehler M, Slamon D. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(4):425-439

DeMichele A, Clark AS, Tan KS, Heitjan DF, Gramlich K, Gallagher M, Lal P, Feldman M, Zhang P, Colameco C, Lewis D, Langer M, Goodman N, Domchek S, Gogineni K, Rosen M, Fox K, O'Dwyer P. CDK 4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clin Cancer Res* 2015; 21(5):995-1001

Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Garnett S, Lindemann JP, Sapunar F, Martin M. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(30):4594-4600.

Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Malorni L, Garnett S, Rukazenkov Y, Martin M. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(1):djt337.

Dixon JM, Love CD, Bellamy CO, Cameron DA, Leonard RC, Smith H, Miller WR. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2001; 66(3):191-199.

Dombrowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, Bezwoda W, Gardin G, Gudgeon A, Morgan M, Fornasiero A, Hoffmann W, Michel J,

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiedni komparator - medroksyprogesteron 1000 mg stosowany u pacjentek nie otrzymujących wcześniejszej terapii hormonalnej

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiednia interwencja - porównanie skojarzenia chemioterapii z tamkocyfenem z samą chemioterapią

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia w skojarzeniu z TAM vs chemioterapia

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieprawidłowa interwencja - badanie pierwszej fazy, w którym podawano palbocycylib 125 mg w monoterapii (w ChPL Ibrance 2017 podano, że palbocycylib musi być podawany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem)

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiedni rodzaj badania - próba kliniczna bez randomizacji (sekwencyjny przydział pacjentek do grup leczenia)

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakoń-

<p>Hatschek T, Tjabbes T, Chaudri HA, Hornberger U, Trunet PF. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. <i>J Clin Oncol</i> 1998; 16(2):453-461</p>	<p>czenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej</p>
<p>Dowsett M, Jones A, Johnston SR, Jacobs S, Trunet P, Smith IE. In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal patients with breast cancer. <i>Clin Cancer Res</i> 1995; 1(12):1511-1515.</p>	<p>Nieodpowiedni komparator - ocena letrozolu 2,5 mg w porównaniu do letrozolu 0,5 mg</p>
<p>Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, Dewar JA, Jasiowka M, Hewson N, Rukazenkov Y, Robertson JF. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. <i>J Clin Oncol</i> 2015; 33(32):3781-3787</p>	<p>Nieodpowiedni komparator - porównanie anastrozolu 1 mg z fulwestrantem 500 mg (badanie <i>FIRST</i>)</p>
<p>Elomaa I, Blomqvist C, Rissanen P, Mantyla M. Weekly low-dose doxorubicin with or without high-dose medroxyprogesterone acetate as secondary treatment in metastatic breast cancer - A randomized trial. <i>ACTA ONCOL</i> 1988; 27(3):297-299</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia w skojarzeniu z MPA vs chemioterapia</p>
<p>Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, Pinter T, Boer K, Patel R, Randolph S, Kim ST, Huang X, Schnell P, Nadanaciva S, Bartlett CH, Slamon DJ. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: Expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. <i>Breast Cancer Res</i> 2016; 18(1)</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje dodatkową analizę do badania PALOMA 1, w której podzielono populację na dwie grupy wyróżnione ze względu na wiek, a następnie przeprowadzono analizę w podgrupach w obrębie tak utworzonych grup</p>
<p>Garnett SA, Martin M, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Lindemann JP, Di Leo A. Comparing duration of response and duration of clinical benefit between fulvestrant treatment groups in the CONFIRM trial: application of new methodology. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2013; 138(1):149-155.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej</p>
<p>Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, Lurie H, Bonaventura A, Jeffrey M, Buzzi F, Bodrogi I, Ludwig H, Reichardt P, O'Higgins N, Romieu G, Friederich P, Lassus M. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: Randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. <i>Ann Oncol</i> 1998; 9(6):639-645.</p>	<p>Nieodpowiedni komparator - badanie porównujące letrozol w dawce 2,5 mg z letrozolem w dawce 0,5 mg lub aminoglutetymidem 250 mg</p>
<p>Gundersen S, Hannisdal E, Lundgren S, Wist E. Weekly doxorubicin with or without high-dose a medroxyprogesterone acetate in hormone-resistant advanced breast cancer. A randomised study. <i>EUR J CANCER PART A GEN TOP</i> 1994; 30(12):1775-1778</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia w skojarzeniu z MPA vs chemioterapia</p>
<p>Gundersen S, Kvinnsland S, Klepp O, Lund E, Hannisdal E, Host H. Chemotherapy with or without high-dose medroxyprogesterone acetate in oestrogen-receptor-negative advanced breast cancer. <i>EUR J CANCER</i> 1992; 28(2-3):390-394</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia w skojarzeniu z MPA vs chemioterapia</p>
<p>Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, Bhattacharyya H, Puyana Theall K, Bartlett CH, Loibl S. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. <i>Ann Oncol</i> 2016; 27(6):1047-1054</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej</p>
<p>Hindy I. Clinical controlled trial in advanced breast cancer: CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) versus (CMF + T (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, tamoxifen). <i>NEOPLASMA</i> 1985; 32(3):381-387</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - porównanie skojarzenia chemioterapii z tamoksyfenem z samą chemioterapią</p>
<p>Howell A, Pippen J, Elledge RM, Mauriac L, Vergote I, Jones SE, Come SE, Osborne CK, Robertson JF. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. <i>Cancer</i> 2005; 104(2):236-239</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej</p>
<p>Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, Watanabe T, Morris C, Webster A, Dimery I, Osborne CK. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. <i>J Clin Oncol</i> 2004; 22(9):1605-1613</p>	<p>Nieodpowiedni komparator - w badaniu przeprowadzono porównanie z fulwestrantem 250 mg, nie ocenianym w niniejszej analizie</p>
<p>Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeborg UR, Vergote I, Erikstein B, Webster A, Morris C. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. <i>J Clin Oncol</i> 2002; 20(16):3396-3403</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej</p>
<p>Ingle JN, Ahmann DL, Green SJ, Edmonson JH, Creagan ET, Hahn RG, Rubin J. Randomized clinical trial of megestrol acetate versus tamoxifen in paramenopausal or castrated women with advanced breast cancer. <i>Am J Clin Oncol</i> 1982;</p>	<p>Nieodpowiedni komparator - porównanie octanu megestrolu 150 mg z tamoksyfenem 20 mg</p>

5(2):155-160

Ingle JN, Johnson PA, Suman VJ, Gerstner JB, Mailliard JA, Camoriano JK, Gesme DH Jr, Loprinzi CL, Hatfield AK, Hartmann LC. A randomized phase II trial of two dosage levels of letrozole as third-line hormonal therapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80(2):218-224.

Irish W, Sherrill B, Cole B, Gard C, Glendenning GA, Mouridsen H. Quality-adjusted survival in a crossover trial of letrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(9):1458-1462

Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, Im YH, Braybrooke JP, Brunt AM, Cheung KL, Jyothirmayi R, Robinson A, Wardley AM, Wheatley D, Howell A, Coombes G, Sergenson N, Sin HJ, Folkler E, Dowsett M, Bliss JM. 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. *Lancet Oncol* 2013; 14(10):989-998

Jonat W, Howell A, Blomqvist C, Eiermann W, Winblad G, Tyrrell C, Mauriac L, Roche H, Lundgren S, Hellmund R, Azab M. A randomised trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A(3):404-412

Kardinal CG, Perry MC, Weinberg V, Wood W, Ginsberg S, Raju RN. Chemoendocrine therapy vs chemotherapy alone for advanced breast cancer in postmenopausal women: preliminary report of a randomized study. *Breast Cancer Res Treat* 1983; 3(4):365-371

Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Cervek J, Fowst C, Polli A, Di Salle E, Massimini G, Piscitelli G. Exemestane improves survival compared with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer who have failed on tamoxifen. results Of a double-blind randomised phase III trial. *Eur J Cancer* 2000; 36 Suppl 4:S86-7

Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, Dugardyn JL, Nasurdi C, Mennel RG, Cervek J, Fowst C, Polli A, di Salle E, Arkhipov A, Piscitelli G, Miller LL, Massimini G. Exemestane improves survival in metastatic breast cancer: results of a phase III randomized study. *Clin Breast Cancer* 2000; 1 Suppl 1:S15-8

Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, Dugardyn JL, Nasurdi C, Mennel RG, Cervek J, Fowst C, Polli A, Di Salle E, Arkhipov A, Piscitelli G, Miller LL, Massimini G. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III randomized double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(7):1399-1411

Kloke O, Klaassen U, Oberhoff C, Hartwich G, Szanto J, Wolf E, Heckmann M, Huhn R, Stephan L, Schnepfer U, Donsbach G-M, Bechtel C, Rudolph R, Berke A, Borquez D, Hawig I, Hirche H, Schindler AE, Seeber S, Becher R. Maintenance treatment with medroxyprogesterone acetate in patients with advanced breast cancer responding to chemotherapy: Results of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 55(1):51-59

Maung K. Randomized phase II trial comparing exemestane to tamoxifen for first-line hormonal therapy of postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2001; 2(2):110-112

Mauriac L, Pippen JE, Quaresma Albano J, Gertler SZ, Osborne CK. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicentre trials. *Eur J Cancer* 2003; 39(9):1228-1233

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 Res Treat* 2009; 117(1):69-75

Mouridsen H, Chaudri-Ross HA. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer.

Nieodpowiedni komparator - badanie porównujące letrozol w dawce 2,5 mg z letrozolem w dawce 0,5 mg

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza na podstawie danych z Mouridsen 2001 i Mouridsen 2003; ocena przeżycia z uwzględnieniem czynników dopasowania (toksyczności terapii, progresji choroby lub obu)

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia w skojarzeniu z TAM vs chemioterapia

Opracowanie wtórne - notka prasowa dotycząca badania Kaufmann 2000; w badaniu oceniano pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Opracowanie wtórne - notka prasowa dotycząca badania Kaufmann 2000; w badaniu oceniano pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiednia interwencja - MPA vs obserwacja - w badaniu oceniano podanie MPA do chemioterapii u chorych na ABC odpowiadających na chemioterapię (MPA wprowadzano po 6 cyklach CTH, jeśli nie wystąpiła PD)

Opracowanie wtórne - skrótowy opis badania EORTC 10951

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania Mouridsen 2001, w podgrupach

Oncologist 2004; 9(5):497-506

Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M, Perez-Carrion R, Becquart D, Chaudri-Ross HA, Lang R. Superiority of letrozole to tamoxifen in the first-line treatment of advanced breast cancer: Evidence from metastatic subgroups and a test of functional ability. *Oncologist* 2004; 9(5):489-496

Mouridsen HT, Rose C, Engelsman E, Sylvester R, Rotmensz N. Combined cytotoxic and endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer. A randomized study of CMF vs CMF plus tamoxifen. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21(3):291-299

Mouridsen HT, Rose C, Engelsmann E, Sylvester R, Rotmensz N. Combined cytotoxic and endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer. A randomized EORTC study of CMF vs CMF + tamoxifen. *J Steroid Biochem* 1985; 23(6B):1141-1146

Mouridsen HT. Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105 Suppl 1:19-29

Muss HB, Case LD, Atkins JN, Bearden JD 3rd, Cooper MR, Cruz JM, Jackson DV Jr, O'Rourke MA, Pavy MD, Powell BL, et al. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study. *J Clin Oncol* 1994; 12(8):1630-1638

Muss HB, Wells HB, Paschold EH, Black WR, Cooper MR, Capizzi RL, Christian R, Cruz JM, Jackson DV, Powell BL, et al. Megestrol acetate versus tamoxifen in advanced breast cancer: 5-year analysis—a phase III trial of the Piedmont Oncology Association. *J Clin Oncol* 1988; 6(7):1098-1106

Ohno S, Rai Y, Iwata H, Yamamoto N, Yoshida M, Iwase H, Masuda N, Nakamura S, Taniguchi H, Kamigaki S, Noguchi S. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). *Ann Oncol* 2010; 21(12):2342-2347.

Osborne CK, Phippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, Gertler SZ, May JT, Burton G, Dimery I, Webster A, Morris C, Elledge R, Buzdar A. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(16):3386-3395

Paridaens R, Dirix L, Beex L, Nooij M, Cufer T, Lohrisch C, Biganzoli L, Hoorebeeck I, Duchateau L, Lobelle JP, Piccart M. 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:S19-21

Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D, Biganzoli L, Cufer T, Duchateau L, Hamilton A, Lobelle JP, Piccart M. 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. *Ann Oncol* 2003; 14(9):1391-1398

Perry MC, Kardinal CG, Korzun AH, Ginsberg SJ, Raich PC, Holland JF, Ellison RR, Kopel S, Schilling A, Aisner J, et al. Chemohormonal therapy in advanced carcinoma of the breast: Cancer and Leukemia Group B protocol 8081. *J Clin Oncol* 1987; 5(10):1534-1545

Perry MC, Kardinal CG, Weinberg V, Ginsberg SJ, Hughes A, Wood W. Chemotherapy with cyclophosphamide, adriamycin, and 5-fluorouracil compared to chemotherapy plus hormonal therapy with tamoxifen in the treatment of advanced breast cancer: an interim analysis. *J Steroid Biochem* 1985; 23(6B):1135-1140

Pritchard KI, Rolski J, Papai Z, Mauriac L, Cardoso F, Chang J, Panasci L, Ianuli C, Kahan Z, Fukase K, Lindemann JP, Macpherson MP, Neven P. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2). *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123(2):453-461.

Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, Shparyk Y, Cardona-Huerta S, Cheung KL, Philco-Salas MJ, Ruiz-Borrego M, Shao Z, Noguchi S, Rowbottom J, Stuart M, Grinsted LM, Fazal M, Ellis MJ. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast

wiekowych, < 70 lat i ≥ 70 lat

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje dodatkową analizę do badania Mouridsen 2001, w której przedstawiono wyniki w podgrupach wyróżnionych z uwagi na chorobę przerzutową

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia + TAM vs chemioterapia

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia + TAM vs chemioterapia

Opracowanie wtórne - monografia przytaczająca wyniki badania Mouridsen 2001

Nieodpowiedni komparator - w badaniu przeprowadzono porównanie z medroksyprogesteronem w dawce 1000 mg, nie ocenianym w niniejszej analizie

Nieodpowiedni komparator - w badaniu przeprowadzono porównanie z megestrolem w dawce 160 mg, nie ocenianym w niniejszej analizie

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Opracowanie wtórne - krótkie doniesienie przedstawiające wstępne wyniki badania EORTC 10951 (II faza)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - wczesne wyniki (badanie II fazy) próby EORTC 10951, które zostało poszerzone o dodatkowe pacjentki i wydłużone w ramach badania III fazy, którego wyniki zostały następnie opisane w publikacji Paridaens 2008 włączonej do niniejszej analizy (w ramach analizy wrażliwości)

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia + TAM vs chemioterapia

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia + TAM vs chemioterapia

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiedni komparator - porównanie anastrozolu 1 mg z fulwestrantem 500 mg (badanie FALCON)

cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10063):2997-3005

Robertson JF, Howell A, Buzdar A, Euler M, Lee D. Static disease on anastrozole provides similar benefit as objective response in patients with advanced breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 1999; 58(2):157-162

Robertson JF, Howell A, Gorbunova VA, Watanabe T, Pienkowski T, Lichinitser MR. Sensitivity to further endocrine therapy is retained following progression on first-line fulvestrant. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92(2):169-174

Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Emerson L, Dean A, Ellis MJ. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136(2):503-511

Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E, Lindemann J, Ellis MJ. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009; 27(27):4530-4535

Robertson JF, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M, Kleeberg UR, Come SE, Vergote I, Gertler S, Buzdar A, Webster A, Morris C. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003; 98(2):229-238

Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R, Johnson S, Caicedo JJ, Gervasio H, Manikhas G, Ben Ayed F, Burdette-Radoux S, Chaudri-Ross HA, Lang R. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer* 2003; 39(16):2318-2327

Stuart NS, Warwick J, Blackledge GR, Spooner D, Keen C, Taylor AR, Tyrell C, Webster DJ, Earl H. A randomised phase III cross-over study of tamoxifen versus megestrol acetate in advanced and recurrent breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A(11):1888-1892

Sun W, O'Dwyer PJ, Finn RS, Ruiz-Garcia A, Shapiro GI, Schwartz GK, DeMichele A, Wang D. Characterization of Neutropenia in Advanced Cancer Patients Following Palbociclib Treatment Using a Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation Approach. *J Clin Pharmacol* 2017.

Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM, Buzdar A, Bonnetterre J. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2003; 39(16):2310-2317

Tominaga T, Abe O, Ohshima A, Hayasaka H, Uchino J, Abe R, Enomoto K, Izuo M, Watanabe H, Takatani O, et al. Comparison of chemotherapy with or without medroxyprogesterone acetate for advanced or recurrent breast cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A(7):959-964

Turner NC, Ro J, Andr F, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 373(3):209-219

van Veelen H, Willemse PH, Tjabbes T, Schweitzer MJ, Sleijfer DT. Oral high-dose medroxyprogesterone acetate versus tamoxifen. A randomized crossover trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer* 1986; 58(1):7-13

Vergote I, Bonnetterre J, Thurlimann B, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski L, Webster A, Steinberg M, Euler M. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2000; 36 Suppl

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiedni komparator - anastrozol 1 mg w porównaniu z fulwestrantem 250 mg u pacjentek nie otrzymujących wcześniej hormonoterapii, lub z progresją po hormonoterapii adjuwantowej po przynajmniej 12 miesiącach od jej zakończenia

Nieodpowiedni komparator - porównanie anastrozolu 1 mg z fulwestrantem 500 mg (badanie *FIRST*)

Nieodpowiedni komparator - porównanie anastrozolu 1 mg z fulwestrantem 500 mg (badanie *FIRST*)

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiedni komparator - w badaniu przeprowadzono porównanie z megestrolem w dawce 160 mg, nie ocenianym w niniejszej analizie

Nieodpowiedni rodzaj badania – charakterystyka neutropenii występującej podczas terapii palbocycylibem na podstawie symulacji w modelu farmakokinetycznym/farmakodynamicznym wykorzystującym połączone wyniki 3 badań dla palbocycylibu (w tym dwóch, w których lek stosowano w monoterapii).

Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywna analiza do badań the North American oraz TARGET; ocena po zmianie terapii (cross-over po PD) ANA na TAM i odwrotnie, na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia + MPA vs chemioterapia; w kryteriach włączenia do badania nie wymagano dodatniego statusu receptorów hormonalnych, nie przedstawiono również charakterystyk pacjentek w zakresie tego parametru ani wyników w podgrupie chorych HR+

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Nieodpowiedni komparator - w badaniu przeprowadzono porównanie z medroksyprogesteronem w dawce 900 mg, nie ocenianym w niniejszej analizie

Opracowanie wtórne - krótka notka prasowa opisująca badanie porównujące anastrozol z tamoksyfenem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi

4:S84-5

Vergote I. Fulvestrant versus anastrozole as second-line treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2002; 38 Suppl 6:S57-8

Opracowanie wtórne - krótka notka prasowa opisująca wyniki połączonej analizy badań 0020 oraz 0021 (Howell 2000 i Osborne 2000), badania te oceniały pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, Colleoni M, Iwata H, Harbeck N, Cristofanilli M, Zhang K, Thiele A, Turner NC, Rugo HS. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: Detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016; 21(10):1165-1175

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Viladiu P, Alonso MC, Avella A, Beltran M, Borrás J, Ojeda B, Bosch FX. Chemotherapy versus chemotherapy plus hormone therapy in postmenopausal advanced breast cancer patients. A randomized trial. *Cancer* 1985; 56(12):2745-2750

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia + TAM vs chemioterapia + MPA vs chemioterapia

Vuppalanchi R, Saxena R, Storniolo AM, Chalasani N. Pseudocirrhosis and liver failure in patients with metastatic breast cancer after treatment with palbociclib. *Hepatology* 2016

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis dwóch przypadków pseudomarskości wątroby po palbocyclobie

Willemse PH, Ploeg E, Sleijfer DT, Tjabbes T, Veelen H. A randomized comparison of megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in patients with advanced breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 1990; 26(3):337-343

Nieodpowiednia interwencja - badanie przedstawia porównanie megestrolu 160 mg z medroksyprogesteronem 1000 mg

Xu B, Jiang Z, Shao Z, Wang J, Feng J, Song S, Chen Z, Gu K, Yu S, Zhang Y, Wang C, Zhang F, Yang J. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67(1):223-230

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

Yayoi E, Takatsuka Y, Maeura Y, Kotsuma Y, Kobayashi T, Aikawa T, Hirai T, Kaji M, Kitada M, Tatsuta M. Comparison of response to 5'-deoxy-5-fluorouridine therapy alone and in combination with tamoxifen or medroxyprogesterone acetate in advanced and recurrent breast cancer. *International journal of oncology* 1994; 5(1):27-32

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia + TAM vs chemioterapia + MPA vs chemioterapia; oba te leki podawano w niestandardowych dawkach uzależnionych od masy ciała pacjentów

Zhang Q, Shao Z, Shen K, Li L, Feng J, Tong Z, Gu K, Wang X, Xu B, Sun G, Chen H, Rukazenkov Y, Jiang Z. Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a randomized, double-blind registrational trial in China. *Oncotarget* 2016; 7(35):57301-57309.

Nieodpowiednia populacja - pacjentki po progresji na terapii adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii, lub po hormonoterapii w chorobie zaawansowanej

3.6. Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Chirila 2017** Chirila C, Mitra D, Colosia A, Ling C, Odom D, Iyer S, Kaye JA. Comparison of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant with endocrine therapies for advanced/metastatic breast cancer: network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* May 2017;1-25. doi:10.1080/03007995.2017.1325730.
- Clark 2016** Clark AS, Karasic TB, DeMichele A, Vaughn DJ, O'Hara M, Perini R, Zhang P, Lal P, Feldman M, Gallagher M, O'Dwyer PJ. Palbociclib (PD0332991)-a Selective and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor: A Review of Pharmacodynamics and Clinical Development. *JAMA Oncol* 2016; 2(2):253-260.
- Mangini 2015** Mangini NS, Wesolowski R, Ramaswamy B, Lustberg MB, Berger MJ. Palbociclib: A Novel Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Ann Pharmacother* 2015; 49(11):1252-1260.
- Niraula 2016** Niraula S, Ocana A. Mechanism of drug resistance in relation to site of metastasis: Meta-analyses of randomized controlled trials in advanced breast cancer according to anticancer strategy. *Cancer Treat Rev* 2016; 50:168-174.
- Rocca 2016** Rocca A, Schirone A, Maltoni R, Bravaccini S, Cecconetto L, Farolfi A, Bronte G, Andreis D. Progress with palbociclib in breast cancer: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9(2):83-105.

3.7. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

- | | |
|--|--|
| <p>Abraham J. Palbociclib and letrozole for ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. J Community Supportive Oncol 2015; 13(3):83-86</p> | <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe o stosowaniu palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem u pacjentów z hormonozależnym, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi - nie przedstawiono informacji o systematycznym wyszukiwaniu danych w bazach informacji medycznej</p> |
| <p>Boer K. Impact of palbociclib combinations on treatment of advanced estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor 2-negative breast cancer. Onco Targets Ther 2016; 9:6119-6125</p> | <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe o stosowaniu palbocyklibu w dopuszczonych skojarzeniach u pacjentów z hormonozależnym, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi - nie przedstawiono informacji o systematycznym wyszukiwaniu danych w bazach informacji medycznej</p> |
| <p>Bowles HJ, Clarke KL. Palbociclib: A New Option for Front-Line Treatment of Metastatic, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. J Adv Pract Oncol 2015; 6(6):577-581</p> | <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe o stosowaniu palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem u pacjentów z hormonozależnym, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi - nie przedstawiono informacji o systematycznym wyszukiwaniu danych w bazach informacji medycznej</p> |
| <p>Cadoo KA, Gucalp A, Traina TA. Palbociclib: an evidence-based review of its potential in the treatment of breast cancer. Breast Cancer (Dove Med Press) 2014; 6:123-133</p> | <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe opisujące potencjał palbocyklibu jako terapii raka piersi - nie przedstawiono informacji o systematycznym wyszukiwaniu danych w bazach informacji medycznej</p> |
| <p>Ehab M, Elbaz M. Profile of palbociclib in the treatment of metastatic breast cancer. Breast Cancer (Dove Med Press) 2016; 8:83-91</p> | <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe opisujące palbocyklib w leczeniu przerzutowego raka piersi - nie przedstawiono informacji o systematycznym wyszukiwaniu danych w bazach informacji medycznej</p> |
| <p>Morikawa A, Henry NL. Palbociclib for the treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 2015; 21(16):3591-3596</p> | <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe opisujące palbocyklib jako terapię skojarzoną w hormonozależnym, HER2-ujemnym raku piersi - nie przedstawiono informacji o systematycznym wyszukiwaniu danych w bazach informacji medycznej</p> |
| <p>NIHR HSC. Palbociclib for advanced ER-positive/HER2-negative breast cancer in postmenopausal women ? first line in combination with letrozole (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2014 (4)</p> | <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe opisujące palbocyklib w leczeniu hormonozależnego, HER2-ujemnego przerzutowego raka piersi - nie przedstawiono informacji o systematycznym wyszukiwaniu danych w bazach informacji medycznej</p> |
| <p>Ohno S. Tolerability of Therapies Recommended for the Treatment of Hormone Receptor-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Clin Breast Cancer 2016; 16(4):238-246</p> | <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe opisujące palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu hormonozależnego, HER2-ujemnego przerzutowego raka piersi - nie przedstawiono informacji o systematycznym wyszukiwaniu danych w bazach informacji medycznej</p> |
| <p>Ohno S. Tolerability of Therapies Recommended for the Treatment of Hormone Receptor-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Clin Breast Cancer 2016; 16(4):238-246</p> | <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe opisujące bezpieczeństwo terapii rekomendowanych w leczeniu hormonozależnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi - nie przedstawiono informacji o systematycznym wyszukiwaniu danych w bazach informacji medycznej</p> |

Owsley J, Jimeno A, Diamond JR. Palbociclib: CDK4/6 inhibition in the treatment of ER-positive breast cancer. *Drugs Today* 2016; 52(2):119-129

Schmidt M. Palbociclib - from Bench to Bedside and Beyond. *Breast Care (Basel)* 2016; 11(3):177-181

Steger GG, Gnant M, Bartsch R. Palbociclib for the treatment of postmenopausal breast cancer - an update. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(2):255-263

Vidula N, Rugo HS. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer: A Review of Preclinical and Clinical Data. *Clin Breast Cancer* 2016; 16(1):8-17

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji przedstawiono przegląd aktualnie dostępnych informacji dotyczących palbocyklibu, w tym przedkliniczne oraz kliniczne dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, a także aktualnie trwające badania, jednak publikacja miała charakter monografii i nie przeprowadzono w jej ramach przeglądu systematycznego.

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe opisujące palbocyklib - nie przedstawiono informacji o systematycznym wyszukiwaniu danych w bazach informacji medycznej

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe opisujące palbocyklib w terapii raka piersi u kobiet po menopauzie - nie przedstawiono informacji o systematycznym wyszukiwaniu danych w bazach informacji medycznej

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe opisujące inhibitory kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6 w terapii raka piersi - nie przedstawiono informacji o systematycznym wyszukiwaniu danych w bazach informacji medycznej

3.8. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 8 maja 2017 r.

Tabela 103. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	palbociclib[all]	271
2	metastatic[all] OR advanced[all]	1235824
3	breast cancer[all]	336520
4	(#1 AND #2 AND #3)	94
5	tamoxifen[all]	26429
6	anastrozole[all]	1892
7	letrozole[all]	2516
8	fulvestrant[all]	2475
9	exemestane[all]	1193
10	megestrol acetate[all]	1642
11	medroxyprogesterone[all]	8526
12	(#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	39638
13	(#2 AND #3 AND #12)	4420
14	randomized controlled trial[pt]	429440
15	random allocation[mh]	89153
16	random*[tiab]	892405
17	controlled[tiab]	606883
18	(#14 OR #15 OR #16 OR #17)	1404110
19	(#13 AND #18)	995
20	(#4 OR #19)	1068

Tabela 104. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'palbociclib'/exp OR palbociclib AND [embase]/lim	1144

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
2	metastatic OR advanced AND [embase]/lim	736852
3	'breast cancer'/exp AND [embase]/lim	365157
4	#1 AND #2 AND #3	308
5	tamoxifen AND [embase]/lim	54122
6	anastrozole AND [embase]/lim	7949
7	letrozole AND [embase]/lim	9069
8	fulvestrant AND [embase]/lim	6666
9	exemestane AND [embase]/lim	4977
10	'megestrol acetate' AND [embase]/lim	4803
11	medroxyprogesterone AND [embase]/lim	19812
12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	83688
13	#2 AND #3 AND #12	8892
14	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	342140
15	random*:ab,ti AND [embase]/lim	976298
16	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	638429
17	randomization:de AND [embase]/lim	46128
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	1398189
19	#13 AND #18	1682
20	#4 OR #19	1920

Tabela 105. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	palbociclib in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	55
2	metastatic or advanced in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	42531
3	breast cancer in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	23480
4	#1 and #2 and #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	38
5	tamoxifen in Trials	3752
6	anastrozole in Trials	706

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
7	letrozole in Trials	904
8	fulvestrant in Trials	204
9	exemestane in Trials	502
10	megestrol acetate in Trials	417
11	medroxyprogesterone in Trials	1813
12	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 in Trials	6811
13	#2 and #3 and #12 in Trials	1292
14	#4 or #13	1298

3.9. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

3.9.1. PALOMA-1

Tabela 106. Charakterystyka (critical appraisal) badania PALOMA-1.

PALOMA-1 (publikacje Finn 2015, Bell 2016; NCT00721409)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją 2 fazy, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)
Liczba ośrodków	50 (12 krajów)
Okres obserwacji	<p>mediana 29,6 mies. (95% CI: 27,9; 36,0) w grupie PAL+LET, 27,9 mies. (95% CI: 25,5; 31,1) w grupie LET (data odcięcia danych dla analizy końcowej: 29.11.2013)</p> <p>zaplanowano włączyć 60 pacjentów (po 30 w grupie) do kohorty 1, celem dostarczenia danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności (PFS) w populacji chorych na ABC, ER+, HER2-; do kohorty 2 zaplanowano włączyć 150 pacjentów (po 75 w grupie), z amplifikacją genu <i>CCND1</i> lub utratą p16;</p> <p>analiza eksploracyjna – w kohorcie 1; analiza pierwszorzędowego punktu (PFS) – początkowo tylko dla kohorty 2;</p> <p>oszacowano, że przy założeniu 114 zdarzeń PFS w kohorcie 2, przy użyciu testu jednostronnego, $\alpha = 0,10$, wielkość próby 150 umożliwia, z 80% mocą wykrycie różnicy HR = 0,67 (PAL+LET vs LET), włączając jedną analizę wstępną (<i>interim</i>); HR reprezentuje medianę PFS rzędu 9 mies. w grupie kontrolnej i 13,5 mies. w interwencji;</p> <p>po stwierdzeniu w kohorcie 1 prawie 2-krotnie większego odsetka chorych wycofywanych z badania w grupie kontrolnej z powodu progresji choroby, wykonano niezaplanowaną analizę na podstawie 31 zdarzeń progresji lub zgonu</p> <p>niezaplanowana analiza <i>interim</i> w kohorcie 1, wykonana na podstawie 31 zdarzeń PFS wykazała klinicznie istotną skuteczność PAL+LET vs LET: HR = 0,35 (95% CI: 0,170; 0,72), $p = 0,006$; dodatkowo analiza wstępna (<i>preliminary</i>) wykazała brak dodatkowych korzyści z doboru pacjentów na podstawie amplifikacji genu <i>CCDN1</i> lub utraty p16, oprócz stosowania kryteriów odnośnie receptorów: HR+ i HER2-: HR = 0,37 (95% CI: 0,10; 1,40), $p = 0,13$ dla zmian w <i>CCDN1</i> lub p16 wobec braku zmian w <i>CCDN1</i> lub p16 – HR = 0,19 (95% CI: 0,05; 0,67), $p = 0,045$; na tej podstawie zakończono dobór pacjentów do kohorty 2 i zmieniono plan analizy statystycznej – analiza pierwszorzędowego punktu końcowego zostanie wykonana na podstawie danych z połączonych kohort 1 i 2; zmiany te wprowadzono prospektywnie bez dostępnych wyników skuteczności z kohorty 2 – były one nadzorowane i zaaprobowane przez komitet ds. badań;</p> <p>w momencie zakończenia włączania pacjentów do badania 165 chorych zostało losowo przydzielonych do grup – 65 w kohorcie 1 i 99 w kohorcie 2; na podstawie tych samych założeń oszacowano, że taka wielkość próby umożliwi w końcowej analizie (<i>final analysis</i>) wykazanie z 80% mocą wydłużenia PFS z 9 mies. do 13,5 mies. w grupie PAL+LET w porównaniu do monoterapii LET, HR = 0,67, przy 114 zdarzeniach progresji lub zgonu;</p> <p>druga analiza <i>interim</i> została wykonana z uwzględnieniem powyższych zmian protokołu, w momencie gdy wystąpiła około połowa oczekiwanych zdarzeń progresji lub zgonu w obu kohortach (ok. 57 ze 114 zdarzeń) – w danym momencie wystąpiło 67 zdarzeń progresji lub</p>
Oszacowanie wielkości próby	<p>Klasyfikacja AOTMiT IIA</p> <p>Sponsor Pfizer</p>

PALOMA-1 (publikacje Finn 2015, Bell 2016; NCT00721409)

<p>Analiza statystyczna</p>	<p>zgonu i HR dla całej populacji wyniósł 0,37 (95% CI: 0,21; 0,63), $p < 0,0001$;</p> <p>po przeprowadzeniu tej analizy zaobserwowano znaczny spadek częstości występowania zdarzeń w czasie i dlatego wprowadzono kolejną korektę w planie analizy końcowej – analiza końcowa będzie wykonana po wystąpieniu 95 zdarzeń progresji lub zgonu, umożliwiając z mocą $> 98\%$ wykazanie różnicy między grupami HR = 0,50, dla testu jednostronnego i $\alpha = 0,10$ lub z mocą 75% wykrycie różnicy HR = 0,67;</p> <p>hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) terapii skojarzonej PAL 125 + LET 2,5 nad terapią LET 2,5 w wydłużaniu PFS u pomenopauzalnych kobiet chorych na ABC ER+, HER2-, które nie otrzymały wcześniej terapii systemowej w chorobie zaawansowanej/przerzutowej</p> <p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>), ocena badaczy (<i>investigator-assessed</i>) – def. czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby lub zgonu; w populacji ITT <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response</i>), wg kryteriów RECIST; w populacji ITT • Korzyść kliniczna (CBR, z ang. <i>clinical benefit</i>) – def. suma odpowiedzi całkowitej (CR, z ang. <i>complete response</i>) i częściowej (PR, z ang. <i>partial response</i>) i choroby stabilnej (StD, z ang. <i>choroba stabilna</i>) utrzymującej się przez ≥ 24 tygodnie; w populacji ITT • Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. <i>duration of response</i>); w populacji ITT; dla chorych uzyskujących CR lub PR • Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>); w populacji ITT • Bezpieczeństwo; w populacji <i>safety</i> • Ocena bólu – ocena wykonywana przez pacjentów, przy użyciu kwestionariusza zmodyfikowanego <i>Brief Pain Inventory (Short Form; mBPI-sf)</i> – wykonywana 1. dnia każdego cyklu leczenia
<p>Punkty końcowe</p>	<p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response</i>), wg kryteriów RECIST; w populacji ITT • Korzyść kliniczna (CBR, z ang. <i>clinical benefit</i>) – def. suma odpowiedzi całkowitej (CR, z ang. <i>complete response</i>) i częściowej (PR, z ang. <i>partial response</i>) i choroby stabilnej (StD, z ang. <i>choroba stabilna</i>) utrzymującej się przez ≥ 24 tygodnie; w populacji ITT • Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. <i>duration of response</i>); w populacji ITT; dla chorych uzyskujących CR lub PR • Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>); w populacji ITT • Bezpieczeństwo; w populacji <i>safety</i> • Ocena bólu – ocena wykonywana przez pacjentów, przy użyciu kwestionariusza zmodyfikowanego <i>Brief Pain Inventory (Short Form; mBPI-sf)</i> – wykonywana 1. dnia każdego cyklu leczenia

Interwencja i komparatory

- **PAL 125 + LET 2,5: Palbocyklib 125 mg qd** (cykl 28-dniowy: 3 tygodnie leku, 1 tydzień przerwy) + **Letrozol 2,5 mg qd**
- **LET 2,5: Letrozol 2,5 mg qd**
- Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania z badania lub zgonu.
- W przypadku wystąpienia toksyczności terapii dozwolone czasowe wstrzymanie podawania leku i redukcje dawki.
- Ocena guza wykonywana lokalnie w momencie skryningu i co 8 tygodni; za pomocą TK lub MRI. Chorzy z odpowiedzią musieli mieć udokumentowane potwierdzenie odpowiedzi nie później niż 4 tygodnie po stwierdzeniu odpowiedzi początkowej. Skany kości co 12 tygodni.

Modyfikacja dawkowania (dane z suplementu):

- Neutropenia 4. stopnia → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień
- Trombocytopenia 4. stopnia → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień
- Neutropenia 3. stopnia wraz z udokumentowanym zakażeniem lub gorączką $\geq 38,5^\circ \text{C}$ → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień
- Niehematologiczne zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia (w tym nudności, wymioty, biegunka oraz nadciśnienie tętnicze, jeśli utrzymywały się pomimo leczenia) → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień
- Opóźnienie kolejnej dawki któregośkolwiek leku o > 1 tydzień z powodu utrzymujących się TRAEs (liczba płytek krwi $< 50000/\mu\text{l}$, ANC $< 1000/\mu\text{l}$, niehematologiczne AEs ≥ 3 . stopnia) (tylko w fazie 1) → Jeśli w czasie < 2 tygodni wystąpi poprawa, kontynuowanie dawkowania zmniejszonego o 1 stopień
- Niezdolność do przyjęcia $\geq 80\%$ zaplanowanej dawki PAL lub LET w czasie 2. cyklu z powodu AEs prawdopodobnie związanych z leczeniem (tylko w fazie 1) → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień

PALOMA-1 (publikacje Finn 2015, Bell 2016; NCT00721409)

- Palbocyklib: obniżenie o 1 stopień – do 100 mg/dzień, obniżenie o dwa stopnie – do 75 mg/dzień; zmniejszenie dawki < 75 mg było niedozwolone; zmiana dawkowania letrozolu nie była dozwolona

Kryteria wznowienia leczenia (dane z suplementu):

- ANC \geq 1000/ μ l
- Liczba płytek krwi \geq 50000/ μ l
- Poprawa niehematologicznych AEs do stanu początkowego lub \leq 1. Stopnia (lub, w zależności od decyzji badacza, \leq 2. stopnia, bez ryzyka naruszenia bezpieczeństwa pacjenta)
- Jeśli powyższe warunki nie są spełnione – leczenie letrozolem mogło być kontynuowane, ale leczenie palbocyklibem musiało być opóźnione o 1 tydzień; jeśli po 1-tygodniowym opóźnieniu wystąpiła poprawa (wg powyższych) leczenie palbocyklibem mogło zostać wznowione
- Jeśli po 2-tygodniowym opóźnieniu nie wystąpiła poprawa (włączając 1 tydzień przerwy podawania leku, zgodny z harmonogramem) – leczenie palbocyklibem powinno być całkowicie zakończone, jeśli toksyczność terapii została uznana za związaną z leczeniem (po konsultacji ze sponsorem)
- Kryteria nie dotyczą letrozolu

Dodatkowe leczenie: bd.

- Czasowe wstrzymanie terapii z powodu AEs: 27 (33%) w grupie PAL+LET vs 3 (4%) w grupie LET
- Opóźnienie podania leku z powodu AEs: 33 (40%) w grupie PAL+LET
- Procent podanej terapii w stosunku do zaplanowanej (*mean relative dose intensity*): 94% (SD: 26) w grupie PAL+LET
- Opóźnienie cyklu i zmniejszenie dawki nie dotyczą grupy LET

Populacja					
Kryteria włączenia					
					<ul style="list-style-type: none"> • ABC lub MBC: miejscowy nawrót choroby nie kwalifikujący się do operacji lub obecność przerzutów choroby • ER-dodatni – ocena metodą immunohistochemiczną, ocena tkanki guza pierwotnego lub tkanki guza po nawrocie • HER2-ujemny – ocena za pomocą metody FISH lub immunohistochemiczną • brak wcześniejszego leczenia choroby zaawansowanej • kobiety po menopauzie • wiek \geq 18 lat • mierzalna choroba według kryteriów RECIST lub obecność zmian w kościach • status sprawności 0 lub 1 wg ECOG • prawidłowa czynność narządów wewnętrznych (ocena na podstawie badań laboratoryjnych)
Kryteria wykluczenia					<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie letrozolu w terapii neo- lub adjuwantowej w okresie < 12 mies. przed włączeniem do badania • jakkolwiek wcześniejsza terapia choroby zaawansowanej • wcześniejsze stosowanie inhibitora CDK • przerzuty do mózgu
Charakterystyka populacji	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Stan sprawności wg ECOG, n (%)	Obecność przerzutów trzewnych, n (%)	Okres bez wznowy choroby (<i>disease-free interval</i>)
PAL 125 + LET 2,5	84	63 (54–71)	0: 46 (55%) 1: 38 (45%)	37 (44%)	1) 25 (30%) 2) 59 (70%) 3) 44 (52%)
LET 2,5	81	64 (56–70)	0: 45 (56%) 1: 36 (44%)	43 (53%)	1) 30 (37%) 2) 51 (63%) 3) 37 (46%)

PALOMA-1 (publikacje Finn 2015, Bell 2016; NCT00721409)

1) > 12 mies. od terapii adjuwantowej do nawrotu; 2) ≤ 12 mies. od terapii adjuwantowej do nawrotu lub choroby zaawansowanej *de-novo*; 3) tylko choroba zaawansowana *de-novo*

Wyjściowe różnice między grupami – wyjściowe charakterystyki demograficzne były dobrze dopasowane pomiędzy grupami, z wyjątkiem niewielkich różnic w umiejscowieniu choroby, okresu bez wznowy choroby i wcześniejszego leczenia

Przebieg chorych w badaniu PALOMA-1	Kohorta 1		Kohorta 2	
	PAL + LET	LET	PAL + LET	LET
Skryning			400	
	81		319	
▪ wykluczenie:	15		220	
– nie spełnienie kryteriów włączenia	11		203	
– spełnianie kryteriów włączenia	4		13	
– oba powyższe			4	
Randomizacja	66		99	
Przydział do interwencji	34 (100%)	32 (100%)	50 (100%)	49 (100%)
▪ otrzymanie przydzielonej interwencji	33 (97%)	29 (91%)	50 (100%)	48 (98%)
▪ nie otrzymanie interwencji	1 (3%)	3 (9%)		1 (2%)
– wycofanie zgody	1 (3%)	3 (9%)		1 (2%)
Zakończenie leczenia	26 (76%)	28 (88%)	38 (76%)	41 (84%)
▪ AEs	8 (24%)	1 (3%)	3 (6%)	1 (2%)
▪ PD lub nawrót choroby	16 (47%)	22 (69%)	26 (52%)	35 (71%)
▪ wycofanie zgody	2 (6%)	2 (6%)	3 (6%)	3 (6%)
▪ ogólne pogorszenie stanu zdrowia		1 (3%)	5 (10%)	2 (4%)
▪ zgon			1 (2%)	
▪ Inne przyczyny		2 (6%)		
Analiza ITT	34 (100%)	32 (100%)	50 (100%)	49 (100%)
kontynuacja terapii w momencie odcięcia danych dla głównej analizy (29.11.2013)	19 (23%)		8 (10%)	
Analiza PRO	76 (90%)		74 (91%)	

Wyniki

Skuteczność kliniczna – PAL+LET vs LET

Analiza końcowa, odcięcie danych: 29.11.2013; populacja ITT (N = 84 vs N = 81); Finn 2015

- **PFS**; liczba zdarzeń; mediana (95% CI) [mies.]: 41; 20,2 (13,8; 27,5) vs 59; 10,2 (5,7; 12,6); HR = 0,488 (0,319; 0,748); p = 0,0004
 - **PFS, kohorta 1**, mediana (95% CI) [mies.]: 26,1 (11,2; NO) vs 5,7 (2,6; 10,5); HR = 0,299 (95% CI: 0,156; 0,572); p < 0,0001
 - **PFS, kohorta 1**, mediana (95% CI) [mies.]: 18,1 (13,1; 27,5) vs 11,1 (7,1; 16,4); HR = 0,508 (0,303; 0,853), p = 0,046
 - analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych były spójne z powyższymi – wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS w grupie PAL+LET vs LET; z wyjątkiem podgrupy pacjentów z nawrotem choroby w okresie ≤ 12 mies. od zakończenia leczenia adjuwantowego, co może wynikać ze zbyt małej liczby chorych (wynik na korzyść grupy PAL+LET, ale nieistotny statystycznie)
 - wyniki analizy wrażliwości spójne z wynikami analizy głównej (w publikacji nie przedstawiono danych)
- **OS**; mediana (95% CI) [mies.]: 37,5 (28,4; NO) vs 33,3 (26,4; NO); HR = 0,813 (0,492; 1,345), p = 0,42

PALOMA-1 (publikacje Finn 2015, Bell 2016; NCT00721409)

- **ORR**; n (%): 36 (42,9%) vs 27 (33,3%), p = 0,13
- **CBR**; n (%): 68 (81,0%) vs 47 (58,0%), p = 0,0009
- **CR**; n (%): 1 (1%) vs 1 (1%)
- **PR**; n (%): 35 (42%) vs 26 (32%)
- **StD**; n (%): 37 (44%) vs 30 (37%)
 - **StD ≥ 24 tyg.**; n (%): 32 (38%) vs 20 (25%)
 - **StD < 24 tyg.**; n (%): 5 (6%) vs 10 (12%)
- **PD**; n (%): 3 (4%) vs 18 (22%)
- **nieznana**; n (%): 8 (10%) vs 6 (7%)
- **DoR**; mediana (95% CI) [mies.]: 20,3 (13,4; 25,8) vs 11,1 (9,3; 31,6)

Analiza końcowa, odcięcie danych: 29.11.2013; populacja z chorobą mierzalną (N = 65 vs N = 66); Finn 2015

- **ORR**; n (%): 36 (55,4%) vs 26 (39,4%), p = 0,047
- **CR**; n (%): 1 (2%) vs 0
- **PR**; n (%): 35 (54%) vs 26 (39%)
- **StD**; n (%): 20 (31%) vs 22 (33%)
- **PD**; n (%): 2 (3%) vs 15 (23%)
- **nieznana**; n (%): 7 (11%) vs 3 (5%)

Ocena bólu – Brief Pain Inventory; populacja z oceną początkową i ≥ 1 wynikiem w okresie leczenia (N = 76 vs N = 74); Bell 2016

- nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stopniu nasilenia bólu oraz jego wpływu na życie codzienne
- ograniczenie analizy stanowi brak dopasowania wyników na dane dotyczące dodatkowego stosowania leków przeciwbólowych oraz radioterapii paliatywnej celem kontroli bólu.

NO – nie osiągnięto

Bezpieczeństwo – PAL+LET vs LET

Analiza końcowa, odcięcie danych: 29.11.2013; populacja safety (N = 83 vs N = 77); Finn 2015

- **ciężkie (serious) AEs**: zatorowość płucna (3,6% vs 0), ból pleców (2,4% vs 0), biegunka (2,4% vs 0)
- **przedwczesne zakończenie leczenia**
 - z powodu PD: 50,6% vs 74,0%
 - z powodu AEs: 13,3% vs 2,6%
 - z powodu TRAEs: 7,2% vs 2,6%
- **zgon**: 1 zgon (w grupie PAL+LET) z powodu PD; nie stwierdzono zgonów z powodu TRAEs
- **AEs bez względu na stopień nasilenia**: 100% vs 84,4%
 - **najczęstsze (≥ 20%)**: neutropenia (74,7% vs 5,2%), leukopenia (43,4% vs 2,6%), zmęczenie (41,0% vs 23,4%), niedokrwistość (34,9% vs 6,5%), nudności (25,3% vs 13,0%), ból stawów (22,9% vs 15,6%), łysienie (21,7% vs 2,6%), biegunka (20,5% vs 10,4%), uderzenia gorąca (20,5% vs 11,7%)
- nie stwierdzono żadnego przypadku gorączki neutropenicznej ani zakażeń związanych z neutropenią
- **AEs 3. stopnia**: 59,0% vs 20,8%
 - **w obu grupach**: neutropenia (48,2% vs 1,3%), niedokrwistość (4,8% vs 1,3%), zmęczenie (2,4% vs 1,3%), nudności (2,4% vs 1,3%), duszność (2,4% vs 1,3%), ból stawów (1,2% vs 2,6%), ból (1,2% vs 1,3%), ból kręgosłupa (1,2% vs 1,3%)
 - **odnotowane tylko w grupie PAL+LET**: n = 16 (19,3%): leukopenia, n = 3 (3,6%): biegunka; n = 2 (2,4%): trombocytopenia, astenia, ból brzucha, zwiększenie aktywności transferazy γ-glutamylowej, zmniejszenie liczby białych krwinek, n = 1 (1,2%): zmniejszony apetyt, ból kości, grypa, ból mięśniowo-szkieletowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zwiększenie aktywności ast, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, sztywność stawów, zapalenie płuc, rana, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, ból nowotworowy, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, choroba wieńcowa, duszność wysiłkowa, rak jajowodów, złamanie kości, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, granulocytopenia, hipermagnezemia, wysuwanie się krążka międzykręgowego, kamica nerki, zmniejszenie liczby neutrofilów, złamanie patologiczne, zapalenie okostnej, wybroczyny (*petechiae*), zaburzenia nerek, bakteremia gronkowcowa, niedrożność cewki moczowej

PALOMA-1 (publikacje Finn 2015, Bell 2016; NCT00721409)

- **odnotowane tylko w grupie LET**, wysięk opłucnowy (n = 2); pozostałe u n = 1 (1,3%): ból pleców, wymioty, nadciśnienie, ból w klatce piersiowej, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zaburzenia smaku, hipokalcemia, zapalenie błony śluzowej, ból szyi, ból miednicy, zawał serca, złamanie kości udowej, niedrożność jelita, skaleczenie, achalazja przełyku, odma płucna, obrzęk podskórny
- **AEs 4. stopnia:** 16,9% vs 0
 - **PAL+LET:** neutropenia (n = 5), zatorowość płucna (n = 4),
 - pozostałe u n = 1: zgorzel, złamanie kości ramiennej, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia), ból kości, ból w klatce piersiowej, ból kości, ból pleców, zmęczenie, niedokrwistość

Uwagi

- ramy czasowe badania: 22.12.2009 – 12.05.2012 (Finn 2015)
- badanie prowadzono w 12 krajach: Kanada, Francja, Niemcy, Węgry, Irlandia, Włochy, Rosja, Republika Południowej Afryki, Korea Południowa, Hiszpania, Ukraina, USA
- w badaniu chore włączano w dwóch oddzielnych kohortach: w kohorcie 1 włączano chore z receptorem ER+ i HER2-, a do kohorty 2 dodatkowo wymagano amplifikacji genu CCND1 i/lub utraty p16 (znane również jako *INK4A* lub *CDKN2A*)
- randomizacja: do grup w stosunku 1:1; przy użyciu interaktywnego systemu internetowego (*interactive web-based randomisation system*); z zastosowaniem bloków randomizacyjnych (wielkość bloku 6, dla każdego czynnika stratyfikacji); czynniki stratyfikacji: umiejscowienie przerzutów (trzewia, tylko kości, inne), okres bez wznowy choroby (> 12 mies. od terapii adjuwantowej do nawrotu vs ≤ 12 mies. od terapii adjuwantowej do nawrotu lub choroby zaawansowanej *de-novo*)
- zaślepienie: brak – ale kody randomizacyjne ujawniane tylko dla analizy *interim* i końcowej; zmiana interwencji pomiędzy grupami (*cross-over*) była niemożliwa
- Ocena bólu – celem sprawdzenia czy palbocyclob wpływa na wystąpienie dodatkowych AEs, innych niż powszechnie obserwowane (tj. bóle mięśni i stawów)
- Populacja ITT – wszyscy chorzy poddani randomizacji
- Populacja *safety* – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- Populacja PRO – chorzy poddani randomizacji, którzy wypełnili kwestionariusz BPI na początku badania i ≥ 1 raz później

3.9.2. PALOMA-2

Tabela 107. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PALOMA-2.

PALOMA-2 (publikacje Finn 2016, doniesienia konferencyjne Rugo 2016 i Ruiz 2017; NCT01740427)

Metodyka					
Rodzaj badania	prospektywne badanie 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą				
Zaślepienie	podwójne				
Skala Jadad	5 (R2;B2;W1)				
Liczba ośrodków	186 (17 krajów, w tym Polska)				
Okres obserwacji	mediana 23 miesiące (data odcięcia danych dla analizy końcowej: 26.02.2016)				
Oszacowanie wielkości próby	oszacowano, że należy włączyć 650 pacjentów, by z 90% mocą testu jednostronnego, $\alpha = 0,025$, wykryć różnicę między grupami HR rzędu 0,69 (co odpowiada 31% redukcji ryzyka lub 44% wydłużeniu mediany PFS w grupie PAL+LET vs LET [13 vs 9 mies.]), przy stwierdzeniu 347 zdarzeń progresji lub zgonu;				
	<table border="0"> <tr> <td>Klasyfikacja AOTMiT</td> <td>IIA</td> </tr> <tr> <td>Sponsor</td> <td>Pfizer</td> </tr> </table>	Klasyfikacja AOTMiT	IIA	Sponsor	Pfizer
Klasyfikacja AOTMiT	IIA				
Sponsor	Pfizer				

PALOMA-2 (publikacje Finn 2016, doniesienia konferencyjne Rugo 2016 i Ruiz 2017; NCT01740427)

<p>Analiza statystyczna</p>	<p>zaplanowano przeprowadzenie analizy wstępnej (<i>interim</i>) po wystąpieniu ok. 65% zdarzeń, aby umożliwić zatrzymanie badania w przypadku uzyskania wystarczających dowodów skuteczności terapii lub stwierdzenia braku skuteczności</p> <p>hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) terapii skojarzonej PAL 125 + LET 2,5 nad terapią PBO + LET 2,5 w wydłużaniu PFS u pomenopauzalnych kobiet chorych na ABC ER+, HER2-, które nie otrzymały wcześniej terapii systemowej w chorobie zaawansowanej/przerzutowej</p>
<p>Punkty końcowe</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>), ocena badacza (<i>investigator-assessed</i>) – def. czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (wg kryteriów RECIST); w populacji ITT <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>); w populacji ITT Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response</i>) – def. potwierdzona odpowiedź całkowita (CR, z ang. <i>complete response</i>) lub częściowa (PR, z ang. <i>partial response</i>); w populacji ITT Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. <i>duration of response</i>); w populacji ITT Korzyść kliniczna (CBR, z ang. <i>clinical benefit response</i>) – def. suma odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) i choroby stabilnej (StD, z ang. <i>choroba stabilna</i>) utrzymującej się przez ≥ 24 tygodnie; w populacji ITT Bezpieczeństwo; w populacji <i>safety</i> Jakość życia (HRQoL, z ang. <i>health-related quality-of-life</i>) – ocena własna pacjentów (PRO, z ang. <i>patient-reported outcomes</i>), przy użyciu kwestionariuszy <i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i> i <i>the Functional Assessment of Cancer Therapy–Breast</i> - doniesienia konferencyjne Rugo 2016

Interwencja i komparatory

- **PAL 125 + LAT 2,5: Palbocyklib 125 mg qd** (cykl 28-dniowy: 3 tygodnie leku, 1 tydzień przerwy) + **Letrozol 2,5 mg qd**
- **PBO + LET 2,5: Placebo** dopasowane do palbocyklibu + **Letrozol 2,5 mg qd**
- Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby (wg RECIST), nieakceptowalnej toksyczności, wycofania z badania lub zgonu
- Leczenie można było kontynuować pomimo stwierdzenia PD, jeśli wg decyzji badacza stanowiło to korzyść dla pacjenta
- W razie zakończenia palbocyklibu/placebo dozwolone było kontynuowanie letrozolu
- Zmiana interwencji pomiędzy grupami (*cross-over*) nie była dozwolona
- W przypadku wystąpienia toksyczności terapii dozwolone czasowe wstrzymanie podawania palbocyklibu/placebo i redukcje dawki
- Redukcja dawki letrozolu – zabroniona
- Rozpoczęcie kolejnego cyklu palbocyklibu/placebo – gdy stwierdzono zmniejszenie nasilenia AEs ≤ 2 . stopnia
- Ocena guza (badania obrazowe – TK lub MRI) wykonywane 4 tygodnie przed randomizacją i powtarzane co 11-13 tygodni później; wykonywana do momentu wystąpienia PD, rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej lub wycofania z badania

Dodatkowe leczenie: bd.

Modyfikacja dawkowania (dane z suplementu):

- Neutropenia 3. stopnia, bez komplikacji → Brak zmian dawkowania
- Neutropenia 3. stopnia ($ANC < 1000/mm^2$) wraz z udokumentowanym zakażeniem lub gorączką $\geq 38,5^\circ C$ → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień
- Neutropenia 4. Stopnia ($ANC < 500/mm^2$) → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień
- Trombocytopenia 4. stopnia (liczba płytek krwi $< 25000/mm^2$) → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień
- Niehematologiczne zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia (w tym nudności, wymioty, biegunka oraz nadci-

PALOMA-2 (publikacje Finn 2016, doniesienia konferencyjne Rugo 2016 i Ruiz 2017; NCT01740427)

śnienie tętnicze, jeśli utrzymywały się pomimo leczenia) → Zmniejszenie dawkowania o 1 stopień

- Palbocyklib: obniżenie o 1 stopień – do 100 mg/dzień, obniżenie o dwa stopnie – do 75 mg/dzień; zmniejszenie dawki < 75 mg było niedozwolone; zmiana dawkowania letrozolu nie była dozwolona

Redukcje dawki i czasowe wstrzymanie leczenia (dane z suplementu): PAL+LET, N = 444 PBO+LET, N = 222

Palbocyklib lub placebo	PAL+LET, N = 444	PBO+LET, N = 222
Procent podanej terapii w stosunku do zaplanowanej, mediana (zakres)	93 (40–110)	100 (56–105)
≥ 1 wstrzymanie podania dawki (jakakolwiek przyczyna), n (%)	297 (67)	92 (41)
Brak redukcji dawki, n (%)	284 (64)	219 (99)
≥ 1 redukcja dawki, n (%)	160 (36)	3 (1)
Czas do pierwszej redukcji dawki, mediana (zakres) [dni]	90 (28–785)	42 (29–198)
1 redukcja dawki (do 100 mg), n (%)	97 (22)	3 (1)
2 redukcje dawki (do 75 mg), n (%)	63 (14)	0
Redukcja dawki z powodu AEs [^]	160 (36)	3 (1)
neutropenia	108 (24)	1 (<1)
zmniejszona liczba neutrofilów	23 (5)	0
astenia	7 (2)	0
gorączka neutropeniczna	6 (1)	0
leukopenia	5 (1)	0
zmęczenie	5 (1)	0
zmniejszona liczba białych krwinek	4 (1)	0
zapalenie błony śluzowej	3 (1)	0
zwiększona aktywność ALT	3 (1)	0
wydłużenie odstępu QT	1 (<1)	1 (<1)
biegunka	0	1 (<1)

Letrozol	PAL+LET, N = 444	PBO+LET, N = 222
Procent podanej terapii w stosunku do zaplanowanej, mediana (zakres)	100 (73–100)	100 (79–100)
≥ 1 wstrzymanie podania dawki (jakakolwiek przyczyna), n (%)	233 (52)	97 (44)

[^] przedstawiono AEs, które wystąpiły w grupie z placebo i u > 2 chorych w grupie palbocyklibu

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • ABC lub MBC: miejscowy nawrót choroby lub obecność przerzutów choroby nie kwalifikujący się do operacji lub radioterapii z zamiarem wyleczenia (<i>with currative intent</i>), brak wskazań do zastosowania chemioterapii • ER-dodatni – ocena lokalna, ocena tkanki guza pierwotnego lub tkanki guza po nawrocie (najświeższa dostępna) • HER2-ujemny – ocena za pomocą metody zalecanej przez FDA • brak wcześniejszego systemowego leczenia choroby zaawansowanej • kobiety po menopauzie, stwierdzonej gdy: <ul style="list-style-type: none"> – wykonana obustronna ooforektomia – spontaniczne zaprzestanie miesiączki ≥ 12 kolejnych miesięcy – stężenie FSH i estradiolu w zakresie wartości pomenopauzalnych (bez innych przyczyn) • wiek ≥ 18 lat • mierzalna choroba według kryteriów RECIST lub obecność zmian w kościach • status sprawności 0-2 wg ECOG • prawidłowa czynność narządów wewnętrznych (ocena na podstawie badań laboratoryjnych)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • obecność zaawansowanych, objawowych przerzutów trzewnych (np. przerzuty do trzewi lub głównych narządów ciała), z obecnym ryzykiem wystąpienia komplikacji zagrażających życiu • stosowanie NSAIs w terapii neo- lub adjuwantowej, jeśli nawrót choroby wystąpił w czasie terapii lub w okresie < 12 mies. po zakończeniu leczenia

PALOMA-2 (publikacje Finn 2016, doniesienia konferencyjne Rugo 2016 i Ruiz 2017; NCT01740427)

Charakterystyka populacji	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Stan sprawności wg ECOG, n (%)	Obecność przerzutów trzewnych, n (%)	Okres bez wznowy choroby (<i>disease-free interval</i>)
PAL 125 + LET 2,5	444	62 (30–89)	0: 257 (57,9%) 1: 178 (40,1%) 2: 9 (2,0%)	214 (48,2%)	1) 178 (40,1%) 2) 99 (22,3%) 3) 167 (37,6%)
PBO + LET 2,5	222	61 (28–88)	0: 102 (45,9%) 1: 117 (52,7%) 2: 3 (1,4%)	110 (49,5%)	1) 93 (41,9%) 2) 48 (21,6%) 3) 81 (36,5%)

1) > 12 mies. od terapii adjuwantowej do nawrotu; 2) ≤ 12 mies. od terapii adjuwantowej do nawrotu lub choroby zaawansowanej *de-novo*; 3) tylko choroba zaawansowana *de-novo*

Wyjściowe różnice między grupami

wyjściowe charakterystyki demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami

Przebieg chorych w badaniu PALOMA-1	PAL + LET	LET
Skryning		875
▪ wykluczenie		209
Randomizacja		666
Przydział do interwencji	444 (100%)	222 (100%)
▪ otrzymanie przydzielonej interwencji (analiza <i>safety</i>)	444 (100%)	222 (100%)
Zakończenie leczenia	245 (55%)	161 (73%)
▪ zdarzenia niepożądane	33 (7%)	10 (5%)
▪ progresja lub nawrót choroby	171 (39%)	126 (57%)
▪ wycofanie zgody	9 (2%)	9 (4%)
▪ ogólne pogorszenie stanu zdrowia	14 (3%)	9 (4%)
▪ zgon	6 (1%)	2 (1%)
▪ złamanie protokołu	4 (1%)	2 (1%)
▪ utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	1 (<1%)	0
▪ zakończenie badania przez sponsora	1 (<1%)	0
▪ Inne przyczyny	6 (1%)	3 (1%)
Analiza ITT	444 (100%)	222 (100%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna – PAL+LET vs PBO+LET

Analiza końcowa, odcięcie danych: 26.02.2016; populacja ITT (N = 444 vs N = 222); Finn 2016

- **PFS (ocena badaczy)**; liczba zdarzeń; mediana (95% CI) [mies.]: 194 (43,7%); 24,8 (22,1; NO) vs 137 (61,7%); 14,5 (12,9; 17,1); HR = 0,58 (0,46; 0,72); p < 0,001
– analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynników stratyfikacyjnych były spójne z powyższymi – wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS w grupie PAL+LET vs LET
- **PFS (ocena niezależnej zaślepionej komisji)**: 30,5 (24,7; NO) vs 19,3 (16,4; 30,6); HR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,84); p = 0,001
- **ORR**; %: 42,1% (95% CI: 37,5; 46,9) vs 34,7% (95% CI: 28,4; 41,3); OR = 1,40 (0,98; 2,01); p = 0,06
- **CBR**; %: 84,9% (95% CI: 81,2; 88,1) vs 70,3% (95% CI: 63,8; 76,2); OR = 2,39 (1,58; 3,59); p < 0,001
- **DoR**; mediana (95% CI) [mies.]: 22,5 (19,8; 28,0) vs 16,8 (14,2; 28,5)
- **OS**: w momencie przeprowadzania analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS), dane dla oceny

PALOMA-2 (publikacje Finn 2016, doniesienia konferencyjne Rugo 2016 i Ruiz 2017; NCT01740427)

przeżycia całkowitego były niewystarczające do przeprowadzenia analizy, ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po wystąpieniu 390 zgonów

- **HRQoL:** w publikacji *Finn 2016* nie przedstawiono wyników oceny jakości życia

Analiza końcowa, odcięcie danych: 26.02.2016; populacja z chorobą mierzalną (N = 338 vs N = 171); Finn 2015

- **ORR;** %: 55,3 (49,9; 60,7) vs 44,4 (36,9; 52,2); OR = 1,55 (1,05; 2,28); p = 0,03
- **CBR;** %: 84,3 (80,0; 88,0) vs 70,8 (63,3; 77,5); OR = 2,23 (1,39; 3,56); p < 0,001
- **DoR;** mediana (95% CI) [mies.]: 22,5 (19,8; 28,0) vs 16,8 (15,4; 28,5)

Ocena wpływu na odstęp QTc – doniesienie konferencyjne Ruiz 2017: dodanie palboccyklibu do letrozolu nie ma istotnego wpływu na wartość odstępu QTc.

Ocena jakości życia wg skali FACT-B – doniesienie konferencyjne Rugo 2016: Wartości wyjściowe wszystkich analizowanych skal i podskal były zbliżone między analizowanymi grupami. Różnice między PAL+LET vs LET pod względem zmian od wartości wyjściowych nie były znamienne w żadnej z analizowanych skal i podskal. Intensyfikacja leczenia poprzez dodanie PAL mającego wykazywać efekt synergistyczny z hormonoterapią, nie prowadzi do wystąpienia toksyczności terapii mogących pogarszać jakość życia chorych.

Bezpieczeństwo – PAL+LET vs PBO+LET

Analiza końcowa, odcięcie danych: 26.02.2016; populacja safety (N = 444 vs N = 222); Finn 2016

- **ciężkie (serious) AEs:** 19,6% vs 12,6%; ciężka gorączka neutropeniczna (1,6% vs 0); nie stwierdzono innych ciężkich AEs, które wystąpiły u > 1% chorych w grupie PAL+LET
- **przedwczesne zakończenie leczenia**
 - z powodu PD: 38,5% vs 56,8%
 - z powodu AEs: 9,7% vs 5,9%
 - **zakończenie PAL/PBO z powodu AEs:** 7,4% vs 4,5%
- **zgony:** w trakcie leczenia 10 (2,3%) vs 4 (1,8%), z powodu TRAEs 0 vs 1 (0,5%) [zakażenie dolnych dróg oddechowych i zatorowość płucna]
- **AEs bez względu na stopień nasilenia:** 98,9% vs 95,5%
 - **najczęstsze (≥ 20%):** neutropenia (79,5% vs 6,3%), leukopenia (39,0% vs 2,3%), zmęczenie (37,4% vs 27,5%), niedokrwistość (24,1% vs 9,0%), nudności (35,1% vs 26,1%), ból stawów (33,3% vs 33,8%), łysienie (32,9% vs 15,8%), biegunka (26,1% vs 19,4%), uderzenia gorąca (20,9% vs 30,6%), ból pleców (21,6% vs 21,6%), ból głowy (21,4% vs 26,1%), kaszel (25,0% vs 18,9%)
- **AEs 3. stopnia:** 62,2% vs 22,1%
 - **w obu grupach:** neutropenia (56,1% vs 0,9%), leukopenia (24,1% vs 0%), zmęczenie (1,8% vs 0,5%), niedokrwistość (5,2% vs 1,8%), nudności (0,2% vs 1,8%), ból stawów (0,7% vs 0,5%), biegunka (1,4% vs 1,4%), duszność (1,1% vs 1,4%), ból głowy (0,2% vs 1,8%), wymioty (0,5% vs 1,4%), zaparcia (0,5% vs 0,5%), ból kończyn (0,2% vs 1,4%), wysypka (0,9% vs 0,5%)
 - **odnotowane tylko w grupie PAL+LET:** u n = 107 (24,1%): leukopenia; u n = 6 (1,4%): trombocytopenia; u n = 3 (0,7%): zmniejszenie apetytu; u n = 6 (1,4%): ból pleców; u n = 10 (2,3%) astenia; u n = 4 (0,9%): ból brzucha; u n = 5 (1,1%): zakażenie dróg moczowych; u n = 1 (0,2%): ból kości, zapalenie jamy ustnej, zawroty głowy (*dizziness*)
 - **odnotowane tylko w grupie LET,** u n = 1 (0,5%): niestrawność
- **AEs 4. stopnia:** 13,5% vs 2,3%
 - **w obu grupach:** neutropenia (10,4% vs 0,5%)
 - **odnotowane tylko w grupie PAL+LET:** u n = 3 (0,7%): neutropenia; u n = 2 (0,5%): zwiększona aktywność lipazy; u n = 1 (0,2%): niedokrwistość, trombocytopenia, ból pleców, ból kości, zatorowość płucna, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia), podwyższona aktywność ALT, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, gorączka neutropeniczna, ostre uszkodzenie nerek, ostre zapalenie trzustki, złamanie patologiczne, wysięk osierdziowy, sepsa (posocznica), zwiększona aktywność amylazy, zwężenie zastawki aortalnej, obrzęk płuc, bakteremia gronkowcowa, zakrzepowy zawał mózgu, urosepsa

Uwagi

- ramy czasowe badania: 02.2013 – 07.2014 (*Finn 2016*)
- badanie prowadzono w 17 krajach: Australia, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Węgry, Irlandia, Włochy,

PALOMA-2 (publikacje Finn 2016, doniesienia konferencyjne Rugo 2016 i Ruiz 2017; NCT01740427)

- Japonia, Polska, Korea Południowa, Rosja, Hiszpania, Tajwan, Ukraina, Wielka Brytania, USA
- randomizacja: do grup w stosunku 2:1; czynniki stratyfikacji: umiejscowienie przerzutów (trzewia vs inne), okres bez wznowy choroby (> 12 mies. od terapii neo- lub adjuwantowej do nawrotu vs ≤ 12 mies. od terapii neo- lub adjuwantowej do nawrotu lub choroby zaawansowanej de-novo u chorych bez wcześniejszej terapii systemowej), wcześniejsza terapia hormonalna neo- lub adjuwantowa (tak vs nie)
 - zaślepienie: podwójne, placebo dopasowane do palbocyklibu; podwójne zaślepienie zostało utrzymane celem umożliwienia oceny OS w dalszym okresie obserwacji; zaślepienie mogło zostać zniesione tylko w wyjątkowych wypadkach, tj. ze względów bezpieczeństwa pacjentek, po zakończeniu badania ze względu na wystąpienie PD (ale tylko w razie konieczności doboru nowej terapii) – informacja z protokołu badania
 - dostępny jest protokół badania PALOMA-2

3.9.3. Tamura 2016

Tabela 108. Charakterystyka (critical appraisal) badania Tamura 2016.

Tamura 2016 (NCT01684215)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	bd.; data odcięcia danych: 31 marca 2015
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	bd. (Japonia)	Sponsor	Pfizer Inc.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	w badaniu przedstawiono statystyki opisowe; w badaniu wskazano, że w 2. etapie próby liczebność określono na 6 chorych		
Interwencja oraz komparatory	palbocyklib w dawce 125 mg/dzień w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg/dzień; dawkowanie palbocyklibu mogło zostać przerwane lub zredukowane, jeśli u pacjentek wystąpiła toksyczność zależna od stosowanej terapii, zgodnie z wcześniej zdefiniowanymi kryteriami; w przypadku przerwania terapii palbocyklibem letrozol był podawany nadal; chore kontynuowały leczenie do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby lub wycofania zgody na udział w badaniu		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 20 lat • ECOG: 0-1 • prawidłowa funkcja szpiku, nerek i wątroby • chore po menopauzie • HR+, HER2- gruczolakorak piersi ze wznową lokoregionalną lub przerzutami (w tym tylko do kości) • brak możliwości przeprowadzania resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia • brak klinicznych wskazań do zastosowania chemioterapii 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • skorygowany odstęp QT > 470 ms • zespół wydłużonego QT w wywiadzie (lub udokumentowana historia tego schorzenia w rodzinie) • klinicznie istotne zaburzenia rytmu komór lub aktualne leczenie przeciwartymiczne lub implantacja urządzenia do defibrylacji na zaburzenia rytmu serca • wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe w zaawansowanym raku piersi, wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe niesteroidowymi inhibitorami aromatazy z nawrotem choroby w ciągu lub w okresie 12 miesięcy od jego zakończenia, a także chemioterapia, radioterapia, stosowanie leków bę- 		

Tamura 2016 (NCT01684215)

danych w fazie badań lub innej terapii przeciwnowotworowej w ciągu 2 tygodniu przed włączeniem do badania					
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba kobiet, n (%)	Stan sprawności wg ECOG, n (%)	Wcześniejsze leczenie systemowe, n (%)
PAL 125 + LET 2,5	6	62 (59-76)	6 (100%)	0: 3 (50%) 1: 3 (50%)	4 (67%)
Przebieg chorych	Do drugiego etapu badania włączono 6 pacjentek. Żadna z chorych nie została utracona z obserwacji. Dwie pacjentki zakończyły udział w badaniu w czasie 1. cyklu leczenia (AEs i własna decyzja).				
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • obiektywna odpowiedź na leczenie: 2 (33%) • obiektywna odpowiedź trwała ≥ 498 dni i ≥ 421 dni i utrzymywała się w momencie odcięcia danych • choroba stabilna: 2 (33%) • korzyść kliniczna (odpowiedź całkowita lub częściowa albo choroba stabilna przez ≥ 24 tygodnie): 4 (67%) • zakres utrzymywania się przeżycia wolnego od progresji [dni]: 31 - ≥ 592 				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek AEs: 6 (100%) • najczęstsze hematologiczne AEs: neutropenia (100%) i leukopenia (100%) (oba te zdarzenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości stwierdzono u 5 pacjentek) • najczęstsze niehematologiczne AEs: zmęczenie (33%) i biegunka (17%) • stwierdzono 1 ciężkie AE, które nie zostało uznane za związane z prowadzoną terapią – perforację przewodu pokarmowego w 4. stopniu ciężkości • nie stwierdzono zgonów 				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • badanie składało się z 2 etapów – ponieważ w 1. określano maksymalnie tolerowaną dawkę (MTD, z ang. <i>maximum tolerated dose</i>), podając chorym palbocycylib w monoterapii, nie został on opisany w niniejszym raporcie • 4 chore z 2. etapu próby otrzymywały wcześniej leczenie systemowe, jednak terapia ta nie była stosowana w ramach leczenia wznowy lokoregionalnej czy choroby przerzutowej hormonozależnego raka piersi 				

3.9.4. Mouridsen 2001

Tabela 109. Charakterystyka (critical appraisal) badania Mouridsen 2001.

Mouridsen 2001 (publikacje Mouridsen 2001, Mouridsen 2003, Lipton 2003)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym (i naprzemiennym), z aktywną kontrolą
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	201 (29 krajów)
Okres obserwacji	mediana 32 mies.
Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Sponsor	Novartis Pharma

Mouridsen 2001 (publikacje Mouridsen 2001, Mouridsen 2003, Lipton 2003)

Oszacowanie wielkości próby	Tak
Analiza statystyczna	hipoteza <i>superiority</i> LET vs TAM w wydłużaniu TTP
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> TTP – czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty PD <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR – CR + PR, potwierdzone w kolejnym pomiarze ≥ 1 mies. później; w populacji ITT Czas trwania ORR – w pop. chorych z ORR – czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty PD CBR – CR + PR + StD ≥ 24 tyg.; w populacji ITT Czas trwania CBR – w pop. chorych z CBR – czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty PD TTF – czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty PD, zakończenia leczenia z jakiegokolwiek powodu, wycofania zgody, utraty z obserwacji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny TTR – w pop. chorych z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie – czas od randomizacji do wystąpienia odpowiedzi na leczenie OS – czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

Interwencja i komparatory

- Letrozol 2,5 mg qd + placebo dopasowane do tamoksyfenu
- Tamoksyfen 20 mg qd + placebo dopasowane do letrozolu

Leczenie kontynuowano do wystąpienia PD lub zakończenia z powodu AEs lub wystąpienia innych przyczyn wymagających zakończenia terapii. Po wystąpieniu PD chore mogły rozpocząć terapię lekiem z drugiej grupy (*cross-over*).

Dodatkowe leczenie: bisfosfoniany (patrz kryteria selekcji)

Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • LABC (IIIB) lub nawrót lokoregionalny nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii lub MBC • kobiety po menopauzie • ER+ i/lub PgR+ lub status obu nieznany • dopuszczano 1 schemat CTH ABC, pod warunkiem udowodnionej progresji <3 mies. przed włączeniem • mierzalna choroba wg RECIST lub jedynie osteoblastyczne zmiany w kościach (zmiany kostne uważano za mierzalne gdy $\geq 50\%$ komponenty litycznej) • ECOG: 0-2 • przerzuty do OUN • obustronne, rozlane, nowotworowe zapalenie naczyń chłonnych płuc, z zajęciem płuc >50% • przerzuty obejmujące >1/3 wątroby • zapalny rak piersi
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • jednoczesny lub wcześniejszy nowotwór złośliwy (z wyj. przeciwstronnego raka piersi, raka szyjki macicy <i>in situ</i> leczonego biopsją konizacyjną lub prawidłowo leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry) • nawrót choroby w trakcie adj HTH lub <12 mies. po jej zakończeniu • adj HTH inna niż antyestrogeny (tamoksyfen) • systemowa HTH ABC • niekontrolowane choroby współistniejące (tj. choroba serca lub cukrzyca)

Mouridsen 2001 (publikacje Mouridsen 2001, Mouridsen 2003, Lipton 2003)

Charakterystyka populacji	<ul style="list-style-type: none"> • systemowe leki eksperymentalne w okresie poprzednich 30 dni • miejscowe leki eksperymentalne w okresie poprzednich 7 dni • jednoczesne leczenie przeciwnowotworowe • przewlekle steroidy systemowe (z wyj. miejscowych, wziewnych, kropli do oczu lub miejscowych iniekcji), • przewlekle bisfosfoniany w hiperkalcemii lub zapobieganiu przerzutom do kości w trakcie bad. (dozwolone przy randomizacji i <i>cross-over</i>, gdy przerzuty do kości), radioterapia lub operacja w jedynym ognisku guza (dozwolone w ograniczonym obszarze innym niż jedyne ognisko guza – takie przerzuty były traktowane jako niemierzalne i obserwowane tylko pod kątem PD) 				
	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	ER+ i/lub PgR+	HER2-	Choroba mierzalna
	LET 2,5	453	65 (31-96)	294 (65%)	283 (62%)
TAM 20	454	64 (31-93)	305 (67%)	279 (61%)	bd.

Wyjściowe różnice między grupami

brak istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chore włączone do badania	Chore poddane randomizacji	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa (populacja <i>safety</i>)	Zakończenie leczenia ogółem	kontynuacja terapii w momencie odcięcia danych
LET 2,5	-	458	453 (99%)	455 (99%)	162 (35%)	48 (11%)
TAM 20	-	458	454 (99%)	455 (99%)	199 (43%)	27 (6%)
Łącznie	939	916	903 (99%)	910 (9%)	361 (39%)	75 (8%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, LET 2,5 vs TAM 20, N = 453 vs N = 454

Wyniki z Mouridsen 2001:

- **TTP**, mediana [tygodnie]: 41 vs 26, HR = 0,70 (0,60; 0,82), p = 0,0001
 - **podgrupa HR+**: 199/294 (68%) vs 235/305 (77%), mediana 42 vs 26 tygodni, HR = 0,70 (0,58; 0,84), p = 0,0002
- **TTF**: 75% vs 85%, mediana 40 vs 25 tygodnie, HR = 0,71 (0,61; 0,82), p = 0,0001
- **DoR**, mediana [tygodnie]: 102 vs 100, HR = 0,84 (0,56; 1,26), p = 0,4
- **Czas trwania CBR**, mediana [tygodnie]: 81 vs 84, HR = 0,81 (0,62; 1,07), p = 0,1
- **TTR**: mediana 14 tygodni w obu grupach, brak istotnych różnic między grupami
- **OS** – niewystarczające dane do przeprowadzenia analizy
- **ORR**: 137 (30%) vs 92 (20%), OR = 1,71 (1,26; 2,31), p = 0,0006
 - **podgrupa HR+**: 92/294 (31%) vs 63/305 (21%), OR = 1,75 (1,21; 2,54), p = 0,003
- **CBR**: 221 (49%) vs 173 (38%), OR = 1,55 (1,19; 2,01), p = 0,001

Wyniki z Mouridsen 2003:

- **TTP**, mediana [miesiące]: 9,4 vs 6,0, HR = 0,72, p < 0,0001
- **TTF**, mediana [miesiące]: 9,0 vs 5,7, HR = 0,73, p < 0,0001
- **ORR**: 32% vs 21%, OR = 1,78, p = 0,0002
- **CBR**: 50% vs 38%, OR = 1,62, p = 0,0004
- **OS**, mediana [miesiące]: 34 vs 30, p = 0,53

Mouridsen 2001 (publikacje Mouridsen 2001, Mouridsen 2003, Lipton 2003)

Bezpieczeństwo, LET 2,5 vs TAM 20

- **AEs ogółem:** 408 (90%) vs 394 (87%)
 - **odnotowane u ≥10%: ból kości:** 89 (20%) vs 83 (18%), uderzenia gorąca (niesprecyzowane): 81 (18%) vs 70 (15%), ból pleców: 77 (17%) vs 79 (17%), nudności: 66 (15%) vs 72 (16%), ból stawów: 63 (14%) vs 58 (13%), duszności: 62 (14%) vs 66 (15%), kaszel: 49 (11%) vs 47 (10%), zmęczenie: 48 (11%) vs 51 (11%)
 - **zatorowość płucna:** 2 vs 2
- **AEs związane z leczeniem:** 38% vs 37%
 - **odnotowane u ≥5%:** uderzenia gorąca: 76 (16%) vs 64 (13%), nudności: 30 (6%) vs 29 (6%), łysienie: 23 (5%) vs 15 (3%)

Uwagi

- ramy czasowe badania: listopad 1996 – styczeń 1999
- czas trwania badania: czas od najwcześniejszej daty randomizacji do ostatniej daty kontaktu, bez względu na leczenie/jego brak
- randomizacja: komputerowa, bloki permutacyjne, brak czynników stratyfikacji
- podwójne zaślepienie: *double-blind, double-dummy*
- po wystąpieniu PD chore (wg decyzji badacza) mogły rozpocząć terapię stosowaną w drugim ramieniu (*cross-over*)
- w badaniu początkowo obecna trzecia grupa: LET+TAM, która po stwierdzeniu negatywnego wpływu na parametry hematologiczne została zamknięta (zmiana protokołu)
- w publikacji *Mouridsen 2003* przedstawiono wyniki uaktualnionej analizy przeżycia, dla której data odcięcia danych była w sierpniu 2001 – mediana okresu obserwacji wyniosła 32 miesiące; data odcięcia danych dla wcześniejszej analizy: marzec 2000 – mediana okresu obserwacji 18 miesięcy (*Mouridsen 2001*)
- populacja ITT dla oceny przeżycia: N = 458 vs N = 458; w poprzedniej analizie populacja ITT (dla oceny skuteczności) wyniosła odpowiednio N = 453 vs N = 454, wówczas terapię kontynuowało n = 111 i n = 67 chorych; 32 chore wykluczono z analizy (23 leczone terapią skojarzoną, 4 z ośrodków podejrzewanych o brak *compliance*, 5 z rakiem piersi bez progresji w momencie włączenia)

3.9.5. NAT (Nabholtz 2000)

Tabela 110. Charakterystyka (critical appraisal) badania the North American Trial (NAT).

the North American Trial (publikacje Nabholtz 2000, Nabholtz 2003)					
Metodyka					
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą				
Zaślepienie	podwójne				
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)				
Liczba ośrodków	97 (USA i Kanada)				
Okres obserwacji	mediana 17,7 mies.				
Oszacowanie wielkości próby	Tak				
Analiza statystyczna	hipoteza równoważności (<i>equivalence</i>)				
	<table border="1"> <tr> <td>Klasyfikacja AOTMiT</td> <td>IIA</td> </tr> <tr> <td>Sponsor</td> <td>AstraZeneca</td> </tr> </table>	Klasyfikacja AOTMiT	IIA	Sponsor	AstraZeneca
Klasyfikacja AOTMiT	IIA				
Sponsor	AstraZeneca				

the North American Trial (publikacje Nabholz 2000, Nabholz 2003)

Punkty końcowe	Główne:
	<ul style="list-style-type: none"> • ORR – CR + PR, potwierdzone w kolejnym pomiarze ≥ 1 mies. później; w populacji ITT • TTP – czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty PD lub zgonu; w populacji ITT • bezpieczeństwo
	Dodatkowe:
	<ul style="list-style-type: none"> • TTF – czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty PD, zgonu lub zakończenia leczenia • Czas trwania ORR – w pop. chorych z ORR – czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty PD • CBR – CR + PR + StD ≥ 24 tyg.

Interwencja i komparatory

- Letrozol 2,5 mg qd + placebo dopasowane do tamoksyfenu
- Tamoksyfen 20 mg qd + placebo dopasowane do letrozolu

Leczenie kontynuowano do wystąpienia PD. Dalsza terapia zależała od decyzji badacza, a obserwację kontynuowano do zgonu.

Kryteria przerwania leczenia: klinicznie istotna PD, SAEs, brak *compliance*, brak chęci lub możliwości kontynuowania badania, decyzja badacza.

Dodatkowe leczenie: bd.

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • LABC lub MBC • ER+ i/lub PgR+ lub status obu nieznan • Kobiety kwalifikujące się do I linii HTH w ABC • dopuszczano adj CTH lub HTH • kobiety po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> – wiek ≥ 50 lat i brak miesiączki ≥ 12 mies. lub stężenie FSH w zakresie pomenopauzalnym (>40 IU/l) – wiek <50 lat i stężenie FSH w zakresie pomenopauzalnym (>40 IU/l) • obustronna ooforektomia • ER- i PgR- • przerzuty do mózgu • masywne przerzuty trzewne (w tym zajęcie wątroby, mózgu, rozsiew do naczyń limfatycznych płuc; wymagane enzymy wątrobowe $<5 \times \text{GGN}$) 				
	Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • tamoksyfen w okresie ≤ 12 mies. przed włączeniem • systemowa HTH lub CHT ABC • istotne schorzenia kliniczne lub parametry laboratoryjne, które mogłyby wpływać na interpretację wyników lub ocenę bezpieczeństwa • oczekiwana długość życia <3 mies. od rozpoczęcia badania • stos. bisfosfonianów w momencie rozpoczęcia badania 			
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	ER+ i/lub PgR+	HER2-	Choroba mierzalna
ANA 1	171	68 (30-88)	151 (88%)	bd.	117 (68,4%)
TAM 20	182	67 (40-92)	162 (89%)	bd.	140 (76,9%)
Wyjściowe różnice między grupami	brak istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami				

the North American Trial (publikacje Nabholz 2000, Nabholz 2003)

Liczba chorych:	Chore włączone do badania	Chore poddane randomizacji	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa (populacja <i>safety</i>)	Ukończenie badania
ANA 1		171	171	170 (99%)	bd.
TAM 20		182	182	182 (100%)	bd.
łącznie	353	353	353	352 (99%)	bd.

Wyniki

Skuteczność kliniczna, ANA 1 vs TAM 20, N = 171 vs N = 182

- **ORR:** 21,1% vs 17,0%
- **CBR:** 59,1% vs 45,6%, p = 0,0098
- **DoR**, mediana (zakres) [miesiące]: 16,1 (2,1-30,1) vs 17,9 (2,8-30,4)
- **Czas trwania CBR**, mediana (zakres) [miesiące]: 16,5 (2,1-30,1) vs 14,5 (2,5-30,4)
- **TTP**, mediana (zakres) [miesiące]: 11,1 vs 5,6, HR = 1,44, p = 0,005
- **TTF:** 135 (79%) vs 152 (84%), mediana 7,6 vs 5,4 miesiący, HR = 1,35
- **OS** – niewystarczające dane do przeprowadzenia analizy

Bezpieczeństwo, ANA 1 vs TAM 20, N = 170 vs N = 182

- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 9 (5,3%) vs 8 (4,4%)
– związane z leczeniem: 3 (1,8%) vs 5 (2,7%)
- zgony: 3 vs 1, niezwiązane z rakiem piersi, ani ze stosowanym leczeniem, w grupie ANA w wyniku krwotoku żołądkowo-jelitowego, duszności, samobójstwa, w grupie TAM z powodu obrzęku naczynioruchowego
- uderzenia gorąca: 62 (36,5%) vs 44 (24,2%)
- astenia: 54 (31,8%) vs 65 (35,7%)
- nudności: 52 (30,6%) vs 62 (34,1%)
- ból: 43 (25,3%) vs 48 (26,4%)
- ból pleców: 41 (24,1%) vs 43 (23,6%)
- AEs specjalnego znaczenia: depresja: 9 (5,3%) vs 14 (7,7%), zaczerwienienie w okolicy guza (*tumor flare*): 7 (4,1%) vs 10 (5,5%), choroba zakrzepowo-zatorowa: 7 (4,1%) vs 15 (8,2%), żylny zespół zakrzepowo-zatorowy: 2 (1,2%) vs 4 (2,2%), zakrzepica naczyń wieńcowych: 1 (0,6%) vs 4 (2,2%), zakrzepica mózgowia: 3 (1,8%) vs 3 (1,6%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 91 (53,5%) vs 104 (57,1%), nudności: 52 (30,6%) vs 62 (34,1%), wymioty: 25 (14,7%) vs 22 (12,1%), biegunka: 29 (17,1%) vs 23 (12,6%), uderzenia gorąca/pocenie: 65 (38,2%) vs 50 (27,5%), suchość pochwy: 8 (4,7%) vs 7 (3,8%), krwawienie z pochwy: 2 (1,2%) vs 7 (3,8%), letarg: 2 (1,2%) vs 6 (3,3%), zwiększenie masy ciała: 5 (2,9%) vs 2 (1,1%)

Uwagi

- obserwacja – do czasu progresji choroby lub zgonu
- podwójne zaślepienie: *double-blind, double-dummy* – placebo dopasowane do LET i do TAM, pacjentki poinstruowane żeby brać codziennie po 2 tabletki
- rekrutacja do badania rozpoczęta 26.02.1996, zakończona 09.07.1998 – wówczas określona liczba chorych została poddana randomizacji w badaniu *TARGET*
- populacja ITT – wszyscy chorzy poddani randomizacji
- populacja *safety* – chore poddane randomizacji, które otrzymały ≥ 1 dawkę leku

3.9.6. Iwata 2013

Tabela 111. Charakterystyka (critical appraisal) badania Iwata 2013.

Iwata 2013	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	4 (R2; B2; W0)
Liczba ośrodków	64
Okres obserwacji	bd.
Oszacowanie wielkości próby	Tak
Analiza statystyczna	hipoteza <i>noninferiority</i>
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> TTP – czas do daty randomizacji do PD lub zgonu, w ocenie niezależnej komisji <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> TTP w ocenie badaczy (<i>investigator-assessed</i>) OS – czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ORR – CR + PR, potwierdzone w kolejnym pomiarze ≥ 1 mies. później CBR – CR + PR + StD ≥ 24 tyg. TTF – czas do daty randomizacji do PD, pogorszenia objawów, zgonu lub zakończenia leczenia z powodu AEs, odmowy dalszej terapii lub innej przyczyny bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> Eksemestan (EXE) 25 mg qd Anastrozol (ANA) 1 mg qd <p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia PD lub zakończenia z powodu AEs lub wystąpienia innych przyczyn wymagających zakończenia terapii.</p> <p>Dodatkowe leczenie: bd.</p>	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> LABC nieoperacyjny lub MBC ER+ i/lub PgR+ dozwolona adj HTH kobiety po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> – brak miesiączki ≥ 12 mies. lub stężenie FSH w zakresie pomenopauzalnym – brak miesiączki ≥ 12 mies. indukowany chemioterapią lub LHRH, gdy w wieku ≥ 45 lat wiek ≥ 20 lat ECOG: 0-1 choroba mierzalna wg RECIST lub mierzalne przerzuty do kości wg JCBC
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> szybko postępująca PD masywne przerzuty trzewne

Iwata 2013

Charakterystyka populacji	• przerzuty do mózgu • systemowa HTH lub CHT ABC		ER+ i/lub PgR+	HER2- lub graniczny	Choroba mierzalna
	N	Średnia wieku (zakres) [lata]			
EXE 25	149	63,4 (44-95)	bd. [^]	108 (93,9%)	bd.*
ANA 1	149	64,0 (45-94)	bd. [^]	103 (93,6%)	bd.*

[^] EXE 25: ER≥3: 109/115, PgR≥3: 92/115 wynik Allreda, ANA 1: ER≥3: 108/110, PgR≥3: 92/110 wynik Allreda,
* włączano chore z chorobą mierzalną wg RECIST lub z mierzalnymi przerzutami do kości wg *Japanese Classification of Breast Cancer*

Wyjściowe różnice między grupami

brak istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chore włączone do badania i poddane randomizacji				
	Analiza skuteczności (populacja FAS)	Analiza skuteczności (populacja PPS)	Analiza bezpieczeństwa (populacja <i>safety</i>)	Ukończenie badania	
EXE 25	149	147 (99%)	142 (95%)	149 (100%)	bd.
ANA 1	149	145 (97%)	138 (93%)	149 (100%)	bd.
łącznie	298	292 (98%)	280 (94%)	298 (100%)	bd.

Wyniki

Skuteczność kliniczna, EXE 25 vs ANA 1

- **TTP (niezależna komisja ekspertów)**, mediana (95% CI) [miesiące], populacja FAS (N = 147 vs N = 145): 13,8 (10,8; 16,5) vs 11,1 (10,8; 16,6); HR = 1,007 (0,771; 1,317)
- **TTP (ocena badaczy)**, mediana (95% CI) [miesiące], populacja FAS (N = 147 vs N = 145): 13,8 (10,0; 16,6) vs 13,7 (10,9; 16,6); HR = 1,059 (0,816; 1,374)
- **TTP (niezależna komisja ekspertów)**, mediana (95% CI) [miesiące], populacja PPS (N = 142 vs N = 138): 13,8 (10,8; 16,5) vs 11,1 (9,2; 16,4); HR = 0,977 (0,746; 1,280)
- **OS**, mediana (95% CI) [miesiące], populacja FAS (N = 147 vs N = 145): NO (49,1; NO) vs 60,1 (4,2; NO), HR = 1,062 (0,733; 1,539)
- **TTF**, mediana (95% CI) [miesiące], populacja FAS (N = 147 vs N = 145): 13,6 (9,2; 16,6) vs 11,1 (9,4; 14,1); HR = 1,078 (0,854; 1,362)
- **CBR**, N = 132 vs N = 128: 99 (75,0%) vs 99 (77,3%)
- **ORR**, N = 132 vs N = 128: 58 (43,9%) vs 50 (39,1%)

Bezpieczeństwo, EXE 25 vs ANA 1, N = 149 vs N = 149

- zgony: 3 vs 1, w grupie EXE w wyniku ostrego zawału mięśnia sercowego, przerzutów do płuc i pogorszenia raka piersi, a w grupie ANA z powodu pogorszenia ogólnego stanu zdrowia
- liczba zdarzeń niepożądanych: 687 vs 796
- liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: 316 vs 290
- AEs ogółem: 136 (91,3%) vs 131 (87,9%)
- Ciężkie (*serious*) AEs: 19 (12,8%) vs 19 (12,8%)
- AEs 3, lub 4, stopnia: 28 (18,8%) vs 27 (18,1%)
- AEs 5, stopnia (w wyniku AEs, w okresie od rozpoczęcia leczenia do 7 dni po jego zakończeniu lub wycofaniu z badania%): 3 (2,0%) 1 (0,7%)
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: 10 (6,7%) 9 (6,0%)
- TRAEs ogółem: 106 (71,1%) vs 89 (59,7%)
- Ciężkie (*serious*) TRAEs: 6 (4,0%) vs 5 (3,4%)

Iwata 2013

- TRAEs 3, lub 4, stopnia: 13 (8,7%) vs 9 (6,0%)
- TRAEs 5, stopnia (w wyniku AEs, w okresie od rozpoczęcia leczenia do 7 dni po jego zakończeniu lub wycofaniu z badania%): 1 (0,7%) vs 0
- Zakończenie leczenia z powodu TRAEs: 5 (3,4%) vs 3 (2,0%)
- TRAEs bez względu na stopień z częstością $\geq 5\%$: uderzenia gorąca: 33 (22%) vs 22 (15%), ból stawów: 25 (17%) vs 25 (17%), sztywność mięśniowo-szkieletowa: 17 (11%) vs 11 (7%), zwiększona aktywność CCT: 15 (10%) vs 5 (3%), hipostezja (niedoczulica): 12 (8%) vs 9 (6%), zwiększenie masy ciała: 11 (7%) vs 5 (3%), zwiększona aktywność ALP: 9 (6%) vs 5 (3%), zmniejszony apetyt: 9 (6%) vs 6 (4%), zmęczenie: 8 (5%) vs 2 (1%), nadciśnienie tętnicze: 8 (5%) vs 10 (7%)

Uwagi

- chorych włączano do badania: 20.04.2005 – 17.12.2010
- czynniki stratyfikacji: umiejscowienie choroby, pooperacyjna terapia adjuwantowa tamoksyfenem, stosowanie bisfosfonianów (pamidronian i/lub kwas zoledronowy), ośrodek
- po wystąpieniu 228 zdarzeń progresji choroby lub zgonu baza danych została zamknięta i zniesiono zaślepienie
- FAS – *ful analysis set*; chore poddane randomizacji, które otrzymały ≥ 1 dawkę leku i miały wykonany ≥ 1 pomiar skuteczności
- PPS – *per-protocol set*; chore z populacji FAS, które spełniały wszystkie kryteria włączenia, nie spełniały żadnego z kryteriów wykluczenia, spełniły kryteria dotyczące dodatkowej terapii i miały $\geq 80\%$ *drug adherence rate*

3.9.7. GEICAM (Llombart-Cussac 2012)

Tabela 112. Charakterystyka (critical appraisal) badania GEICAM (Llombart-Cussac 2012).

GEICAM (publikacje Llombart-Cussac 2012)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie 2 fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym (i naprzemiennym), z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	2 (R2; B0; W0)
Liczba ośrodków	13 (Hiszpania)
Okres obserwacji	mediana 9,1 miesiący (zakres: 0,07-79,96)
Oszacowanie wielkości próby	Tak
Analiza statystyczna	brak (analiza eksploracyjna)
Punkty końcowe	Główne:
	<ul style="list-style-type: none"> • ORR – CR + PR, potwierdzone w kolejnym pomiarze ≥ 1 mies. później; w populacji oceny odpowiedzi
Punkty końcowe	Dodatkowe:
	<ul style="list-style-type: none"> • CBR – CR + PR + StD ≥ 24 tyg.; w populacji oceny odpowiedzi • TTP – czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty PD lub zgonu • OS – czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

GEICAM (publikacje *Lombart-Cussac 2012*)

- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- EXE 25 mg qd
- ANA 1 mg qd

Po wystąpieniu PD chorzy mogli zmienić interwencję na lek z drugiej grupy.

Dodatkowe leczenie: brak innych terapii celowanych

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • LABC lub MBC • ER+ i/lub PgR+ • dozwolona adj TAM jeśli terapia rozpoczęta ≥ 24 mies. przed nawrotem • wcześniejsza neo/adj CHT dopuszczona gdy zakończona 12 mc przed stwierdzeniem nawrotu • dozwolona jedna linia CTH w MBC z/bez trastuzumabu, jeśli ukończona ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i potwierdzona radiologicznie progresja • kobiety po menopauzie • wiek ≥ 18 lat • choroba mierzalna wg RECIST • odpowiednia wydolność szpiku kostnego • szybko postępująca PD • przerzuty do OUN 																		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • HTH MBC • Als w adj • nieprawidłowa czynność wątroby lub nerek • terapia eksperymentalna w okresie 4 tyg. przed włączeniem do badania 																		
Charakterystyka populacji	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>N</th> <th>Mediana wieku (zakres) [lata]</th> <th>ER+ i/lub PgR+</th> <th>HER2-</th> <th>Choroba mierzalna*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EXE 25</td> <td>51</td> <td>67,9 (45-94)</td> <td>bd.^</td> <td>bd.</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>ANA 1</td> <td>52</td> <td>72,6 (46-85)</td> <td>bd.^</td> <td>bd.</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table>		N	Mediana wieku (zakres) [lata]	ER+ i/lub PgR+	HER2-	Choroba mierzalna*	EXE 25	51	67,9 (45-94)	bd.^	bd.	47	ANA 1	52	72,6 (46-85)	bd.^	bd.	50
	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	ER+ i/lub PgR+	HER2-	Choroba mierzalna*														
EXE 25	51	67,9 (45-94)	bd.^	bd.	47														
ANA 1	52	72,6 (46-85)	bd.^	bd.	50														

^ w charakterystykach wyjściowych nie podano takich danych, ale status HR+ stanowił kryterium włączenia do badań;

* chore z HR+, chorobą mierzalną, oraz wykonaną oceną guza

Wyjściowe różnice między grupami

brak istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chore poddane randomizacji	Ocena odpowiedzi	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa (populacja safety)	Kontynuacja terapii w momencie analizy
EXE 25	51	47	51	51	2
ANA 1	52	50	52	52	1
łącznie	103	97	103	103	3

Wyniki

Skuteczność kliniczna, EXE 25 vs ANA 1

- **ORR:** 17 (36,2%) vs 23 (46%)

GEICAM (publikacje *Lombart-Cussac 2012*)

- **CBR:** 28 (59,6%) vs 34 (68%)
- **TTP** mediana (95% CI) [miesiące]: 6,1 (2,5; 9,6) vs 12,1 (7,3; 16,8), HR = 1,13 (0,75; 1,72), p = 0,558
- **OS**, mediana (95% CI) [miesiące], ANA vs EXE: 48,3 (18,3; 78,3) vs 19,9 (15,32; 24,46), HR = 1,33 (0,78; 2,25), p = 0,296

Bezpieczeństwo, EXE 25 vs ANA 1, N = 51 vs N = 52

- SAEs: 35% ogółem (w równych częstościach w obu grupach), 2 zdarzenia związane z leczeniem (nadciśnienie tętnicze i ból stawów w grupie EXE)
- Nie stwierdzono zakończenia leczenia z powodu AEs ani zgonów z powodu AEs
- Nadciśnienie tętnicze: 4 (7,8%) vs 0
- Astenia: 2 (3,9%) vs 2 (3,8%)
- Zaparcia: 3 (5,9%) vs 1 (1,9%)
- Zakażenia bez neutropenii: 3 (5,9%) vs 1 (1,9%)
- Neurologiczne AEs: 2 (3,9%) vs 2 (3,8%)
- Bol kości: 2 (3,9%) vs 4 (7,7%)
- Duszności: 4 (7,8%) vs 4 (7,7%)

Uwagi

- czynniki stratyfikacji: zastosowano algorytm *the Pocock and Simon algorithm* dla 3 czynników prognostycznych: LABC lub MBC, wcześniejsze stosowanie terapii adjuwantowej tamoksyfenem (tak vs nie), wcześniejsza chemioterapia ABC (tak vs nie)
- okres obserwacji – od włączenia do PD lub daty ostatniego kontaktu bez PD
- populacja oceny odpowiedzi – ocena odpowiedzi w populacji chorych ER+ i/lub PgR+, z chorobą mierzalną, wyjściowym pomiarem guza, ≥ 1 oceną guza, ≥ 4 tygodniami terapii
- wybrano randomizowany schemat badania 2 fazy, nie pozwalający na porównanie skuteczności dwóch leków, ale zbadanie, czy skuteczność i bezpieczeństwo eksemestanu wykluczają porównanie z anastrozolem w randomizowanym badaniu 3 fazy mającym na celu wykazanie wyższości eksemestanu w porównaniu do anastrozolu
- chore włączano w okresie: wrzesień 2001 – maj 2013
- w badaniu interwencje porównywano w układzie równoległym, ale po wystąpieniu PD chore mogły zmienić interwencję na lek stosowany w drugiej grupie (*cross-over*)

3.9.8. EORTC 10951 (Paridaens 2008)

Tabela 113. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EORTC 10951 (Paridaens 2008).

EORTC 10951 (publikacje Paridaens 2008)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie 2/3 fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)
Liczba ośrodków	81
Okres obserwacji	mediana 29 mies. (IQR: 20-53)
Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Sponsor	Pfizer oraz grant No. 2U10 CA11488-25 5U10 CA11488-34 z National Cancer Institute

EORTC 10951 (publikacja Paridaens 2008)

Oszacowanie wielkości próby	Tak
Analiza statystyczna	<p><i>superiority</i> EXE wobec TAM w wydłużaniu PFS</p> <p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS – czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby lub zgonu, wg kryteriów RECIST; w populacji ITT
Punkty końcowe	<p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS – czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny • ORR – CR + PR, potwierdzone w kolejnym pomiarze ≥ 1 mies. później • bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- EXE 25 mg qd
- TAM 20 mg qd

Leki przyjmowane doustnie, raz dziennie, po śniadaniu. Leki podawano do wystąpienia PD lub nieakceptowalnej toksyczności.

Dodatkowe leczenie: bd.

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • LABC (lokalny nawrót nieoperacyjny) lub MBC • ER+ i/lub PgR+ lub obu nieznanymi (w tym wypadku pod warunkiem, że DFI ≥ 2 lata od ukończenia adj lub po operacji bez adj) • dozwolona adj CTH i/lub HTH (TAM), pod warunkiem, że DFI po TAM wyniósł ≥ 6 mies. • dozwolone RTH i jedna linia CTH w MBC, pod warunkiem ustąpienia toksyczności związanej z terapią • kobiety po menopauzie (menopauza fizjologiczna lub operacyjna kastracja) • kobiety z brakiem miesiączki od ≥ 1 roku, indukowanym RTH lub CTH oraz kobiety w wieku < 56 lat musiały mieć stężenie FSH, LH i estradiolu w zakresie pomenopauzalnym • choroba mierzalna: ≥ 1 mierzalna zmiana (zmiany docelowe mierzalne w 2 prostopadłych wymiarach, ≥ 1 wymiar $\geq 2,5$ cm, nie poddana RTH), z wyjątkiem: przerzuty do wątroby i poza jamę brzuszną o wymiarach ≥ 2 cm (w osiowej TK), przerzuty do klatki piersiowej wielkości $\geq 1,5$ cm (w RTG), zmiany skórne wielkości ≥ 1 cm (fotografie), czysto lityczne zmiany w kościach (TK lub RTG) otoczone kostniną o średnicy ≥ 1 cm, wcześniej nie poddane RTH (chyba że wyraźnie progresujące, a RTH wykonano ≥ 3 miesiące wcześniej) 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • szybko postępująca PD • masywne przerzuty trzewne • przerzuty do mózgu • HTH w MBC 				
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	ER+ i/lub PgR+	HER2-	Choroba mierzalna
EXE 25	182	63 (37-86)	168 (92%)	bd.	bd.*
TAM 20	189	62 (37-87)	178 (94%)	bd.	bd.*

* włączano chore z przynajmniej jedną zmianą mierzalną

Wyjściowe różnice między gru-

brak istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

EORTC 10951 (publikacja Paridaens 2008)

pami	Randomizacja	Analiza skuteczności (ITT)	Analiza bezpieczeństwa (populacja <i>safety</i>)	Zakończenie leczenia ogółem	Kontynuacja terapii w momencie odcięcia danych
Liczba chorych:					
EXE 25	190	182 (100%)	182	159 (87,4%)	23 (13%)
TAM 20	192	189 (100%)	189	168 (88,9%)	21 (11%)
łącznie	382	371 (100%)	371	327 88,1%)	44 (11,9%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, EXE 25 vs TAM 20

- **PFS**, mediana (95% CI) [miesiące], TAM vs EXE: 161 (85%) vs 158 (87%) zdarzeń, 5,8 (5,3; 8,1) vs 9,9 (8,7; 11,8), HR = 0,84 (0,67; 1,05)
- **OS**, mediana (95% CI) [miesiące], TAM vs EXE: 81 (43%) vs 82 (45%) zdarzeń, 43,3 (32,8; 51,6) vs 37,2 (29,2; 45,5), HR = 1,13 (0,85; 1,50)
- **CR**: 15 (8,2%) vs 6 (3,2%)
- **PR**: 68 (37,4%) vs 53 (28,0%)
- **ORR**: 46% vs 31%, OR = 1,85 (95% CI: 1,21; 2,82), p = 0,005
 - w podgrupie ER+ i PgR+: 51/104 (49%) vs 43/106 (41%)
 - w podgrupie ER+ lub PgR+: 22/50 (44%) vs 13/61 (21%)

Bezpieczeństwo, EXE 25 vs TAM 20

- nie stwierdzono zgonów związanych ze stosowanym leczeniem
- niehematologiczne AEs 3-4. stopnia: 41 vs 61 zdarzeń

	EXE 25, N = 182		TAM 20, N = 189	
	1-2. stopnia	3-4. stopnia	1-2. stopnia	3-4. stopnia
Zdarzenia niehematologiczne				
Łysienie	3,8%	0	1,1%	0
Jadłowstręt	10,4%	0,5%	9,5%	1,1%
Niepokój	11,0%	0	7,4%	0
Bóle stawów	11,5%	0	5,3%	0
Zaburzenia rytmu serca	5,4%	1,6%	1,6%	1,1%
Zaburzenia krążenia	4,4%	0,5%	3,2%	0,5%
Zaparcia	8,2%	0	12,2%	0
Kaszel	14,8%	0	15,9%	0
Zakrzepica żył głębokich	1,6%	0	1,6%	0,5%
Depresja	7,7%	0,5%	6,9%	0,5%
Biegunka	8,8%	0	2,6%	0
Duszności	13,7%	1,6%	13,2%	2,6%
Obrzęk	9,9%	1,1%	10,1%	1,1%
Zmęczenie / złe samopoczucie / letarg	35,7%	1,1%	35,4%	1,1%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8,2%	0	11,6%	0,5%
Zaburzenia ukł. moczowo-płciowego	4,9%	0	5,3%	0
Uderzenia gorąca	34,6%	0,5%	38,1%	0
Nadciśnienie tętnicze	8,2%	3,3%	2,6%	3,2%
Zakażenia	15,4%	1,1%	12,2%	0
Bezsenna	9,9%	0	5,3%	0
Choroby układu mięśniowo-szkieletowego	4,9%	0,5%	0,5%	1,1%
Nudności	17,0%	0	19,0%	0,5%
Neurologiczne AEs, zawroty głowy	11,5%	0	10,1%	0
Neurologiczne AEs, sensoryczne	8,8%	0,5%	9,5%	1,1%
Ból, kości	29,1%	3,8%	29,1%	5,8%
Ból, inny	31,9%	2,7%	27,5%	3,2%
Zapalenie żył	0	0	0,5%	0,5%

EORTC 10951 (publikacja Paridaens 2008)

Zaburzenia skórne	11,0%	0,5%	9,5%	0
Pocenie	10,4%	0	9,0%	0
Krwawienie pochwy	1,1%	0	3,2%	0,5%
Upławy	2,2%	0	6,9%	0
Wymioty	8,2%	0	6,9%	0
Utrata masy ciała	16,5%	0,5%	14,8%	1,1%
Zwiększenie masy ciała	17,6%	1,1%	12,2%	0,5%
Zdarzenia hematologiczne				
Leukopenia	17,6%	0	18,0%	0
Neutropenia	9,9%	1,1%	13,8%	0
Trombocytopenia	4,4%	1,6%	11,6%	0,5%
Niedokrwistość	28,0%	1,1%	34,9%	1,1%
Zaburzenia biochemiczne				
Kreatyna	7,1%	1,6%	4,2%	0
Bilirubina	11,5%	3,3%	1,1%	1,6%
AST	49,5%	4,9%	50,8%	4,8%
ALT	56,6%	7,7%	46,0%	4,2%

Uwagi

- randomizacja do grup w stosunku 1:1, centralna, z użyciem metod minimalizacji, z zastosowaniem czynników stratyfikacji: wcześniejsze stosowanie tamoksyfenu (tak vs nie), wcześniejsza chemioterapia w ABC (tak vs nie), dominujące umiejscowienie przerzutów (trzewia ± inne vs tylko kości vs kości i tkanki miękkie vs tylko tkanki miękkie)
- zaślepienie: podwójne
- chore włączano w okresie: październik 1996 do grudzień 2002
- w wyniku randomizacji włączono 382 chore z 81 ośrodków (190 do EXE i 192 do TAM); 2 ośrodki (11 chorych) wykluczono z analizy z powodu nieodpowiedniej dokumentacji – w analizie uwzględniono dane z 79 ośrodków dla 371 chorych poddanych ocenie (182 EXE, 189 TAM), populacja ITT
- data odcięcia danych: 12.05.2004
- mediana czasu trwania leczenia TAM: 6,57 mies. (95% CI: 5,78; 10,91), EXE: 11,50 mies. (95% CI: 10,18; 13,54)

3.9.9. Milla-Santos 2003

Tabela 114. Charakterystyka (critical appraisal) badania Milla-Santos 2003.

Milla-Santos 2003	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie 3 fazy z randomizacją, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak danych
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)
Liczba ośrodków	1 (Hiszpania)
Okres obserwacji	mediana 13,3 mies.
Oszacowanie wielkości próby	bd.
Analiza statystyczna	superiority ANA vs TAM w wydłużaniu PFS
Punkty końcowe	Główne:

Klasyfikacja AOTMiT

I IA

Sponsor

bd.

Milla-Santos 2003

- ORR – CR + PR, potwierdzone w kolejnym pomiarze ≥ 1 mies. później
- CBR – CR + PR + StD ≥ 24 tyg.
- TTP – czas od randomizacji do daty progresji lub zgonu; w populacji ITT

Dodatkowe:

- OS – czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; w populacji ITT
- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- Anastrozol 1 mg qd
- Tamoksyfen 40 mg qd

Leczenie kontynuowano do wystąpienia PD lub nieakceptowalnej toksyczności. Po wystąpieniu PD chore mogły otrzymać różne terapie – hormonalne (np. MGA) i cytotoksyczne w ramach praktyki klinicznej, ale większość chorych otrzymywała tylko terapię objawową.

Dodatkowe leczenie: bd.

Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • ABC • ER+ • brak leczenia ABC • brak adj HTH • kobiety po menopauzie 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • przerzuty do mózgu • zajęcie naczyń limfatycznych płuc • współistniejący nowotwór 				
Charakterystyka populacji	N	Średnia wieku (zakres) [lata]	ER+ i/lub PgR+	HER2-	Choroba mierzalna
ANA 1	121	60,2 (56-77)	bd. [^]	bd.	bd.*
TAM 40	117	60,6 (55-77)	bd. [^]	bd.	bd.*

[^] w charakterystykach wyjściowych nie podano takich danych, ale status HR+ stanowił kryterium włączenia do badań,

* włączano chore z mierzalnymi zmianami w dwóch wymiarach lub z ocenialnymi litycznymi przerzutami do kości

Wyjściowe różnice między grupami

brak istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chore włączone do badania	Chore poddane randomizacji	Analiza skuteczności (ITT)	Analiza bezpieczeństwa (populacja <i>safety</i>)	Ukończenie badania
ANA 1		121	121 (100%)	121 (100%)	121 (100%)
TAM 40		117	117 (100%)	117 (100%)	117 (100%)
łącznie	238	238	238 (100%)	238 (100%)	238 (100%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, ANA 1 vs TAM 40, N = 121 vs N = 117

- **ORR:** 43 (36%) vs 31 (26%), $p = 0,172$
- **CBR:** 100 (83%) vs 65 (56%), $p = 0,001$

Milla-Santos 2003

- **TTP**, mediana [miesiące]: 18,0 vs 7,0, HR = 0,13 (0,08; 0,20), $p < 0,01$
- **OS**, liczba zdarzeń (%), mediana [miesiące]: 73/121 (60%) vs 104/117 (89%); 17,4 vs 16,0; HR = 0,64 (0,47; 0,86); $p = 0,003$

Bezpieczeństwo, ANA 1 vs TAM 40, N = 121 vs N = 117

- Wszystkie AEs miały łagodne lub umiarkowane nasilenie
- Wszystkie zgony związane z PD
- Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe: 0 vs 9 (8%)
- Zaburzenia oka (katarakta): 0 vs 7 (6%)
- Zatrzymanie płynów: 2 (2%) vs 13 (11%)
- Senność: 5 (4%) vs 8 (7%)
- Pocenie: 2 (2%) vs 7 (6%)
- Uderzenia gorąca: 4 (3%) vs 16 (14%)
- Krwawienie z pochwy: 5 (4%) vs 19 (16%)
- Upławy: 2 (2%) vs 14 (12%)
- Ból brzucha: 2 (2%) vs 5 (4%)

Uwagi

- chore włączano w okresie: maj 1997 – grudzień 1999
- data odcięcia danych: 01.04.2001
- nie podano informacji, czy było utrzymywane zaślepienie stosowanych interwencji
- randomizacja metodą Meinert'a
- populacja ITT – wszystkie chore poddane randomizacji
- populacja *safety* – chore poddane randomizacji, które otrzymały ≥ 1 dawkę leku

3.10. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.11. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	21
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	22
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	23
Tabela 4. Schemat PICOS dla przeglądu badań klinicznych.....	23
Tabela 5. Przeglądy systematyczne opisujące palbocyklib stosowany w skojarzeniu z letrozolem w hormonoterapii hormonozależnego, zaawansowanego raka piersi.	31
Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5 (PALOMA-1 i PALOMA-2).....	40
Tabela 7. Przepływ chorych w badaniach PALOMA-1 i PALOMA-2.....	41
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT PALOMA-1 i PALOMA-2 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.	44
Tabela 9. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5 (PALOMA-1 i PALOMA-2).....	47
Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5 (PALOMA-1 i PALOMA-2).....	48
Tabela 11. Zgodność populacji w badaniach PALOMA-1 i PALOMA-2 z kryteriami włączenia do programu lekowego leczenia raka piersi – wiarygodność zewnętrzna.....	51
Tabela 12. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5 (PALOMA-1 i PALOMA-2).	53
Tabela 13. Redukcje dawki i czasowe wstrzymanie leczenia w badaniu PALOMA-1.....	55
Tabela 14. Redukcje dawki i czasowe wstrzymanie leczenia w badaniu PALOMA-2 (dane z suplementu).	55
Tabela 15. Definicje poszczególnych punktów końcowych w badaniach PALOMA-1 i PALOMA-2.	56
Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji choroby; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	57
Tabela 17. Przeżycie całkowite (OS); PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badanie PALOMA-1.....	61
Tabela 18. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (ORR, CBR, CR, PR, StD, PD, nieokreślona); PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	62
Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	66
Tabela 20. Ocena jakości życia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badanie PALOMA-2.....	68
Tabela 21. Liczba i odsetek chorych z ciężkimi (serious) AEs; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	69

Tabela 22. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	70
Tabela 23. Zgony; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	72
Tabela 24. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	72
Tabela 25. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	79
Tabela 26. Liczba i odsetek chorych z działaniami niepożądanymi 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	85
Tabela 27. Charakterystyka metodyki badania Tamura 2016.....	88
Tabela 28. Przepływ chorych w 2. etapie badania Tamura 2016.....	88
29. Kryteria selekcji w 2. etapie badania Tamura 2016.	89
Tabela 30. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych z 2. etapu badania Tamura 2016.....	90
Tabela 31. Opis interwencji stosowanej w 2. etapie badania Tamura 2016.....	90
Tabela 32. Ocena skuteczności w 2. etapie badania Tamura 2016.....	91
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w 2. etapie badania Tamura 2016.....	92
Tabela 34. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego.....	95
Tabela 35. Przepływ chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	96
Tabela 36. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego.....	97
Tabela 37. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	102
Tabela 38. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	109
Tabela 39. Zgodność populacji w badaniach z najważniejszymi kryteriami włączenia do programu lekowego leczenia raka piersi – wiarygodność zewnętrzna.....	115
Tabela 40. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	117
Tabela 41. Definicje poszczególnych punktów końcowych.....	119
Tabela 42. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	121
Tabela 43. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie całkowite (OS).....	122
Tabela 44. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).	123
Tabela 45. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – korzyść kliniczna (CBR).	124
Tabela 46. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zdarzenia niepożądane bez względu na stopień ciężkości.	125

Tabela 47. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból kości.....	126
Tabela 48. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból pleców.	127
Tabela 49. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – nudności.	128
Tabela 50. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból stawów.	129
Tabela 51. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – duszność.	130
Tabela 52. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – kaszel.	131
Tabela 53. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zmęczenie.....	131
Tabela 54. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – uderzenia gorąca.	132
Tabela 55. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zaparcia.	133
Tabela 56. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zatorowość płucna.	134
Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	135
Tabela 58. Wyniki analizy wrażliwości dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie całkowite (OS).....	136
Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	137
Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – korzyść kliniczna (CBR).	138
Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości 1 dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – bezpieczeństwo.....	139
Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości 3 dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – bezpieczeństwo.....	140
Tabela 63. Działania niepożądane zebrane z 3 randomizowanych badań klinicznych (N = 872) (na podstawie ChPL Ibrance 2017).....	144
Tabela 64. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania palbocycylibu w skojarzeniu z letrozolem w populacji chorych na zaawansowanego, HER2-ujemnego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych.	148
Tabela 65. Skrócowa charakterystyka włączonych badań RCT włączonych do oceny efektywności PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5 (PALOMA-1 i PALOMA-2).....	159
Tabela 66. Zestawienie głównych wyników badań RCT włączonych do oceny efektywności PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5 (PALOMA-1 i PALOMA-2).	160
Tabela 67. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – przeżycie wolne od progresji choroby.	223
Tabela 68. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – przeżycie całkowite.....	223
Tabela 69. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – obiektywna odpowiedź na leczenie, analiza główna.....	224

Tabela 70. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – obiektywna odpowiedź na leczenie, analiza wrażliwości 1.	224
Tabela 71. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – obiektywna odpowiedź na leczenie, analiza wrażliwości 3.	224
Tabela 72. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – obiektywna odpowiedź na leczenie, analiza wrażliwości 4.	224
Tabela 73. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – korzyść kliniczna, analiza główna.....	225
Tabela 74. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – korzyść kliniczna, analiza wrażliwości 1.	225
Tabela 75. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – korzyść kliniczna, analiza wrażliwości 3.	225
Tabela 76. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – korzyść kliniczna, analiza wrażliwości 4.	225
Tabela 77. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zdarzenia niepożądane bez względu na stopień, analiza główna.....	225
Tabela 78. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zdarzenia niepożądane bez względu na stopień, analiza wrażliwości 1.	226
Tabela 79. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból kości, analiza główna.	226
Tabela 80. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból kości, analiza wrażliwości 3.....	226
Tabela 81. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból pleców, analiza główna.....	226
Tabela 82. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból pleców, analiza wrażliwości 3.	226
Tabela 83. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – nudności, analiza główna.....	226
Tabela 84. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – nudności, analiza wrażliwości 1.	227
Tabela 85. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – nudności, analiza wrażliwości 3.	227
Tabela 86. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból stawów, analiza główna.....	227
Tabela 87. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból stawów, analiza wrażliwości 3.	227
Tabela 88. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – duszność, analiza główna.....	227
Tabela 89. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – duszność, analiza wrażliwości 3.....	228
Tabela 90. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – kaszel, analiza główna.....	228
Tabela 91. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – kaszel, analiza wrażliwości 3.....	228
Tabela 92. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zmęczenie, analiza główna.	228
Tabela 93. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zmęczenie, analiza wrażliwości 3.....	228
Tabela 94. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – uderzenia gorąca, analiza główna.....	228
Tabela 95. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – uderzenia gorąca, analiza wrażliwości 1.	229

Tabela 96. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – uderzenia gorąca, analiza wrażliwości 3.	229
Tabela 97. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zaparcia, analiza główna.	229
Tabela 98. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zaparcia, analiza wrażliwości 3.	229
Tabela 99. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zatorowość płucna, analiza główna.	229
Tabela 100. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zatorowość płucna, analiza wrażliwości 3.	230
Tabela 101. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	231
Tabela 102. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	231
Tabela 103. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	243
Tabela 104. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	243
Tabela 105. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	244
Tabela 106. Charakterystyka (critical appraisal) badania PALOMA-1.	246
Tabela 107. Charakterystyka (critical appraisal) badania PALOMA-2.	251
Tabela 108. Charakterystyka (critical appraisal) badania Tamura 2016.	256
Tabela 109. Charakterystyka (critical appraisal) badania Mouridsen 2001.	257
Tabela 110. Charakterystyka (critical appraisal) badania the North American Trial (NAT).	260
Tabela 111. Charakterystyka (critical appraisal) badania Iwata 2013.	263
Tabela 112. Charakterystyka (critical appraisal) badania GEICAM (Llombart-Cussac 2012).	265
Tabela 113. Charakterystyka (critical appraisal) badania EORTC 10951 (Paridaens 2008).	267
Tabela 114. Charakterystyka (critical appraisal) badania Milla-Santos 2003.	270

3.12. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.	38
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT PALOMA-1 i PALOMA-2.	46
Wykres 3. Metaanaliza hazardu względnego PFS; populacja ITT; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	58
Wykres 4. Analiza hazardu względnego PFS w podgrupach; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badanie PALOMA-1.	59
Wykres 5. Analiza hazardu względnego PFS w podgrupach; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badanie PALOMA-2.	60

Wykres 6. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi obiektywnej (ORR), populacja ITT; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	64
Wykres 7. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania korzyści klinicznej (CBR), populacja ITT; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	64
Wykres 8. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi obiektywnej (ORR), populacja z chorobą mierzalną; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	65
Wykres 9. Metaanaliza ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu PD; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	71
Wykres 10. Metaanaliza ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu AEs; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	71
Wykres 11. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim.....	93
Wykres 12. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	99
Wykres 13. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), model fixed.....	122
Wykres 14. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie całkowite (OS), model fixed.....	123
Wykres 15. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), model fixed.	124
Wykres 16. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – korzyść kliniczna (CBR), model random.	125
Wykres 17. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zdarzenia niepożądane bez względu na stopień ciężkości, model random.....	126
Wykres 18. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból kości, model random....	127
Wykres 19. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból pleców, model fixed.....	128
Wykres 20. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – nudności, model fixed.....	129
Wykres 21. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból stawów, model fixed....	129
Wykres 22. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – duszność, model fixed.....	130
Wykres 23. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – kaszel, model fixed.....	131
Wykres 24. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zmęczenie, model fixed.....	132
Wykres 25. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – uderzenia gorąca, model random.	133
Wykres 26. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zaparcia, model fixed.....	134
Wykres 27. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zatorowość płucna, model random.	134

Wykres 28. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi obiektywnej (ORR), populacja ITT; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	176
Wykres 29. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania odpowiedzi obiektywnej (ORR), populacja z chorobą mierzalną; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	176
Wykres 30. Metaanaliza różnicy ryzyka uzyskania korzyści klinicznej (CBR), populacja ITT; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	177
Wykres 31. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia odpowiedzi obiektywnej (ORR), populacja ITT; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	177
Wykres 32. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia odpowiedzi obiektywnej (ORR), populacja z chorobą mierzalną; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	177
Wykres 33. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia korzyści klinicznej (CBR), populacja ITT; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	178
Wykres 34. Metaanaliza różnicy ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu PD; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	178
Wykres 35. Metaanaliza różnicy ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu AEs; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	179
Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	179
Wykres 37. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	179
Wykres 38. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neutropenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	180
Wykres 39. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia neutropenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	180
Wykres 40. Metaanaliza ryzyka wystąpienia leukopenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	181
Wykres 41. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia leukopenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	181
Wykres 42. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	182
Wykres 43. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmęczenia bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	182
Wykres 44. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niedokrwistości bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	183
Wykres 45. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia niedokrwistości bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	183
Wykres 46. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	184

Wykres 47. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	184
Wykres 48. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	185
Wykres 49. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu stawów bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	185
Wykres 50. Metaanaliza ryzyka wystąpienia łysienia bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	186
Wykres 51. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia łysienia bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	186
Wykres 52. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	187
Wykres 53. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia biegunki bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	187
Wykres 54. Metaanaliza ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	188
Wykres 55. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	188
Wykres 56. Metaanaliza ryzyka wystąpienia trombocytopenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	189
Wykres 57. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia trombocytopenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	189
Wykres 58. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	190
Wykres 59. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	190
Wykres 60. Metaanaliza ryzyka wystąpienia duszności bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	191
Wykres 61. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia duszności bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	191
Wykres 62. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia nosa i gardła bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	192
Wykres 63. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia nosa i gardła bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	192
Wykres 64. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu pleców bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	193
Wykres 65. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu pleców bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	193

Wykres 66. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	194
Wykres 67. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu głowy bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	194
Wykres 68. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	195
Wykres 69. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia wymiotów bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	195
Wykres 70. Metaanaliza ryzyka wystąpienia astenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	196
Wykres 71. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia astenii bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	196
Wykres 72. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparć bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	197
Wykres 73. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zaparć bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	197
Wykres 74. Metaanaliza ryzyka wystąpienia kaszlu bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	198
Wykres 75. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia kaszlu bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	198
Wykres 76. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	199
Wykres 77. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	199
Wykres 78. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	200
Wykres 79. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	200
Wykres 80. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	201
Wykres 81. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zawrotów głowy bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	201
Wykres 82. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w kończynach bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	202
Wykres 83. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu w kończynach bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	202
Wykres 84. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	203

Wykres 85. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	203
Wykres 86. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neutropenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	204
Wykres 87. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia neutropenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	204
Wykres 88. Metaanaliza ryzyka wystąpienia leukopenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	205
Wykres 89. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia leukopenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	205
Wykres 90. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	206
Wykres 91. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmęczenia 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	206
Wykres 92. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niedokrwistości 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	207
Wykres 93. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia niedokrwistości 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	207
Wykres 94. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	208
Wykres 95. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia nudności 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	208
Wykres 96. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	209
Wykres 97. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu stawów 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	209
Wykres 98. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	210
Wykres 99. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia biegunki 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	210
Wykres 100. Metaanaliza ryzyka wystąpienia trombocytopenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	211
Wykres 101. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia trombocytopenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	211
Wykres 102. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	212
Wykres 103. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.....	212

Wykres 104. Metaanaliza ryzyka wystąpienia duszności 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	213
Wykres 105. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia duszności 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	213
Wykres 106. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu pleców 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	214
Wykres 107. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu pleców 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	214
Wykres 108. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	215
Wykres 109. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia wymiotów 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	215
Wykres 110. Metaanaliza ryzyka wystąpienia astenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	216
Wykres 111. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia astenii 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	216
Wykres 112. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu brzucha 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	217
Wykres 113. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu brzucha 3. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	217
Wykres 114. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	218
Wykres 115. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	218
Wykres 116. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neutropenii 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	219
Wykres 117. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia neutropenii 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	219
Wykres 118. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niedokrwistości 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	220
Wykres 119. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia niedokrwistości 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	220
Wykres 120. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zatorowości płucnej 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	221
Wykres 121. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zatorowości płucnej 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	221
Wykres 122. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zwiększonego stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemii) 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2.	222

Wykres 123. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zwiększonego stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemii) 4. stopnia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badania PALOMA-1 i PALOMA-2. 222