

Ibrance[®] (palbocycylib)

***w skojarzeniu z fulwestrantem
w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi
miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami,
po uprzedniej hormonoterapii***

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2017

Wykonawca:

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

Autorzy:

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Spis treści

Streszczenie	6
Wykaz skrótów	12
1. Analiza kliniczna	14
1.1. Cel opracowania	15
1.2. Metodyka	15
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	15
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	21
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	21
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	21
1.2.5. Analiza statystyczna.....	22
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	25
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	32
1.5. Badania z randomizacją.....	35
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań	35
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	40
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	45
1.5.4. Skuteczność kliniczna	47
1.5.5. Bezpieczeństwo	59
1.6. Porównanie pośrednie	77
1.6.1. Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim	77
1.6.2. Porównanie populacji badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim	86
1.6.3. Porównanie interwencji zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim	106
1.6.4. Zakres przeprowadzonych analiz	108
1.6.5. Wyniki porównania pośredniego	111
1.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.	133
1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	136
1.9. Badania w toku.....	138
1.10. Wyniki.....	140
1.1. Dyskusja.....	146
1.2. Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	151
1.3. Wnioski końcowe	155

2.	Piśmiennictwo	156
3.	Załączniki	162
3.1.	Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim	163
3.1.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	163
3.1.2.	Przeżycie całkowite.....	163
3.1.3.	Obiektywna odpowiedź na leczenie	164
3.1.4.	Korzyść kliniczna	165
3.1.5.	Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień.....	166
3.1.6.	Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego	166
3.1.7.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	166
3.1.8.	Zmęczenie.....	167
3.1.9.	Uderzenia gorąca.....	167
3.1.10.	Ból stawów	167
3.1.11.	Ból pleców	167
3.1.12.	Zaparcia	168
3.1.13.	Kaszel	168
3.1.14.	Ból głowy	168
3.1.15.	Nudności.....	168
3.1.16.	Ból w miejscu wstrzyknięcia	169
3.1.17.	Gorączka	169
3.1.18.	Zapalenie jamy ustnej.....	169
3.1.19.	Bezsenna	169
3.2.	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	170
3.2.1.	Skala Jadad	170
3.2.2.	Skala NICE	170
3.3.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	172
3.4.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	173
3.5.	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	180
3.6.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	181
3.7.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	183
3.8.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy	186
3.8.1.	PALOMA-3	186

3.8.2.	CONFIRM	192
3.8.3.	FINDER 1	196
3.8.4.	FINDER2	199
3.8.5.	Zhang 2016.....	202
3.8.6.	Trial 0020/0021	205
3.8.7.	Xu 2011.....	213
3.8.8.	EFFECT.....	216
3.8.9.	SoFEA.....	218
3.8.10.	Rose 2003	222
3.8.11.	Campos 2009.....	225
3.9.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	231
3.10.	Spis tabel	232
3.11.	Spis wykresów	236

Streszczenie

Cel

Celem opracowania była ocena efektywności klinicznej palbocycylibu w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po poprzedniej hormonoterapii.

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 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*)** – HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, po poprzedniej hormonoterapii;
 - **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – palbocycylib (125 mg) w skojarzeniu z fulwestrantem (500 mg);
 - **Komparator (C, z ang. *comparator*)** – fulwestrant (500 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, po poprzedniej hormonoterapii:
 - 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*)** – fulwestrant (500 mg/500 mg, ale dopuszczano również inne dawkowanie fulwestrantu stosowane w starszych badaniach – 250 mg i 500/250 mg – celem umożliwienia domknięcia sieci

porównania pośredniego), anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg), eksemestan (25 mg);

- **Komparator (C, z ang. *comparator*)** – fulwestrant (500 mg, ale dopuszczano również inne dawkowanie fulwestrantu stosowane w starszych badaniach – 250 mg i 500/250 mg – celem umożliwienia domknięcia sieci porównania pośredniego), 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.

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 fulwestrantem w populacji chorych na hormonozależnego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi. We wszystkich analizowanych przeglądach uwzględniono badanie *PALOMA-3*. 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 fulwestrantem charakteryzuje się

istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do monoterapii fulwestrantem. Także korzyść kliniczna była istotnie częściej uzyskiwana przez pacjentki leczone palbocyklibem. Dodatkowo podano także, że 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 fulwestrantem wymieniono leukopenię, neutropenię i niedokrwistość.

Badania z randomizacją

Do analizy włączono jedno badanie z randomizacją – *PALOMA-3* – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo palbocyklibu (PAL) podawanego w skojarzeniu z fulwestrantem, u kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego (LABC, z ang. *Locally Advanced Breast Cancer*) lub przerzutowego raka piersi (MBC, z ang. *Metastatic Breast Cancer*), HR-dodatniego, HER2-ujemnego, które wcześniej otrzymywały terapię hormonalną, w porównaniu do fulwestrantu. W badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie poprzez wprowadzenie w grupie fulwestrantu placebo dopasowanego do palbocyklibu. Do badania włączono 347 i 174 pacjentki, z których 345 i 172 otrzymały odpowiednio skojarzenie palbocyklibu z fulwestrantem lub monoterapię fulwestrantem i placebo.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Zarówno w analizie wstępnej (*Turner 2015*, data odcięcia danych 5 grudnia 2014 r.), jak i analizie końcowej (*Cristofanilli 2016*, odcięcia danych 16 marca 2015 r.) wykazano, że palbocyklib podawany z fulwestrantem istotnie wpływał na wydłużenie czasu bez progresji choroby lub zgonu, odpowiednio 9,2 vs 3,8 miesiący, HR = 0,42 (95% CI: 0,32; 0,56), $p < 0,001$ i 9,5 vs 4,6 miesiąca, HR = 0,46 (95% CI: 0,36; 0,59), $p < 0,0001$. Hazard względny PFS w grupie palbocyklibu w porównaniu do kontroli w zaktualizowanej ocenie przeprowadzonej 23 października 2015 roku (dane z *ChPL Ibrance 2017*) wyniósł 0,497 (95% CI: 0,398; 0,620), $p < 0,000001$.

Wyniki zaślepionej analizy, przeprowadzonej w celu audytu głównej oceny, potwierdziły istotność

wyniku analizy – w grupie palbocyklibu mediana PFS nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie samego fulwestrantu wyniosła 3,7 miesiąca; HR = 0,37 (95% CI: 0,23; 0,59), $p < 0,0001$.

Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie większości wyjściowych charakterystyk: przeprowadzone przez autorów badania analizy w podgrupach zarówno dla analizy wstępnej, jak również analizy końcowej, nie wykazały znamiennej interakcji pomiędzy ocenianymi czynnikami; wyniki spójne we wszystkich ocenianych podgrupach, a brak istotności statystycznej w pojedynczych przypadkach wynikał z małej liczebności próby.

Przeżycie całkowite (OS). Dla żadnego z punktów odcięcia danych nie odnotowano wystarczającej liczby zgonów do przeprowadzenia analizy przeżycia. W publikacji *Cristofanilli 2016*, prezentującej wyniki z dłuższego okresu obserwacji wystąpiło 57 zgonów (29% z wymaganych do analizy 197 zdarzeń): 36 (10,4%) w grupie otrzymującej palbocyklib z fulwestrantem oraz 21 (12,1%) w grupie otrzymującej fulwestrant wraz z placebo.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) w populacji ITT próby dla ostatniego punktu odcięcia danych uzyskało 19,0% i 8,6% pacjentek odpowiednio przyjmujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem i fulwestrant w monoterapii. Różnice między grupami były istotne statystycznie – RB = 2,21 (95% CI: 1,30; 3,75), $p = 0,0034$, NNT = 10 (95% CI: 7; 23). Z kolei **korzyść kliniczną (CBR)** stwierdzono odpowiednio u 66,6% pacjentek w grupie PAL + FUL i 39,7% chorych w grupie FUL. Również te różnice były znamienne statystycznie – RB = 1,68 (95% CI: 1,38; 2,05), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 6).

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

Ocena jakości życia. Zmiana punktacji kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wskazała istotną na poprawę jakości życia pacjentek otrzymujących palbocyklib i fulwestrant w odniesieniu do chorych leczonych tylko fulwestrantem, MD = 3,10 (95% CI: 0,31; 5,89), $p = 0,0294$. W większości podskal nie stwierdzono istotnych różnic między interwencjami – jedynie ocena funkcjonowania emocjonalnego uległa znamiennej poprawie podczas stosowania

palbocyklibu. W przypadku oceny objawów stwierdzono istotne zmniejszenie nasilenia nudności i wymiotów oraz bólu. Z kolei w większości elementów kwestionariusza EORTC QLQ-BR23 nie stwierdzono znamiennej różnicy między analizowanymi grupami – istotną poprawę odnotowano tylko w przypadku dyskomfortu związanego z utratą włosów. W badaniu odnotowano także, że mediana czasu do pogorszenia odczuwalnego bólu była istotnie mniejsza w grupie palbocyklibu, 8,0 vs 2,8 miesiąca, HR = 0,642 (95% CI: 0,487; 0,846), $p < 0,001$. Mediana czasu do pogorszenia jakości życia nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup, jednak hazard względny wyznaczony dla tego parametru, HR = 0,641 (95% CI: 0,45; 0,91), świadczy o znamienne mniejszym ryzyku pogorszenia jakości życia w danym czasie po zastosowaniu palbocyklibu, $p = 0,0065$.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji *safety*, czyli w obrębie chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. W opisie przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji w ocenie danego zdarzenia niepożądanego.

Częstość **ciężkich (serious) AEs i przerwania leczenia z powodu AEs** nie różniła się istotnie między grupą palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do monoterapii fulwestrantem, odpowiednio 12,8% vs 17,4%, RR = 0,73 (95% CI: 0,48; 1,12) i 4,1% vs 1,7%, RR = 2,33 (95% CI: 0,68; 7,99).

Zgony. W trakcie leczenia oraz w okresie 28 dni po jego zakończeniu nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu wynikającego z AEs. Odnotowano natomiast 5 przypadków AEs w grupie palbocyklibu, które były przyczyną zgonu, ale nie były związane z prowadzonym leczeniem. W grupie monoterapii fulwestrantem stwierdzono 1 zgon z powodu krwotoku śródmózgowego.

AEs bez względu na stopień nasilenia

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

- AEs ogółem: 99% vs 90%, RR = 1,10 (95% CI: 1,05; 1,16), p = 0,0002, NNH = 12 (8; 23);
- neutropenia: 80,9% vs 3,5%; RR = 23,18 (95% CI: 10,55; 50,97), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 2);
- niedokrwistość: 27,8% vs 11,0%; RR = 2,52 (95% CI: 1,60; 3,98), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 5; 10);
- leukopenia: 49,6% vs 4,1%; RR = 12,18 (95% CI: 5,85; 25,36), p < 0,0001, NNH = 3 (95% CI: 2; 3);
- trombocytopenia: 21,2% vs 0,0%; RR = 73,50 (95% CI: 4,58; 1179,10), p = 0,0024, NNH = 5 (95% CI: 4; 6);
- zmęczenie: 39,1% vs 28,5%; RR = 1,37 (95% CI: 1,05; 1,80), p = 0,0216, NNH = 10 (95% CI: 6; 47);
- łyśnienie: 16,8% vs 6,4%; RR = 2,63 (95% CI: 1,42; 4,88), p = 0,0022, NNH = 19 (95% CI: 7; 20);
- zakażenie: 41,7% vs 30,2%; RR = 1,38 (95% CI: 1,07; 1,79), p = 0,0147, NNH = 9 (95% CI: 5; 35);
- utrata apetytu: 15,1% vs 8,1%; RR = 1,85 (95% CI: 1,06; 3,25), p = 0,0314, NNH = 15 (95% CI: 9; 74);
- gorączka: 11,0% vs 5,2%; RR = 2,10 (95% CI: 1,04; 4,25), p = 0,0380, NNH = 18 (95% CI: 10; 92);
- wysypka: 15,1% vs 5,2%; RR = 2,88 (95% CI: 1,45; 5,71), p = 0,0024, NNH = 11 (95% CI: 7; 21);
- zapalenie jamy ustnej: 12,5% vs 2,3%; RR = 5,36 (95% CI: 1,96; 14,69), p = 0,0011, NNH = 10 (95% CI: 7; 17).

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

- ból w klatce piersiowej: 2,3% vs 6,4%; RR = 0,36 (95% CI: 0,15; 0,88), p = 0,0258, NNT = 25 (95% CI: 13; 1111);
- hiperkaliemia: 0,3% vs 2,9%; RR = 0,10 (95% CI: 0,01; 0,85), p = 0,0347, NNT = 39 (95% CI: 20; 2320).

AEs 3-4. stopnia

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

- AEs 3. stopnia ogółem: 73% vs 22%, RR = 3,31 (95% CI: 2,48; 4,41), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 3);

- neutropenia 3. stopnia: 64,6% vs 0,6%; RR = 111,18 (15,73; 785,99), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 2);
- leukopenia 3. stopnia: 27,5% vs 1,2%; RR = 23,68 (95% CI: 5,91; 94,93), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 4; 5).

Nie stwierdzono żadnych AEs 3-4. stopnia, które wystąpiły z istotnie większą częstością w grupie FUL w porównaniu do PAL+FUL.

Porównanie pośrednie

Do porównania włączono ogółem 12 prób klinicznych: *PALOMA-3* porównującą palbocycylib 125 mg skojarzony z fulwestrantem 500 mg, *CONFIRM* oraz *Zhang 2016* porównującą dwa różne schematy dawkowania fulwestrantu, 500 mg w monoterapii z 250 mg w monoterapii, *FINDER-1* oraz *FINDER-2* porównujące fulwestrant 250, 500 oraz 500/250 mg w monoterapii, *Trial 0020/0021* ora z *Xu 2011* porównujące fulwestrant 250 mg oraz anastrozol 1 mg, próby *EFFECT* i *SoFEA* porównujące fulwestrant 500/250 mg z eksemestaniem 25 mg, *Campos 2009* porównującą eksemestan z anastrozolem 1 mg oraz próbę *Rose 2003*, porównującą anastrozol 1 mg z letrozolem 2,5 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. Przeprowadzono również dwie analizy wrażliwości: w pierwszej uwzględniono dane dla PFS, ORR oraz CBR z charakterystyki produktu leczniczego palbocycylibu (dalszy punkt odcięcia analizy), w drugiej przebadano wpływ przeliczenia ORR oraz CBR na populację z chorobą mierzalną/oceniającą.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): hazard względny dla przeżycia wolnego od progresji wskazywał na istotnie korzystny efekt palbocycylibu zarówno w porównaniu z fulwestrantem 500 mg, HR = 0,46 (95% CrI: 0,36; 0,59), jak i w porównaniu z anastrozolem 1 mg, HR = 0,36 (95% CrI: 0,27;

0,50) oraz eksemestaniem 25 mg: HR = 0,30 (95% CrI: 0,17; 0,54).

W analizie wrażliwości (dane dla PFS po stronie palbocycylibu z *ChPL Ibrance 2017*) uzyskane wyniki były bardzo zbliżone do analizy głównej i w każdym z przeprowadzonych porównań wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu po zastosowaniu palbocycylibu skojarzonego z fulwestrantem 500 mg: w porównaniu z fulwestrantem 500 mg, HR = 0,50 (95% CrI: 0,40; 0,62), jak i w porównaniu z anastrozolem 1 mg, HR = 0,39 (95% CrI: 0,29; 0,53) oraz eksemestaniem 25 mg: HR = 0,33 (95% CrI: 0,19; 0,57).

Przeżycie całkowite (OS): uzyskane hazardy względne wskazywały na brak różnic w przeżyciu całkowitym wśród pacjentek otrzymujących palbocycylib skojarzony z fulwestrantem 500 mg, w porównaniu do analizowanych komparatorów: HR = 1,06 (95% CrI: 0,48; 2,34) w porównaniu z fulwestrantem 500 mg, HR = 0,88 (95% CrI: 0,39; 2,00) w porównaniu z anastrozolem 1 mg oraz HR = 0,93 (95% CrI: 0,40; 2,17) w porównaniu z letrozolem 2,5 mg.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR): szansa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie była około 2,5 razy wyższa po zastosowaniu schematu z palbocycylibem i fulwestrantem 500 mg, w porównaniu do samego fulwestrantu 500 mg: OR = 2,55 (95% CrI: 1,43; 4,72), oraz prawie 3 razy wyższa w porównaniu z letrozolem, OR = 2,87 (95% CrI: 1,35; 6,32) i prawie 4 razy wyższa w porównaniu z eksemestaniem 25 mg, OR = 3,86 (95% CrI: 1,48; 10,16). W porównaniu z letrozolem 2,5 mg nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic, OR = 1,71 (95% CrI: 0,71; 4,13), choć wynik liczbowo wskazywał na lepszy efekt palbocycylibu, podobnie jak w pozostałych porównaniach.

Wyniki obu przeprowadzonych analiz wrażliwości potwierdziły wynik głównej analizy, wskazując na znamienne korzystny efekt palbocycylibu w porównaniu z fulwestrantem 500 mg, anastrozolem 1 mg oraz eksemestaniem 25 mg, oraz na brak znamienych wyników w porównaniu z letrozolem 2,5 mg.

Korzyść kliniczna (CBR): obserwowano znamienne zwiększenie szansy uzyskania korzyści klinicznej po zastosowaniu schematu z palbocycylibem w każdym

z przeprowadzonych porównań: OR = 2,17 (95% CrI: 1,39; 3,42) w porównaniu z fulwestrantem 500 mg, OR = 2,92 (95% CrI: 1,87; 4,60) w porównaniu z anastrozolem 1 mg, OR = 2,26 (95% CrI: 1,25; 4,12) w porównaniu z eksemestaniem 25 mg oraz OR = 2,36 (95% CrI: 1,34; 4,12) w porównaniu z letrozolem 2,5 mg.

Wnioskowanie nie zmieniało się w przypadku uwzględnienia najnowszych danych dotyczących odpowiedzi na leczenie (dane z *ChPL Ibrance 2017*), natomiast gdy odpowiedź przeliczono na populację chorych z chorobą mierzalną, uzyskane wyniki nie były znamienne statystycznie (zmiana modelu na model efektów losowych).

Bezpieczeństwo

Szansa pojawienia się jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień była istotnie wyższa u pacjentek leczonych palbocycylibem skojarzonym z fulwestrantem 500 mg, w porównaniu do fulwestrantu 500 mg, OR = 14,53 (95% CrI: 4,38; 64,20), w porównaniu do anastrozolu 1 mg, OR = 16,51 (95% CrI: 4,33; 80,16) oraz w porównaniu do letrozolu 2,5 mg, OR = 12,76 (95% CrI: 3,18; 65,10). Nie wykazano jednak, by palbocycylib skojarzony z fulwestrantem 500 mg wpływał istotnie na zwiększenie szansy wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, oraz szansy wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, w żadnym z przeprowadzonych porównań.

Zdarzenia niepożądane w postaci uderzeń gorąca, bólu stawów, bólu pleców, zaparc, kaszlu, bólu głowy, nudności, bólu w miejscu wstrzyknięcia oraz bezsenności występowały z podobną częstością w grupie palbocycylibu skojarzonego z fulwestrantem, co w grupach ocenianych komparatorów i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w obliczonym ilorazie szans.

Szansa wystąpienia zmęczenia była znamienne wyższa podczas terapii palbocycylibem skojarzonym z fulwestrantem 500 mg jedynie w porównaniu z samym fulwestrantem 500 mg, OR = 1,62 (95% CrI: 1,09; 2,42), podobnie jak szansa wystąpienia gorączki, OR = 2,34 (95% CrI: 1,13; 5,16) oraz zapalenia jamy ustnej, OR = 6,71 (95% CrI: 2,53; 22,02).

Wnioski

Produkt leczniczy Ibrance to innowacyjny, do-
ustnie stosowany lek przeciwnowotworowy
zawierający palbocyklib – odwracalny inhibitor
kinaz zależnych od cyklin CDK4/6, odgrywających
kluczową rolę w regulacji cyklu podziału komórko-
wego, o synergistycznym działaniu wzmacniającym
efekt hormonoterapii i przełamujący oporność na
wcześniejsze leczenie hormonalne.

U chorych na zaawansowanego raka piersi bez
nadekspresji receptora HER2, w większości wyka-
zujących ekspresję receptora estrogenowego, u
których doszło do progresji po wcześniejszej hor-
monoterapii, palbocyklib w skojarzeniu z fulwe-
stranem w porównaniu do monoterapii fulwe-
stranem istotnie wydłuża przeżycie wolne od
progresji choroby – przeciętnie o ok. 5 miesięcy
oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia
obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jak również
uzyskania co najmniej długotrwałej stabilizacji
choroby. Całkowita śmiertelność była niższa w
grupie leczonej palbocyklibem, różnica względem
terapii standardowej nie osiągnęła jednak istotno-
ści statystycznej w dostępnym okresie obserwacji.
Zastosowanie palbocyklibu prowadziło natomiast
do istotnego wydłużenia czasu do pogorszenia
jakości życia i czasu do pogłębienia odczuwanego
ból.

Palbocyklib stosowany w skojarzeniu z fulwestran-
tem wykazuje wyższą skuteczność także w porów-

naniu do innych obecnie refundowanych hormono-
terapii – wydłuża czas wolny od progresji choroby
w porównaniu do anastrozolu, zwiększa szansę
uzyskania obiektywnej odpowiedzi w porównaniu
do anastrozolu i eksemestanu oraz zwiększa szansę
uzyskania co najmniej długotrwałej stabilizacji
choroby w porównaniu do anastrozolu, ekseme-
stanu i letrozolu.

Mając na uwadze, że wnioskowany program leko-
wy adresowany jest do pacjentek cierpiących na
nowotwór zaawansowany, u których najczęściej
doszło już do rozsiewu choroby i które przeszły
pierwszą linię hormonoterapii, opisane korzyści
zdrowotne należy ocenić jako wysoce istotne kli-
nicznie.

Lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem
bezpieczeństwa. Najczęściej obserwowane są zda-
rzenia hematologiczne, takie jak neutropenia oraz
leukopenia i niedokrwistość, a wśród zdarzeń nie-
hematologicznych zmęczenie, nudności, łysienie i
biegunka. Wyniki analizy pokazały jednak, że inten-
syfikacja terapii poprzez dodanie palbocyklibu do
hormonoterapii nie pogarsza jakości życia chorych,
co wskazuje, że wpływ zwiększenia częstości nie-
których zdarzeń niepożądanych na komfort życia
pacjentek jest ograniczony i nie przeważa nad uzy-
skiwaną korzyścią zdrowotną.

Wykaz skrótów

ABC	zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Advanced Breast Cancer</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALT, AIAT	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
EWE	ewerolimus
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	palbocyklib
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 fulwestranem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po poprzedniej hormonoterapii.

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. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i 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 obserwacyj-

ne, 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 strategie 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]
16	random*[tiab]
17	controlled[tiab]
18	(#14 OR #15 OR #16 OR #17)
19	(#13 AND #18)

Nr	Kwerendy
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

Nr	Kwerendy
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 (przeeglądów 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 palbocycylibu skojarzonego z fulwestrantem	
Populacja (P)	HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, po poprzedniej hormonoterapii (na etapie przeglądu systematycznego i wyszukiwania danych źródłowych nie wprowadzono dalszych ograniczeń, by nadmiernie nie ograniczać dostępnych danych, natomiast w dalszym etapie oceniono zgodność ocenianej populacji ze szczegółowymi zapisami programu lekowego)
Interwencja (I)	palbocycylib (125 mg) w skojarzeniu z fulwestrantem (500 mg)
Komparatory (C)	fulvestrant (500 mg), anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg), eksemestan (25 mg)

Parametr	Kryteria włączenia
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, po uprzedniej hormonoterapii (na etapie przeglądu systematycznego i wyszukiwania danych źródłowych nie wprowadzono 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-
Interwencja (I)	fulwestrant (500 mg, ale dopuszczano również inne dawkowanie fulwestrantu stosowane w starszych badaniach – 250 mg i 500/250 mg – celem umożliwienia domknięcia sieci porównania pośredniego), anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg), eksemestan (25 mg)
Komparatory (C)	fulwestrant (500 mg, ale dopuszczano również inne dawkowanie fulwestrantu stosowane w starszych badaniach – 250 mg i 500/250 mg – celem umożliwienia domknięcia sieci porównania pośredniego), 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 palbocyklibu 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 palbocyklibu, 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. 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 zamieszczonych 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. 2.8.0 (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 uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza

za sieciową). 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 łańcuchów Markova Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 150 000 powtórzeń

(pierwsze 50 000 odrzucono 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 fulwestranem 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: *Chirilla 2017*, *Clark 2016*, *Mangini 2015*, *Niraula 2016* i *Rocca 2016*. Przyczyny wykluczenia poszczególnych rekordów przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

We wszystkich odnalezionych przeglądach podkreślono, że zastosowanie palbocyklibu w połączeniu z fulwestranem skutkuje istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do monoterapii fulwestranem, odpowiednio 9,5 miesiąca vs 4,6 miesiąca, HR = 0,46 (95% CI: 0,36; 0,59), $p < 0,0001$ (wyniki badania *PALOMA-3*). Dodatkowo w przeglądzie *Rocca 2016* wskazano, że pacjentki otrzymujące palbocyklib istotnie częściej uzyskiwały obiektywną odpowiedź na leczenie oraz korzyść kliniczną (odpowiednio $p = 0,0012$ i $p < 0,0001$). Z kolei w przeglądzie *Niraula 2016* stwierdzono, że 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 fulwestranem wymieniono leukopenię, neutropenię i niedokrwistość. Odsetek chorych przerywających terapię z powodu AEs był porównywalny w obu analizowanych schematach (odpowiednio 4% vs 2%).

We wszystkich analizowanych przeglądach uwzględniono badanie *PALOMA-3* – cztery z opisywanych publikacji uwzględniono w niniejszym raporcie (*Turner 2015*, *Cristofanilli 2016*, *Harbeck 2016* i *Verma 2016*), pozostałe dwa (*Fribbens 2016*, *Loibl 2016*) nie spełniły kryteriów włączenia (pierwsze to analiza mutacji wśród próbek od chorych z badań *PALOMA-3* i SoFEA, a drugie to doniesienie konferencyjne do *PALOMA-3* nie wnoszące dodatkowych danych). 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 2016a*), badania *PALOMA-1* i *PALOMA-2*, które opisują stosowanie palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem i próbę *DeMichelle 2015*, która ocenia palbocyklib w monoterapii. Tym samym nie odnaleziono żadnego badania, które

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przeglądy systematyczne opisujące palbocyklib stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem 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"> Przeгляд 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 fulwestrantem w raku piersi u „chorych po niepowodzeniu hormonoterapii”:</p> <p><i>PALOMA-3 (dane nieopublikowane w momencie wykonywania przeglądu);</i></p> <p>Ponadto włączono łącznie 6 badań umożliwiających porównanie sieciowe z ANA 1 (<i>Xu 2011, Osborne 2002, Howell 2002, Campos 2009, Rose 2003</i>), z EXE 25 (<i>Chia 2008, Campos 2009</i>) oraz z LET 2,5 (<i>Rose 2003</i>)</p> <p>Dodatkowo, uwzględniono dwa badania (<i>Ohno 2010, Pritchard 2010, DiLeo 2010</i>) umożliwiające porównanie fulwestrantu 500 mg z fulwestrantem</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+FUL vs FUL: HR = 0,459 (95% CrI: 0,362; 0,586) PAL+FUL vs ANA: HR = 0,365 (95% CrI: 0,267; 0,500) PAL+FUL vs EXE: HR = 0,392 (95% CrI: 0,231; 0,636) PAL+FUL vs LET: HR = 0,364 (95% CrI: 0,217; 0,599) <p>zakończenie leczenia z powodu AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> PAL+FUL vs FUL: OR = 2,1542 (95% CrI: 0,8546; 5,6054) PAL+FUL vs ANA: HR = 1,1953 (95% CrI: 0,4621; 3,2396) PAL+FUL vs EXE: HR = 1,0314 (95% CrI: 0,3834; 2,7936) PAL+FUL vs LET: HR = 1,0690 (95% CrI: 0,4110; 3,0225) 	<p>Skojarzenie palbocyklibu z letrozolem jest związane z istotnie dłuższym PFS w porównaniu do terapii hormonalnej u chorych „leczonych uprzednio terapią hormonalną”. Wyniki analizy wskazują na przewagę korzyści z terapii palbocyklibem wobec ryzyka jego stosowania.</p>

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Clark 2016	Ocena farmakodynamiki i zastosowania kliniczne palbocyklibu	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 (do 1 marca 2015), Nie zastosowano ograniczeń czasowych w bazie PubMed. • <u>Oceniana interwencja</u>: palbocyklib • <u>Oceniana populacja</u>: nie zdefiniowano • <u>Punktacja AMSTAR</u>: 2/11 	<p>500/250 oraz 250 mg, co umożliwiło domknięcie sieci (uwzględniono również abstrakt <i>Jiang 2014</i>, który nie został opublikowany w postaci pełnych tekstów i nie został włączony do niniejszej analizy)</p> <p>W przeglądzie włączono również badania umożliwiające wykonanie porównania sieciowego z komparatorami nieuwzględnionymi w niniejszym raporcie</p> <p>Badania włączone do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w raku piersi: <i>PALOMA-3 (Turner 2015)</i></p> <p>Inne opisane próby kliniczne z palbocyklibem: <i>PALOMA-1 (Finn 2015, I linia hormonoterapii), De Michele 2015 (palbocyklib w monoterapii)</i></p>	<p>Ocena skuteczności (PAL + FUL vs FUL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: mediana 9,2 vs 3,8 miesiąca, HR = 0,42, p < 0,001 	Autorzy podkreślili dużą skuteczność palbocyklibu w leczeniu raka piersi. Wskazali, że konieczne są dalsze badania w celu analizy mechanizmów oporności na palbocyklib, zwłaszcza w przerzutowym raku piersi, jednak zaznaczyli, że terapie skojarzone z palbocyklibem są wielce obiecującymi opcjami leczenia nowotworów.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
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"> • Przegląd systematyczny: 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. • Oceniana interwencja: palbocyklib • Oceniana populacja: hormonozależny zaawansowany rak piersi • Punktacja AMSTAR: 3/11 	<p>Badania włączone do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem:</p> <p><i>PALOMA-3 (Turner 2015)</i></p> <p>Inne opisane próby kliniczne z palbocyklibem:</p> <p><i>Slamon 2010 (abstrakt), PALOMA-1 (Finn 2015, I linia hormonoterapii), De Michele 2015 (palbocyklib w monoterapii), Clark 2014 (abstrakt)</i></p>	<p>Ocena skuteczności (PAL + FUL vs FUL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: mediana 9,2 vs 3,8 miesiąca, HR = 0,42 (95% CI: 0,32; 0,56), p < 0,001 • w momencie powstania opracowania OS nie mógł być oceniony <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • najczęstsze AEs 4. stopnia ciężkości: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia i zmęczenie • gorączkę neutropeniczną odnotowano u 0,6% chorych w obu wyróżnionych schematach • zatorowość płucną stwierdzono tylko u 3 (0,9%) chorych otrzymujących palbocyklib 	<p>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.</p>
Niraula 2016	Metaanaliza wyników badań z randomizacją prowadzonych w populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi w perspektywie oporności na leczenie w zależności od miejsca występowania przerzutów (trzewne lub inne niż	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. W badaniu nie podano informacji o jego finansowaniu.	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny z metaanalizą: 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. 	<p>Badania włączone do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem:</p> <p><i>PALOMA-3 (Turner 2015)</i></p> <p>Inne opisane próby kliniczne z palbocyklibem:</p> <p><i>PALOMA-1 (Finn</i></p>	<p>Ocena skuteczności (PAL + FUL vs FUL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (<i>PALOMA-3</i>): <ul style="list-style-type: none"> ○ z przerzutami trzewnymi: HR = 0,47 (95% CI: 0,34; 0,65) ○ z przerzutami innymi niż trzewne: HR = 0,43 (95% CI: 0,28; 0,66) 	<p>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</p>

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	trzewne).		<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja:</u> nowe terapie hormonalne, nowe terapie celowane w raku hormonozależnym (palbocyklib lub ewerolimus) i nowe terapie anty-HER2 • <u>Oceniana populacja:</u> nieoperacyjny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi • <u>Punktacja AMSTAR:</u> 7/11 	<p>2015), PALOMA-2 (Finn 2016, abstrakt), I linia hormonoterapii</p>		<p>przerzutowego raka piersi zamiast zmiany na kolejny lek hormonalny powinno się stosować skojarzenie terapii celowanej i hormonoterapii (które charakteryzują dwa różne mechanizmy działania).</p>
<p>Rocca 2016</p>	<p>Ocena miejsca osi D-CDK4/6-Rb-E2F w terapii raka piersi i hormonooporności, a także inhibitorów CDK4/6, z zwłaszcza palbocyklibu.</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Wskazano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny:</u> Wyszukiwanie w bazie Pubmed (do maja 2016), a także katalogach abstraktów konferencyjnych następujących konferencji: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meetings (2014-2016), American Association for Cancer Research (2014-2016) i San Antonio Breast Cancer Symposium (2014-2015). • <u>Oceniana interwencja:</u> palbocyklib • <u>Oceniana populacja:</u> rak piersi 	<p>Badania włączone do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w zaawansowanym raku piersi:</p> <p>PALOMA-3 (Turner 2015, Cristofanilli 2016, Verma 2016, Fribbens 2016, Loibl 2016, Harbeck 2016)</p> <p>Inne opisane próby kliniczne z palbocyklibem w zaawanso-</p>	<p>PALOMA-3</p> <p>Ocena skuteczności (PAL + FUL vs FUL, mediana okresu obserwacji: 8,9 miesiąca):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS ogółem: mediana 9,5 vs 4,6 miesiąca, HR = 0,46 (95% CI: 0,36; 0,59), p < 0,0001 • ORR: 25% vs 11%, p = 0,0012 (czas do uzyskania odpowiedzi odpowiednio 112 vs 57 dni) • CBR: 64% vs 36%, p < 0,0001 • średni procent podanej terapii w stosunku do zaplanowanej (<i>mean relative dose intensity</i>, PAL + FUL): 86% (wskazano, że zmniejszenie dawki z powodu neutropenii nie 	<p>Autorzy wskazali, że 10-miesięczna różnica w PFS podczas stosowania palbocyklibu i letrozolu w porównaniu do samej terapii letrozolem dowodzi, że palbocyklib jest najlepszą opcją terapeutyczną w I linii hormonoterapii hormonozależnego, HER2-ujemnego przerzutowego raka piersi. Dodano, że z uwagi na krótki okres obserwacji dotychczasowych badań III fazy, nieudowodniony jest wpływ leku na OS. Zalecono także badania nad czynnikami predykcyjnymi, by</p>

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • <u>Punktacja AMSTAR: 3/11</u> 	<p>wanym raku piersi: <i>Slamon 2010</i> (abstrakt), <i>PALOMA-1</i> (<i>Finn 2015</i>, <i>Finn 2016a</i>, I linia hormonoterapii), <i>PALOMA-2</i> (<i>Fin 2016</i>, abstrakt, I linia hormonoterapii), <i>De Michele 2015</i> (palbocyklib w monoterapii), <i>Clark 2016a</i> (abstrakt)</p>	<p>wpływało na skuteczność)</p> <p>Ocena bezpieczeństwa (PAL + FUL vs FUL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia 3. i 4. stopnia ciężkości: 65% vs 1% (gorączkę neutropeniczną odnotowano u 1% chorych w obu grupach) • AEs stwierdzono u więcej niż 10% chorych leczonych palbocyklibem: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej, łysienie, wysypka, zakażenie i zmęczenie (większość łagodnych lub umiarkowanych) • zakończenie leczenia z powodu AEs: 4% vs 2% • mediana czasu do wystąpienia neutropenii w ≥ 3. stopniu ciężkości: 16 dni; mediana czasu jej trwania: 7 dni 	<p>racjonalnie stosować lek i uniknąć niepotrzebnej toksyczności i kosztów.</p>

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W niniejszej analizie poszukiwano badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem 500 mg, w porównaniu do założonych komparatorów (fulwestrantu 500 mg, anastrozolu 1 mg, letrozolu 2,5 mg i eksemestanu 25 mg). Ponieważ szybki przegląd literatury wykazał, że obecnie dostępne badania RCT oceniają wspomniane skojarzenie jedynie w porównaniu z fulwestrantem 500 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). Dopuszczano również inne dawkowanie fulwestrantu stosowane w starszych badaniach – 250 mg i 500/250 mg – celem umożliwienia domknięcia sieci porównania pośredniego, dawka 500 mg jest obecnie zalecana przez ChPL oraz wytyczne kliniczne.

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 79 publikacji: 20 z nieodpowiednią interwencją, 8 prezentujących nieodpowiedni punkt końcowy, 3 prezentujące próby o nieodpowiedniej metodyce, 23 publikacji opisujących badania z nieodpowiednią populacją, 19 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 18 publikacji, 4 w głównej analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem 500 mg, oraz 14 włączonych do analizy porównania pośredniego.

Publikacje włączone do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem 500 mg:

- 4 publikacje opisujące badanie RCT *PALOMA-3*: *Cristofanilli 2016*, *Harbeck 2016*, *Turner 2015*, *Verma 2016*.

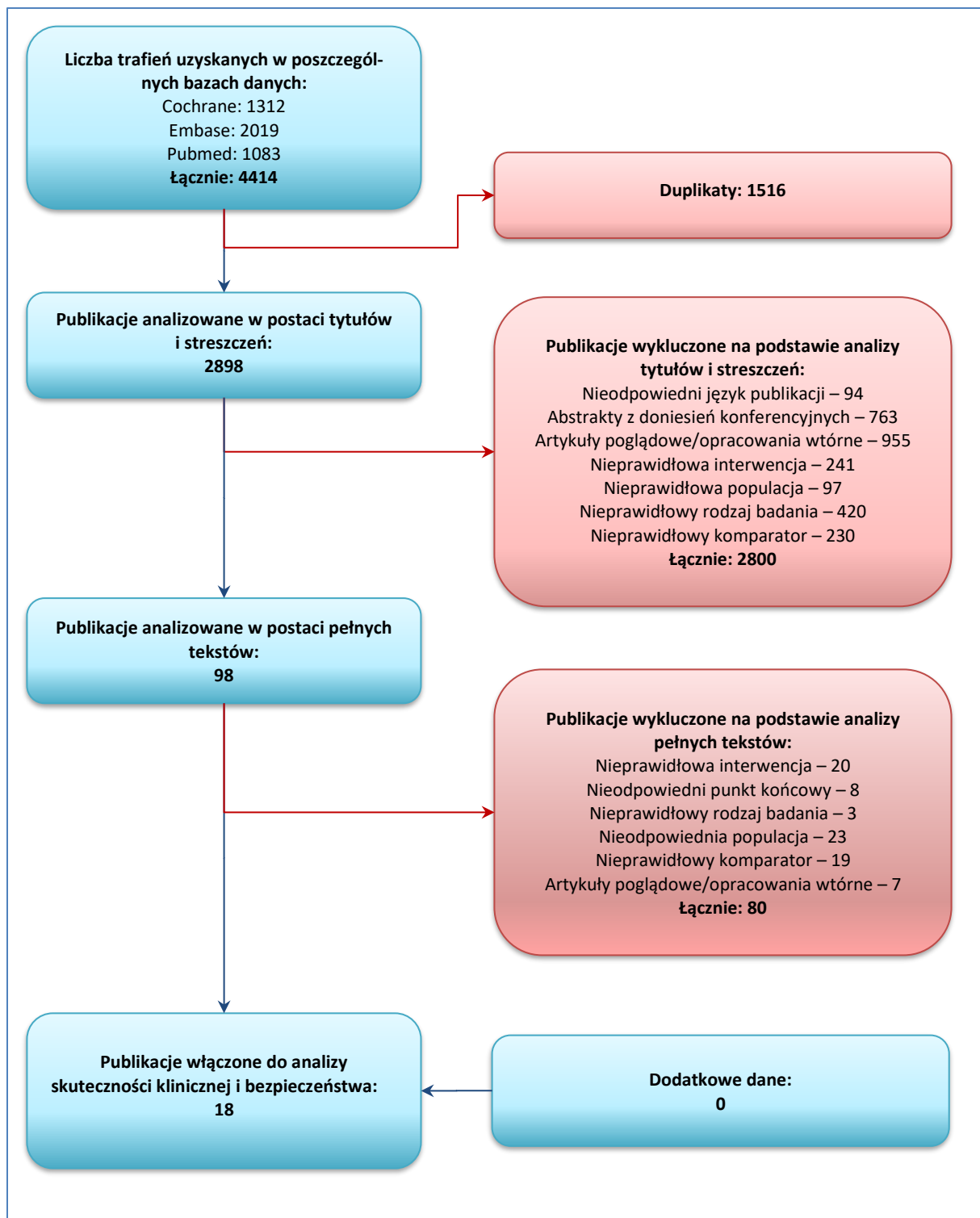
Publikacje włączone w ramach porównania pośredniego (w tym publikacje uwzględniane jedynie w analizach wrażliwości):

- Porównanie różnych dawek fulwestrantu w monoterapii, 500 mg vs 250 mg vs 500/250 mg: 3 publikacje opisujące 2 badania *CONFIRM* (*Di Leo 2010*, *Di Leo 2014*) i *Zhang 2016*;
- Porównanie trzech różnych schematów podawania fulwestrantu: w dawce ówczesznie zarejestrowanej (fulwestrant 250 mg), w dawce 250 mg poprzedzonej dawką nasycającą 500 mg (fulwestrant 500 / 250 mg) oraz w dawce „wysokiej” (fulwestrant 500 mg) – zalecanej w wytycznych klinicznych: 2 publikacje opisujące 1 badania *FINDER 1* (*Ohno 2010*) i *FINDER 2* (*Pritchard 2010*);
- Porównanie fulwestrantu 250 mg względem anastrozolu 1 mg: 4 publikacje opisujące 2 badania: *Trial 0020* (*Howell 2002*, *Robertson 2003*, *Howell 2005*) i *Trial 0021* (*Osborne 2002*), oraz prezentujące łączne wyniki tych badań *Robertson 2003*, *Howell 2005*;
- Porównanie fulwestrantu 250 mg względem anastrozolu 1 mg: 1 badanie w 1 publikacji: *Xu 2011*
- Porównanie fulwestrantu w dawce 250 mg poprzedzonej dawką nasycającą 500 mg (fulwestrant 500 / 250 mg) względem eksemestanu 25 mg: 2 publikacje opisujące 2 badania: *EFFECT* (*Chia 2008*) i *SoFEA* (*Johnston 2013*);
- Porównanie anastrozolu 1 mg względem letrozolu 2,5 mg: 1 publikacja opisująca 1 badanie: *Rose 2003*;
- Porównanie anastrozolu 1 mg względem eksemestanu 25 mg: 1 publikacja opisująca 1 badanie: *Campos 2009*.

Dodatkowo przejrano konferencje towarzystw naukowych w poszukiwaniu potencjalnych dodatkowych danych do włączonych w głównej analizie badań RCT – nie zidentyfikowano doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe dane do badania *PALOMA-3*.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównujące terapię palbocyklibem i fulwestranem z samym fulwestranem (i placebo) u chorych na zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, które wcześniej otrzymywały terapię hormonalną – próbę *PALOMA-3*. Było to badanie 3 fazy z randomizacją, które przeprowadzono w 144 ośrodkach z 17 krajów, które miało na celu wykazanie wyższości terapii fulwestranem skojarzonym z palbocyklibem, nad terapią samym fulwestranem. Sponsorem badania była firma Pfizer.

Badanie opisano w czterech publikacjach: *Turner 2015*, *Cristofanilli 2016*, *Harbeck 2016* oraz *Verma 2016*. Publikacja *Turner 2015* stanowiła główną publikację badania, w której przedstawiono wyniki analizy wstępnej, natomiast w publikacji *Cristofanilli 2016* przedstawiono uaktualnione wyniki dla ostatecznej analizy, po uzyskaniu odpowiedniej liczby zdarzeń wymaganych to oceny przeżycia wolnego od progresji choroby. Z kolei w publikacji *Harbeck 2016* przedstawiono punkty końcowe raportowane przez pacjentów, dotyczące oceny jakości życia, a w publikacji *Verma 2016* – szczegółową analizę bezpieczeństwa. Dodatkowo wykorzystano dane z charakterystyki produktu leczniczego dla palbocyklibu (*ChPL Ibrance 2017*), ponieważ zawierała informacje z nowszego punktu odcięcia danych.

Dane odnośnie metodyki ocenianej próby klinicznej zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka metodyki badania RCT *PALOMA-3* włączonego do oceny efektywności palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w porównaniu do fulwestrantu.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	nie określono [^]	tak	347 vs 174	ITT	144 (17 krajów)	Pfizer

[^] w badaniu nie założono z góry okresu obserwacji; w momencie analizy wstępnej mediana obserwacji wynosiła 5,6 miesięcy, natomiast w momencie analizy końcowej 8,9 miesięcy, odcięcie danych odpowiednio grudzień 2014 oraz marzec 2015.

Ocenę skuteczności klinicznej w badaniu *PALOMA-3* przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, w populacji ITT (ang. *intention to treat*), która obejmowała wszystkie pacjentki poddane randomizacji. Bezpieczeństwo oceniano w populacji leczonych pacjentek, czyli chorych poddanych randomizacji, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę leku w ramach zaplanowanej terapii. Randomizację wykonano w stosunku 2:1, wprowadzając stratyfikację ze względu na brak lub obecność przerzutów trzewnych, status menopauzalny (pomenopauzalne vs około lub przedmenopauzalne), oraz ze względu na wrażliwość względem wcześniejszej terapii hormonalnej, którą definiowano przez wystą-

pienia nawrotu choroby najwcześniej po 2 latach od terapii adjuwantowej, lub gdy chora uzyskiwała korzyść kliniczną (odpowiedź obiektywna lub stabilna choroba utrzymująca się przynajmniej 24 tygodnie) w trakcie wcześniejszej terapii hormonalnej choroby zaawansowanej.

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. *progression-free survival*, PFS) w ocenie badaczy, definiowane jako czas od randomizacji do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Dodatkowo, przeprowadzono audyt mający na celu potwierdzenie wyników uzyskanych przez badaczy – wykonało go centralnie niezależne laboratorium zaślepienie względem stosowanych interwencji, na podstawie losowej próbki pacjentek (około 40%). Dodatkowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: przeżycie całkowite, przeżycie 1, 2 oraz 3-letnie, odpowiedź na leczenie, korzyść kliniczna, jakość życia (kwestionariusze EQ-5D, EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-BR23) oraz bezpieczeństwo. Dokładne definicje poszczególnych punktów końcowych podano przy opisie wyników w dalszej części raportu. Badanie zaprojektowano w celu weryfikacji hipotezy zerowej odnośnie braku różnic w PFS między analizowanymi grupami – oszacowano, że potrzeba 238 zdarzeń progresji lub zgonu w obu analizowanych grupach, by z mocą 90% wykryć klinicznie istotną poprawę mediany PFS w grupie interwencji z 6,0 miesięcy zakładanych w grupie kontrolnej, do 9,38 miesięcy, co odpowiada HR = 0,64 przy założeniu jednostronnego poziomu istotności $\alpha = 0,025$. Zaplanowano jedną analizę wstępną (ang. *interim*) z odcięciem danych 5 grudnia 2014 roku, z możliwością wcześniejszego zakończenia badania w przypadku przekroczenia założonego progu efektywności określonego metodą Haybittle-Peto, który ustalono na $\alpha = 0,00135$. Ponieważ próg ten został przekroczony w momencie analizy wstępnej, decyzją komitetu monitorującego badanie zostało zakończone wcześniej (kwiecień 2015). W publikacji *Cristofanilli 2016* przedstawiono wyniki ostatecznej analizy, przeprowadzonej z odcięciem danych 16 marca 2015 roku, po wystąpieniu 259 zdarzeń progresji lub zgonu, która miała potwierdzić wynik analizy wstępnej. Ponieważ rekrutacja pacjentek do badania *PALOMA-3* zakończyła się przed decyzją komitetu monitorującego o zakończeniu badania, publikacja zawiera aktualne dane dla wszystkich pacjentek włączonych do próby, do ostatniego punktu odcięcia danych. Z uwagi na charakter badania, które miało na celu głównie ocenę punktów typu czas do zdarzenia, nie określono z góry okresu obserwacji – pacjentki pozostawały w obserwacji do momentu uzyskania odpowiedniej liczby zdarzeń, pozwalającej przeprowadzić analizę przeżycia wolnego od progresji choroby lub całkowitego (obserwacja w kierunku przeżycia całkowitego trwa nadal, gdyż aktualnie nie uzyskano wystarczającej liczby zdarzeń). Ogółem, w przypadku analizy wstępnej mediana okresu obserwacji wyniosła 5,6 miesięcy, natomiast dla analizy końcowej wyniosła 8,9 miesięcy.

W tabeli poniżej zamieszczono przepływ pacjentek w ramach badania *PALOMA-3*.

Tabela 7. Przepływ chorych w badaniu PALOMA-3, włączonym do oceny efektywności palbocycylibu w skojarzeniu z fulwestranem w porównaniu do fulwestrantu.

Etap badania		PAL+FUL	FUL
Skrining (N = 711)	Wykluczono	190 (26,7%)	
	• Niespełnienie kryteriów włączenia	185 (26,0%)	
	• Wycofanie zgody na udział w badaniu	5 (0,7%)	
Randomizacja (N = 521)	Poddani randomizacji (populacja ITT)	347	174
	• Podani randomizacji, nie otrzymujący leczenia	2 (0,6%)	2 (1,1%)
Rozpoczęcie leczenia (N = 517)	Otrzymujący leczenie (populacja bezpieczeństwa)	345 (99,4%)	172 (98,9%)
Analiza wstępna	Zakończenie terapii ogółem	107 (31,0%)	97 (56,4%)
	• Progresja choroby	85 (79,4%)	87 (89,7%)
	• Zdarzenia niepożądane	9 (8,4%)	3 (3,1%)
	• Wycofanie zgody na udział w badaniu	4 (3,7%)	2 (2,1%)
	• Zgon	0 (0,0%)	1 (1,0%)
	• Złamanie protokołu	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Analiza końcowa	Zakończenie terapii ogółem	154 (44,6%)	121 (70,3%)
	• Progresja choroby	126 (81,8%)	107 (88,4%)
	• Zdarzenia niepożądane	14 (9,1%)	3 (2,5%)
	• Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	8 (5,2%)	4 (3,3%)
	• Wycofanie zgody na udział w badaniu	4 (2,6%)	3 (2,5%)
	• Odmowa dalszego leczenia (z powodów innych niż zdarzenia niepożądane)	1 (0,6%)	2 (1,7%)
	• Inne przyczyny	1 (0,6%)	1 (0,8%)
	• Zgon	0 (0,0%)	1 (0,8%)

W badaniu PALOMA-3 skryningowi poddano łącznie 711 pacjentek, spośród których 521 (73,3%) poddano randomizacji do dwóch grup leczenia, 347 vs 174 i chore te stanowiły populację ITT badania. Przyczyną wykluczenia na etapie skryningu było niespełnienie kryteriów włączenia (185 [26,0%] pacjentek) oraz wycofanie zgody na udział w badaniu (5 [0,7%] pacjentek). Łącznie 4 pacjentki (po 2 [0,6% vs 1,1%] w każdej z grup) poddane randomizacji nie otrzymały zaplanowanego leczenia i zostały wkluczone z oceny bezpieczeństwa – ostatecznie więc populacja, w której oceniono bezpieczeństwo liczyła 345 (99,4%) kobiet w grupie interwencji oraz 172 (98,9%) kobiet w grupie kontrolnej.

W momencie przeprowadzenia analizy wstępnej, leczenie zakończyło 107 (31,0%) pacjentek w grupie interwencji oraz 97 (55,7%) kobiet w grupie kontrolnej. W obu grupach najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia była progresja choroby (79,4% vs 89,7%), a w dalszej kolejności zdarzenia niepożądane (8,4% vs 3,1%) oraz wycofanie zgody na udział w badaniu (3,7% vs 2,1%). Nie utracono z obserwacji żadnej pacjentki. W trakcie przeprowadzania analizy końcowej (odcięcie danych 16 marca 2015 roku) leczenie zakończyły 154 (44,6%) kobiety z grupy interwencji oraz 121 (69,5%) kobiet z grupy kontrolnej. Podobnie jak w analizie wstępnej, najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia była progresja choroby, która dotyczyła 81,8% chorych z grupy interwencji oraz 88,4% chorych z grupy kontrolnej. Zdarzenia niepożądane były przyczyną zakończenia leczenia u 9,1% chorych z grupy interwencji oraz 2,5% chorych z grupy kontrolnej.

Pogłębioną ocenę ryzyka błędu systematycznego („*risk of bias*”) w badaniu PALOMA-3 przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration* (Higgins 2011). Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu PALOMA-3 przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

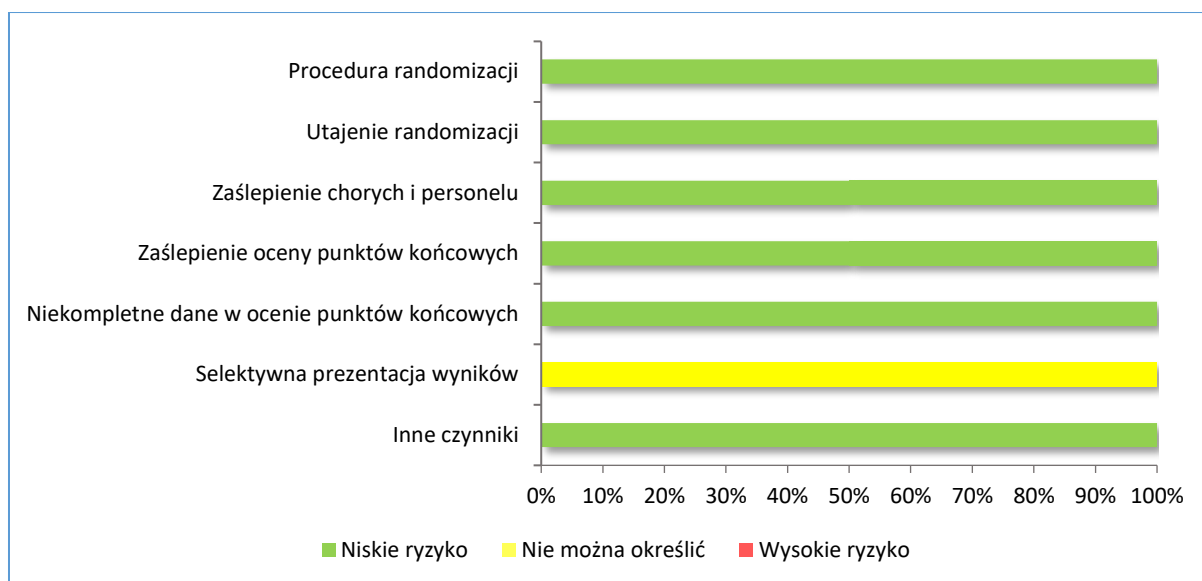
Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	PALOMA-3
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie
	Uzasadnienie	Zastosowano procedurę randomizacji za pomocą centralnego interaktywnego systemu internetowego/telefonicznego; z uwzględnieniem czynników stratyfikacji (wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną, status menopauzalny w momencie włączenia do badania, obecność przerzutów trzewnych).
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie
	Uzasadnienie	Zastosowano procedurę randomizacji za pomocą centralnego interaktywnego systemu internetowego/telefonicznego
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie
	Uzasadnienie	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie, przy pomocy placebo dopasowanego do palbocyklibu
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie
	Uzasadnienie	W ocenie głównego punktu końcowego (PFS) wprowadzono audyt oceny, wykonany przez niezależne, zaślepienie względem interwencji laboratorium, które powtórzyło ocenę na grupie losowo wybranych pacjentek (około 40% całej populacji), potwierdzając wyniki uzyskane przez badaczy
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie
	Uzasadnienie	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. Według zaprezentowanych danych, żadna z kobiet nie została utracona z obserwacji.

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	<i>PALOMA-3</i>
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	[REDACTED]
	Uzasadnienie	Większość punktów końcowych zadeklarowanych w protokole badania została oceniona i przedstawiona w głównej lub kolejnych publikacjach. Wyniki oceny jakości życia są obecnie publikowane, jak dotąd nie opublikowano jeszcze oceny jakości życia według kwestionariusza EQ-5D, która była deklarowana w protokole badania.
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	Ryzyko błędu systematycznego	niskie
	Uzasadnienie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

W przeprowadzonej ocenie nie stwierdzono, by zastosowana procedura randomizacji mogła być istotnym źródłem błędu systematycznego – przeprowadzono ją centralnie przy użyciu automatycznego systemu internetowego lub telefonicznego, wprowadzając stratyfikację względem wybranych czynników wyjściowych. W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie utrzymywane przez placebo dopasowane do palbocyklibu, co dodatkowo zmniejszało ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. W celu weryfikacji wiarygodności oceny głównego punktu końcowego wprowadzono dodatkowy audyt, wykonany przez niezależne, zaślepienie laboratorium, który potwierdził wyniki analizy przeprowadzonej przez badaczy. 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 grupie interwencji oraz kontroli, ponadto nie utracono z obserwacji żadnej pacjentki biorącej udział w badaniu. Ryzyko wystąpienia błędu związanego z selektywną prezentacją wyników było niejednoznaczne – większość punktów końcowych założonych w badaniu została oceniona, a ich wyniki opublikowane, z wyjątkiem oceny jakości życia według kwestionariusza EQ-5D. Nie stwierdzono innych istotnych czynników mogących zakłócać ocenę w badaniu *PALOMA-3*.

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-3.



1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Informacje odnośnie kryteriów włączenia oraz kryteriów wykluczenia pacjentek w badaniu PALOMA-3 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria selekcji chorych w badaniu PALOMA-3, włączonym do oceny efektywności palbocycylibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Charakterystyka nowotworu	<ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany rak piersi (przerzutowy lub miejscowo zaawansowany) potwierdzony histologicznie lub cytologicznie, nie podlegający resekcji lub terapii radiologicznej z intencją wyleczenia • status HER2-ujemny oceniony lokalnie w ostatnim dostępnym materiale guza (wynik testu immunohistochemicznego 0/1+, lub ujemny wynik testu hybrydyzacji <i>in situ</i> [FISH/CISH/SISH] zdefiniowany jako stosunek HER2/CEP17 < 2, lub, w przypadku bezpośredniej oceny genu, < 4 kopie HER2) • ekspresja receptorów hormonalnych (ER, PgR lub obydwu) oceniona lokalnie w ostatnim dostępnym materiale (z wyjątkiem choroby ograniczonej tylko do kości guza (≥1% pozytywnie wybarwionych komórek) 	<ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowane przerzuty do mózgu • objawowe przerzuty trzewne z ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu powikłań
Wymagania odnośnie wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety po menopauzie[^]: progresja w trakcie wcześniejszej terapii inhibitorami aromatazy: <ul style="list-style-type: none"> ○ w trakcie lub w okresie 1 miesiąca po zakończeniu terapii w chorobie prze- 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza terapia schematami zawierającymi fulwestrant lub ewerolimus, inhibitory CDK lub inhibitory ścieżki PI3K/mTOR

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> o rzutowej o w trakcie lub w okresie 12 miesięcy od zakończenia lub przerwania terapii adjuwantowej • kobiety w okresie około lub przedmenopauzalnym: progresja w trakcie wcześniejszej terapii hormonalnej: <ul style="list-style-type: none"> o w trakcie lub w okresie 1 miesiąca po zakończeniu terapii hormonalnej w chorobie przerzutowej o w trakcie lub w okresie 12 miesięcy od zakończenia lub przerwania terapii adjuwantowej tamoksyfenem • dozwolono 1 wcześniejszą linię chemioterapii stosowanej w chorobie zaawansowanej • nie wymagano, by kwalifikująca terapia hormonalna była ostatnim stosowanym schematem leczenia przed randomizacją, jednak wymagano by progresja nastąpiła w trakcie ostatniego leczenia stosowanego przed randomizacją 	
Kryteria odnośnie menopauzy	<ul style="list-style-type: none"> • uwzględniono kobiety w okresie pomenopauzalnym[^] oraz około lub przedmenopauzalnym • w przypadku kobiet w okresie około lub przedmenopauzalnym, wymagano terapii gosereliną (lub alternatywnym agonistą LHRH) na przynajmniej 4 tygodnie przed randomizacją (w przypadku alternatywnego agonisty, po randomizacji pacjentki musiały przejść na goserelinę) 	brak
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18 lat lub więcej • mierzalna choroba według kryteriów RECIST, lub obecność zmian jedynie w kościach (litycznych lub mieszanych lityczno-blastycznych), mogących być prawidłowo ocenionych przy użyciu obrazowania CT lub MRI • odpowiednia czynność narządów wewnętrznych i szpiku kostnego: <ul style="list-style-type: none"> o $ANC \geq 1500/mm^3$ ($1,5 \times 10^9/l$) o płytki krwi $\geq 100000/mm^3$ ($100 \times 10^9/l$) o hemoglobina ≥ 9 g/dl (90 g/l) o kreatynina w osoczu $\leq 1,5 \times$ GGN, lub klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min o całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN ($< 3 \times$ GGN w przypadku choroby Gilberta) o AST i/lub ALT $\leq 3 \times$ GGN ($\leq 5 \times$ GGN w przypadku przerzutów do wątroby) o fosfataza alkaliczna $\leq 2,5 \times$ GGN ($\leq 5 \times$ GGN w przypadku przerzutów do kości lub wątroby) • stan sprawności ECOG 0 lub 1 	brak

[^] kobieta była uznawana w okresie pomenopauzalnym jeśli miała 60 lat lub więcej, lub gdy przeszła obustronną ooforektomię, lub gdy miała < 60 lat, ale nie miała miesiączki przez przynajmniej 12 kolejnych miesięcy, przy braku innych przyczyn patologicznych lub fizjologicznych, oraz przy stężeniach estradiolu oraz FSH w zakresach pomenopauzalnych; wszystkie inne chore opisywano jako około lub przedmenopauzalne.

Ogółem, do badania włączono dorosłe kobiety z zaawansowanym rakiem piersi, u których stwierdzono dodatni status receptorów hormonalnych oraz nie wykryto amplifikacji receptora HER2 (status HER2-). Włączono kobiety zarówno po menopauzie, jak i w okresie około lub przedmenopauzalnym (w tym drugim przypadku wymagano w trakcie badania stosowania gosereliny – szczegóły w rozdziale opisującym interwencję stosowaną w badaniu), u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu hormonalnym (inhibitorami aromatazy u kobiet po menopauzie lub tamoksyfenem u pozostałych) w trakcie lub w okresie 12 miesięcy po terapii adjuwantowej lub w trakcie lub w okresie 1 miesiąca terapii hormonalnej choroby zaawansowanej

W badaniu dopuszczono możliwość otrzymania jednej linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej. Ponadto wymagano, by choroba była mierzalna według kryteriów RECIST, a włączone pacjentki charakteryzowały się odpowiednią czynnością narządów wewnętrznych oraz dobrym stanem sprawności według kryteriów ECOG/WHO (stan sprawności 0 lub 1).

Pacjentki z niekontrolowanymi przerzutami do centralnego układu nerwowego oraz z objawowymi przerzutami trzewnymi, które powodowały ryzyko wystąpienia zagrażających życiu powikłań również wykluczano z badania.

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Informacje odnośnie charakterystyk wyjściowych pacjentek uwzględnionych w badaniu PALOMA-3 zebrano w tabeli poniżej. Autorzy zaznaczyli, że nie odnotowano istotnych różnic w charakterystykach klinicznych, demograficznych oraz patologicznych pacjentek uwzględnionych w grupie interwencji (palbocyklib i fulwestrant) oraz w grupie kontrolnej (fulwestrant).

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu PALOMA-3, włączonym do oceny efektywności palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu.

	PAL+FUL N = 347	FUL N = 174
Wiek [lata]		
Mediana (zakres)	57 (30-88)	56 (29-80)
pacjentki <65 r.ż., n (%)	261 (75,2%)	131 (75,3%)
pacjentki ≥65 r.ż., n (%)	86 (24,8%)	43 (24,7%)

	PAL+FUL N = 347	FUL N = 174
Rasa, n (%)		
Biała	252 (72,6%)	133 (76,4%)
Azjatycka	74 (21,3%)	31 (17,8%)
Czarna lub inna	20 (5,8%)	9 (5,2%)
Status receptorów hormonalnych, n (%)		
ER+ i PgR+	238 (68,6%)	111 (63,8%)
ER+ i PgR-	91 (26,2%)	48 (27,6%)
Łącznie ER+	329 (94,8%)	159 (91,4%)
Stan sprawności ECOG/WHO, n (%)		
0	207 (59,7%)	115 (66,1%)
1	140 (40,3%)	59 (33,9%)
Okres bez wznowy (<i>disease-free interval</i>)# [miesiące]		
Mediana	48	51
Pacjentki z DFI ≤24 miesięcy, n (%)	42/235 (17,9%)	23/124 (18,5%)
Pacjentki z DFI >24 miesięcy, n (%)	186/235 (79,1%)	95/124 (76,6%)
Status menopauzalny w momencie włączenia do badania, n (%)		
Pacjentki przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym	72 (20,7%)	36 (20,7%)
Pacjentki po menopauzie	275 (79,3%)	138 (79,3%)
Udokumentowana wrażliwość na wcześniejszą hormonoterapię^, n (%)		
Tak	274 (79,0%)	136 (78,2%)
Nie	73 (21,0%)	38 (21,8%)
Przerzuty trzewne, n (%)		
Tak	206 (59,4%)	105 (60,3%)
Choroba mierzalna, n (%)		
Tak	268 (77,2%)	138 (79,3%)
Stadium choroby w momencie włączenia do badania, n (%)		
Nawrót lokalny lub regionalny	49 (14,1%)	25 (14,4%)
Choroba przerzutowa	296 (85,3%)	146 (83,9%)

	PAL+FUL N = 347	FUL N = 174
Liczba ognisk nowotworu		
Pacjentki z 1 ogniskiem guza, n %	111 (32,0%)	60 (34,5%)
Pacjentki z 2 ogniskami guza, n %	99 (28,5%)	50 (28,7%)
Pacjentki z ≥3 ogniskami guza, n %	135 (38,9%)	62 (35,6%)
Wcześniejsze leczenie hormonalne, n (%)		
Inhibitory aromatazy	137 (39%)	70 (40%)
Tamoksyfen	51 (15%)	23 (13%)
Inhibitory aromatazy i tamoksyfen	159 (46%)	81 (47%)
Ostatnia terapia przed randomizacją, n (%)		
Inhibitory aromatazy z lub bez agonisty GnRH	238 (68,6%)	118 (67,8%)
tamoksyfen z lub bez agonisty GnRH	63 (18,2%)	30 (17,2%)
Wcześniejsza chemioterapia, n (%)		
Tylko leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe	144 (41,5%)	75 (43,1%)
Leczenie choroby przerzutowej, z lub bez wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej	107 (30,8%)	63 (36,2%)
Wcześniejsze linie terapii w chorobie przerzutowej, n (%)		
0	84 (24,2%)	45 (25,9%)
1	132 (38,0%)	70 (40,2%)
2	90 (25,9%)	43 (24,7%)
≥3	41 (11,8%)	16 (9,2%)

okres bez wznowy choroby definiowano jako czas od diagnozy raka piersi do pierwszego nawrotu choroby po leczeniu adjuwantowym;
 ^ definiowane przez wystąpienie nawrotu choroby najwcześniej po 2 latach od terapii adjuwantowej, lub uzyskanie przez chorą korzyści klinicznej (odpowiedź obiektywna lub stabilna choroba utrzymująca się przynajmniej 24 tygodnie) w trakcie wcześniejszej terapii hormonalnej choroby zaawansowanej.

W badaniu *PALOMA-3* mediana wieku wyniosła około 57 lat, a 75% chorych było w wieku 65 lat lub więcej. Większość kobiet uwzględnionych w badaniu była rasy białej (ponad 70%), a w dalszej kolejności azjatyckiej (około 20%) – przynależność do danej rasy była określana przez samą pacjentkę. Około 60% kobiet miało stan sprawności ECOG/WHO oceniano na 0 (pełna sprawność). Znaczna część włączonych kobiet (około 80%) była w okresie pomenopauzalnym w momencie włączenia do badania, natomiast resztę stanowiły kobiety w okresie około lub przedmenopauzalnym.

W badaniu wymagano, by włączone kobiety miały dodatni status receptora hormonalnego (dla estrogenu, ER, lub progesteronu, PgR) – większość uwzględnionych kobiet (prawie 70%) miała dodatni status obu tych receptorów, natomiast u pozostałych status dodatni stwierdzano jedynie w przypadku receptora ER. Ogółem, ekspresję receptora ER stwierdzono u 94,8% pacjentek z grupy palbocyklibu, oraz u 91,4% z grupy kontrolnej. Udokumentowaną wrażliwość na wcześniejszą hormonoterapię wykazywało około 80% z nich. Inhibitory aromatazy (wraz z agonistą GnRH lub bez tego leku) były stosowane w ramach terapii hormonalnej u około 85% pacjentek, natomiast tamoksyfen (wraz z agonistą GnRH lub bez tego leku) otrzymywało 60% chorych – blisko połowa otrzymywała zarówno tamoksyfen jak również inhibitor aromatazy (46-47%, *Cristofanilli 2016*). Natomiast najczęstszą ostatnią terapią przed randomizacją była terapia inhibitorami aromatazy (około 68%).

Ponad 80% pacjentek biorących udział w badaniu miało chorobę przerzutową, a odsetki chorych z 1, 2 lub ≥ 3 ogniskami nowotworu był zbliżony i mieścił się w zakresie 28-38%. Przerzuty trzewne (definiowane jako przerzuty do płuc, wątroby, mózgu, opłucnej oraz otrzewnej) obecne były u około 60% pacjentek. Około 30-36% pacjentek otrzymało wcześniejszą chemioterapię w ramach choroby przerzutowej.

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

W badaniu *PALOMA-3* pacjentki poddano randomizacji do dwóch grup leczenia (w stosunku 2:1): palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem, lub fulwestrantu podawanego wraz z placebo. Szczegóły odnośnie schematów dawkowania w obu grupach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Opis interwencji stosowanej w badaniu *PALOMA-3*, włączonym do oceny efektywności palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu.

	Interwencja	Kontrola
Oceniane schematy leczenia	<p>Palbocyklib (PAL): 125 mg/dzień doustnie przez trzy tygodnie, następnie tydzień przerwy (1 cykl leczenia)</p> <p>Fulwestrant (FUL): 500 mg domięśniowo co 14 dni w przypadku pierwszych 3 iniekcji, a następnie co 28 dni</p>	<p>Placebo (PBO): dawkowanie dopasowane do palbocyklibu stosowanego w ramieniu interwencji</p> <p>Fulwestrant (FUL): 500 mg domięśniowo co 14 dni w przypadku pierwszych 3 iniekcji, a następnie co 28 dni</p>
Dodatkowe leczenie	<p>Goserelina u pacjentek przed lub w trakcie menopauzy, terapię tym lekiem rozpoczynano na przynajmniej 4 tygodnie przed randomizacją i kontynuowano podawanie co 28 dni (nie przedstawiono szczegółów odnośnie dawkowania)</p>	
Dostosowywanie dawki	<p>Palbocyklib (PAL): dozwolono zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, kolejno do 100 mg, 75 mg oraz do 75 mg w schemacie 2 tygodnie podawania/2 tygodnie przerwy</p> <p>Fulwestrant (FUL): modyfikacja dawki nie</p>	<p>Placebo (PBO): dozwolono modyfikacje dawki według schematu dla palbocyklibu w grupie interwencji</p> <p>Fulwestrant (FUL): modyfikacja dawki nie była dozwolona</p>

Interwencja	Kontrola
-------------	----------

była dozwolona

W grupie interwencji pacjentki otrzymywały palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w 28-dniowych cyklach leczenia. Palbocyklib stosowano w dawce 125 mg/dzień doustnie przez trzy tygodnie, po których następowały tydzień przerwy. Fulwestrant podawano w dawce 500 mg domięśniowo, początkowo co 14 dni (pierwsze 3 iniekcje), a następnie co 28 dni. Grupę kontrolną badania stanowił schemat z fulwestrantem podawanym tak samo jak w grupie interwencji, wraz z placebo dopasowanym do palbocyklibu (w celu utrzymania zaślepienia). U pacjentek przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym stosowano dodatkowo goserelinę – terapię tym lekiem rozpoczynano na przynajmniej 4 tygodnie przed randomizacją i kontynuowano w trakcie badania co 28 dni.

W badaniu dozwolono modyfikowanie dawki palbocyklibu (lub odpowiadającego mu placebo) w przypadku stwierdzenia zdarzeń niepożądanych – dawkę można było zmniejszyć w kolejnych krokach do 100 mg, 75 mg, oraz do 75 mg podawanych co 2 tygodnie, z 2 tygodniową przerwą. Modyfikacja dawki fulwestrantu nie była dozwolona. Rozpoczęcie nowego cyklu leczenia palbocyklibem było opóźniane do momentu zmniejszenia nasilenia zdarzeń niepożądanych do stopnia ≤ 2 . W przypadku opóźnienia podawania palbocyklibu lub placebo, fulwestrant oraz goserelina były dalej podawane zgodnie z zaplanowanym schematem. Szczegółowe kryteria odnośnie dostosowywania dawki palbocyklibu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Schemat dostosowywania dawki palbocyklibu/placebo w badaniu PALOMA-3.

Zdarzenie niepożądane	Dawkowanie
Neutropenia 3. stopnia bez dodatkowych komplikacji (ANC ≥ 500 do $<1000/\text{mm}^3$)	<ul style="list-style-type: none"> Dawkowanie bez zmian Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^], jeśli poprawa neutropenii nie nastąpiła w ciągu 7 dni^{**}
Neutropenia 3. stopnia (ANC $<1000/\text{mm}^3$) wraz z udokumentowaną gorączką $\geq 38,5^\circ \text{C}$	<ul style="list-style-type: none"> Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^] Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^], jeśli poprawa neutropenii nie nastąpiła w ciągu 7 dni[*]
Neutropenia 4. stopnia (ANC $<500/\text{mm}^3$)	<ul style="list-style-type: none"> Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^] Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^] w przypadku ponownego wystąpienia neutropenii w 4. stopniu ciężkości[*]
Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia (liczba płytek $<50000/\text{mm}^3$)	<ul style="list-style-type: none"> Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^] Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^] w przypadku ponownego wystąpienia trombocytopenii ≥ 3 stopnia
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu ciężkości (w tym nudności, wymioty, biegunka oraz nadciśnienie, jeśli utrzymywały się pomimo optymalnego, odpowiedniego leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^] Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^] w przypadku ponownego wystąpienia zdarzenia w kolejnym cyklu terapii, lub gdy poprawa nasilenia zdarzenia ≥ 3. stopnia nie wystąpiła w ciągu 7 dni

- [^] obniżenie o 1 stopień – do 100 mg/dzień, obniżenie o dwa stopnie – do 75 mg/dzień; w przypadku dalszej konieczności obniżenia dawki należało rozważyć podawanie 75 mg/dzień przez 2 tygodnie +2 tygodnie przerwy, a w dalszej kolejności wycofanie palbocyklibu/placebo;
- * jeśli poprawa ANC do $\geq 1000/\text{mm}^3$ lub liczby płytek do $\geq 50000/\text{mm}^3$ trwała dłużej niż 2 tygodnie (w tym okresy wstrzymania podawania leku w związku ze zdarzeniami niepożądanymi, opóźnienie cykli o >7 dni oraz tygodniowy okres w którym planowo nie podawano palbocyklibu), zalecano obniżenie dawkowania o 2 stopnie;
- # jeśli neutropenia 3 stopnia przebiegająca bez powikłań nawracała w 2 kolejnych cyklach, po poprawie (ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$ oraz brak gorączki) leczenie mogło zostać wprowadzone ponownie na następnej w kolejności niższej dawce, według decyzji lekarza;
- ANC – całkowita liczba neutrofilów (ang. *absolute neutrophil count*).

Leczenie kontynuowano do momentu wykazania progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu. Nie dozwolono na zmianę terapii (*cross-over*) w przypadku progresji choroby.

W momencie odcięcia danych dla analizy wstępnej (5 grudzień 2014 r., *Turner 2015*) mediana okresu obserwacji wynosiła 5,6 miesięcy, leczenie wciąż otrzymywało 238 (68,6%) osób przypisanych do grupy palbocyklibu z fulwestrantem, oraz 75 (43,1%) chorych otrzymujących fulwestrant z placebo. Względna intensywność dawki wyniosła 91,7% dla palbocyklibu oraz 99,7% dla fulwestrantu 500 mg w grupie interwencji, oraz 100% dla placebo i fulwestrantu 500 mg w grupie kontrolnej. Dawkę palbocyklibu zredukowano u 109/345 (31,6%) pacjentek, natomiast dawkę placebo – u 3/172 (1,7%) kobiet.

Przy odcięciu danych dla końcowej analizy PFS (16 marca 2015) mediana okresu obserwacji wyniosła 8,9 miesięcy (IQR: 8,7; 9,2), a leczenie wciąż otrzymywało 191 (55%) pacjentek w grupie interwencji, oraz 51 (29%) w grupie kontrolnej. W grupie palbocyklibu z fulwestrantem czasowe zmiany w dawkowaniu, opóźnienie cyklu leczenia oraz redukcja dawki leku wystąpiły u odpowiednio 187 (54%), 123 (36%) oraz 117 (34%) pacjentek, natomiast w grupie kontrolnej u odpowiednio 10 (6%), 3 (2%) oraz 3 (2%) chorych. Mediana czasu zmian w dawkowaniu lub opóźnienia kolejnej dawki wyniosła odpowiednio 6 oraz 2,5 dnia (*Verma 2016*).

1.5.4. Skuteczność kliniczna

W rozdziałach poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej przeprowadzonej w ramach analizy wstępnej oraz końcowej dla badania *PALOMA-3*. W momencie przeprowadzania analizy wstępnej (ang. *interim*, odcięcie danych 5 grudnia 2014 roku), 31,7% (35,7% w grupie interwencji, oraz 23,6% w grupie kontrolnej) pacjentek wciąż otrzymywało leczenie w ramach badania, a okres obserwacji dla tych chorych nie przekraczał 24 tygodni. Mediana okresu obserwacji w analizie wstępnej wyniosła 5,6 miesięcy. W końcowej analizie (odcięcie danych 16 marca 2015 roku) mediana okresu obserwacji wynosiła 8,9 (IQR: 8,7; 9,2) miesięcy i leczenie wciąż otrzymywało 191 (55%) pacjentek z grupy interwencji oraz 51 (29%) chorych z grupy kontrolnej.

1.5.4.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu PALOMA-3 przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) definiowano w oparciu o ocenę guza według kryteriów RECIST (wersja 1.1), jako czas od randomizacji do pierwszego stwierdzenia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w przypadku braku udokumentowanej progresji). Ocenę wykonano lokalnie bez zaślepienia, ale dodatkowo przeprowadzono centralny audyt mający na celu potwierdzenie wyników uzyskanych przez badaczy – wykonało go niezależne laboratorium zaślepienie względem stosowanych interwencji, na podstawie losowej próbki pacjentek (około 40%).

Analizę przeżycia przedstawiono dla dwóch punktów czasowych – w momencie analizy wstępnej (5 grudnia 2014 roku), oraz analizy końcowej (16 marca 2015 roku). Dodatkowo, w charakterystyce produktu leczniczego dla palbocyklibu (*ChPL Ibrance 2017*) odnaleziono informacje z nowszego punktu odcięcia danych (23 października 2015 roku), które również przytoczono. Uzyskane dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji choroby, PAL+FUL vs FUL, badanie PALOMA-3.

Moment odcięcia danych	PAL 125 + FUL 500			FUL 500			HR (95% CI)
	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	
Analiza wstępna (<i>Turner 2015</i> , odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)	347	102 (29,4%)	9,2 (7,5; NO)	174	93 (53,4%)	3,8 (3,5; 5,5)	0,42 (0,32; 0,56); p < 0,001
Analiza końcowa (<i>Cristofanilli 2016</i> , odcięcie danych 16 marca 2015 r.)	347	145 (41,8%)	9,5 (9,2; 11,0)	174	114 (65,5%)	4,6 (3,5; 5,6)	0,46 (0,36; 0,59); p < 0,0001
Zaktualizowane dane na podstawie <i>ChPL Ibrance 2017</i> (23 października 2015 r.)	347	200 (57,6%)	11,2 (9,5; 12,9)	174	133 (76,4%)	4,6 (3,5; 5,6)	0,497 (0,398; 0,620); p < 0,000001

NO – nie osiągnięto.

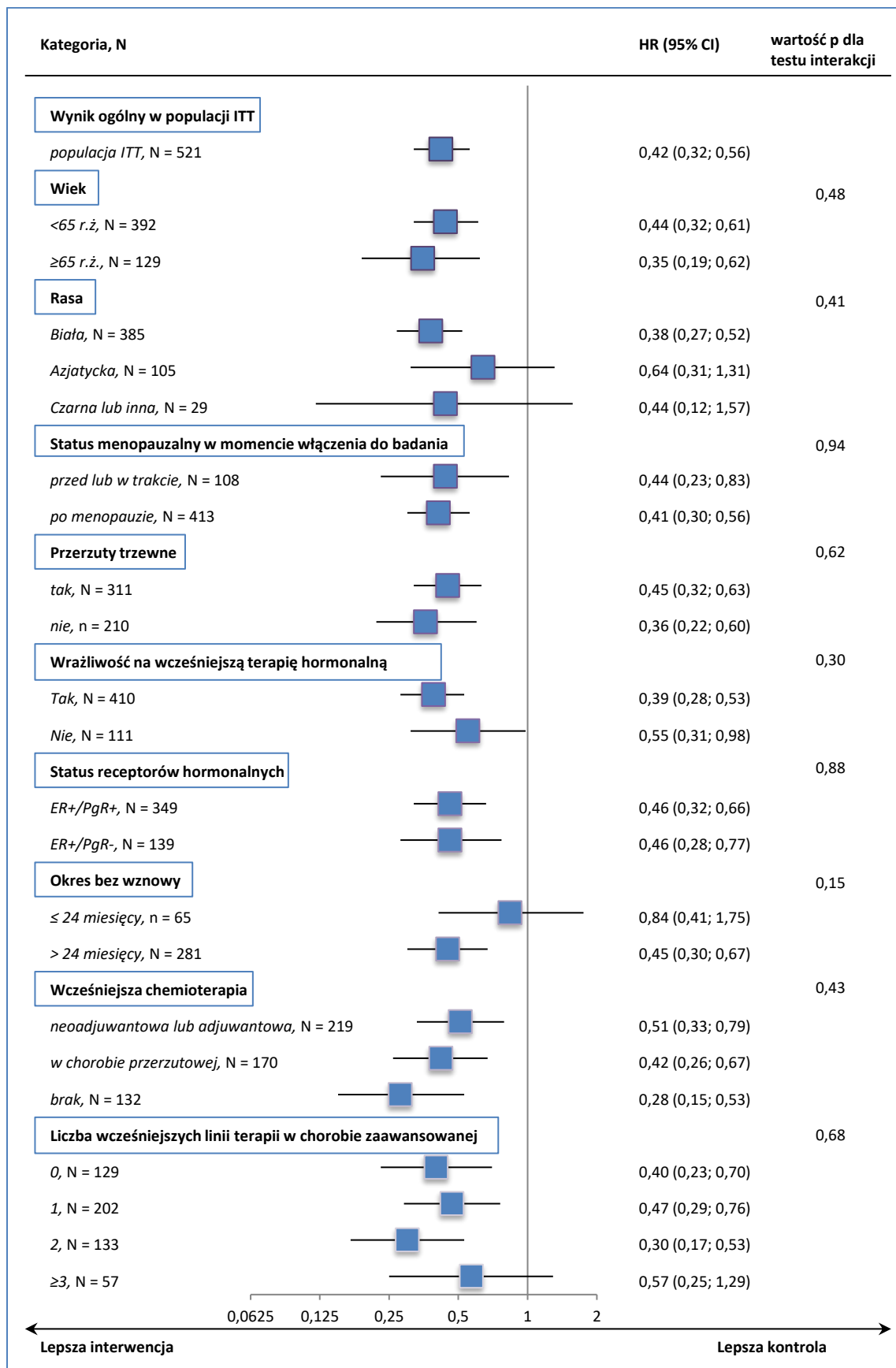
W czasie analizy wstępnej (ang. *interim*) odnotowano 102 (29,4%) zdarzeń progresji lub zgonu wśród pacjentek otrzymujących palbocyklib wraz z fulwestrantem, w porównaniu do 93 (53,4%) w grupie kontrolnej. Palbocyklib znamienne wpływał na wydłużenie PFS w porównaniu do terapii samym fulwestrantem: mediana 9,2 (95% CI: 7,5; nie osiągnięto) miesięcy vs 3,8 (95% CI: 3,5; 5,5) miesięcy, HR = 0,42 (95% CI: 0,32; 0,56), p < 0,001.

Wyniki zaślepionej analizy, przeprowadzonej w celu audytu głównej oceny potwierdziły istotność wyniku – mediana PFS nie została osiągnięta w grupie PAL 125 + FUL 500, podczas gdy w grupie FUL 500 wyniosła 3,7 (95% CI: 3,4; 7,2) miesięcy; HR = 0,27 (95% CI: 0,16; 0,46), p < 0,001.

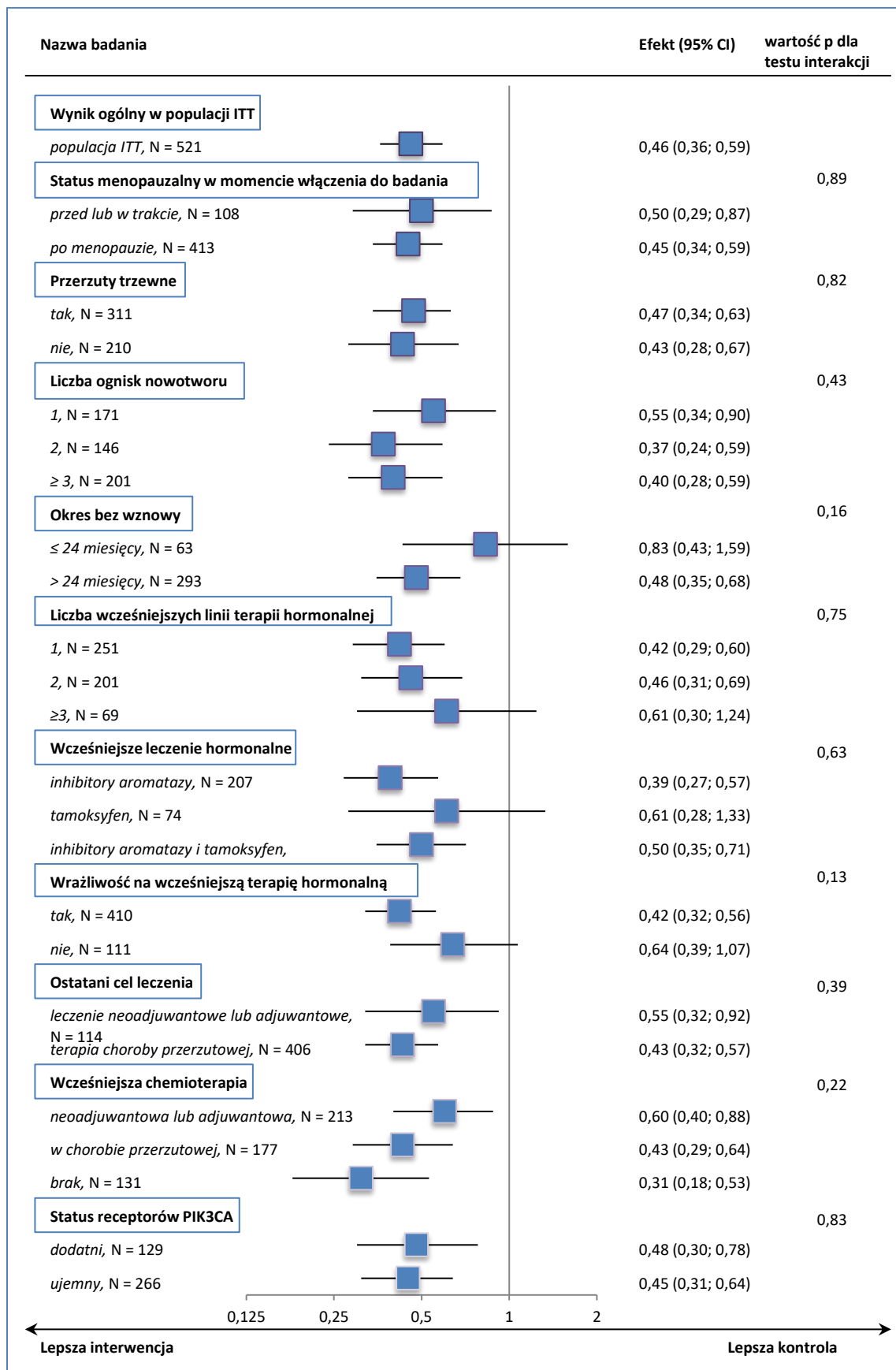
W analizie końcowej liczba zaobserwowanych zdarzeń progresji lub zgonu uległa zwiększeniu do 145 (41,8%) w grupie interwencji, oraz do 114 (65,5%) w grupie kontrolnej. Mediana PFS była wyższa u pacjentek otrzymujących palbocyklib wraz z fulwestrantem niż u kobiet otrzymujących sam fulwestrant, 9,5 (95% CI: 9,2; 11,0) miesięcy vs 4,6 (95% CI: 3,5; 5,6) miesięcy, ryzyko zgonu lub progresji było mniejsze w grupie interwencji o około 54%: HR = 0,46 (95% CI: 0,36; 0,59), co było znamienym statystycznie wynikiem ($p < 0,0001$). Dodatkowa analiza wykonana centralnie przez zaślepioną komisję, mająca na celu weryfikację uzyskanych wyników dała podobne rezultaty: wśród 147 pacjentek z grupy interwencji mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast wśród 64 pacjentek z grupy kontrolnej wyniosła 3,8 (95% CI: 3,4; 9,3) miesiąca, co potwierdziło wyniki analizy lokalnej: HR = 0,37 (95% CI: 0,23; 0,59), $p < 0,0001$. Hazard względny PFS w grupie palbocyklibu w porównaniu do kontroli w zaktualizowanej ocenie przeprowadzonej 23 października 2015 roku (dane z *ChPL Ibrance 2017*) wyniósł 0,497 (95% CI: 0,398; 0,620), $p < 0,000001$.

Przeprowadzone przez autorów badania analizy w podgrupach zarówno dla analizy wstępnej, jak również analizy końcowej, nie wykazały znamienych interakcji pomiędzy ocenianymi czynnikami (status menopauzalny, umiejscowienie przerzutów, liczba ognisk nowotworu, okres wolny od choroby, liczba wcześniejszych linii terapii hormonalnej, rodzaj wcześniejszej hormonoterapii, wrażliwość na wcześniejszą hormonoterapię, charakter ostatniej terapii przed randomizacją [adjuwant/neoadjuwant, choroba przerzutowa], wcześniejsza chemioterapia, status ekspresji PIK3CA) a zastosowanym leczeniem. Wyniki były spójne we wszystkich ocenianych podgrupach, a brak istotności statystycznej w pojedynczych przypadkach wynikał z małej liczebności próby. Wyniki tej oceny dla analizy wstępnej oraz analizy końcowej przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 3. Analiza w podgrupach hazardu względnego PFS (analiza wstępna); PAL 125+FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.



Wykres 4. Analiza w podgrupach hazardu względnego PFS (analiza końcowa), PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.



1.5.4.2. Przeżycie całkowite (OS)

W trakcie analizy interim (*Turner 2015*, odcięcie danych 5 grudnia 2014 roku) nie odnotowano wystarczającej liczby zgonów do przeprowadzenia analizy przeżycia – ogółem odnotowano 28 przypadków zgonu: 19 (5,5%) w grupie otrzymującej terapię palbocyklibem wraz z fulwestrantem, oraz 9 (5,2%) w grupie otrzymującej fulwestrant i placebo. W kolejnej publikacji (*Cristofanilli 2016*), prezentującej wyniki z dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych 16 marca 2015 roku) również nie osiągnięto wymaganej liczby zdarzeń, odnotowując 57 zgonów (29% z wymaganych do analizy 197 zdarzeń): 36 (10,4%) w grupie otrzymującej palbocyklib z fulwestrantem oraz 21 (12,1%) w grupie otrzymującej fulwestrant wraz z placebo.

1.5.4.3. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie w próbie *PALOMA-3* była oceniana według kryteriów RECIST (wersja 1.1) i wyróżniono kilka kategorii odpowiedzi na leczenie: całkowitą, częściową, chorobę stabilną oraz progresję choroby. Wyróżniono również odpowiedź obiektywną (uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi). Osobną kategorię stanowiły pacjentki, u których nie udało się ustalić odpowiedzi na leczenie. Odsetek i liczbę chorych uzyskujących określoną odpowiedź na leczenie, zarówno podczas analizy wstępnej, jak i końcowej, a także w późniejszym okresie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena odpowiedzi na leczenie; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie *PALOMA-3*.

	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Analiza wstępna (<i>Turner 2015</i>, odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)						
Obiektywna odpowiedź	347	36* (10,4%)	174	11* (6,3%)	1,64 (0,86; 3,14) p = 0,1354	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1003
Analiza końcowa (<i>Cristofanilli 2016</i>, odcięcie danych 16 marca 2015 r.), populacja ITT						
Obiektywna odpowiedź [^]	347	66 (19,0%)	174	15 (8,6%)	2,21 (1,30; 3,75) p = 0,0034	0,10 (0,05; 0,16) NNT = 10 (7; 23) p = 0,0005
Odpowiedź całkowita	347	0 (0,0%)	174	4 (2,3%)	0,06 (0,00; 1,03) p = 0,0525	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0582
Odpowiedź częściowa	347	66 (19,0%)	174	11 (6,3%)	3,01 (1,63; 5,55) p = 0,0004	0,13 (0,07; 0,18) NNT = 8 (6; 14) p < 0,0001
Choroba stabilna	347	213 (61,4%)	174	94 (54,0%)	–	–
Progresja choroby	347	58 (16,7%)	174	57 (32,8%)	0,51 (0,37; 0,70) p < 0,0001	-0,16 (-0,24; -0,08) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001
Nieokreślona odpowiedź	347	10 (2,9%)	174	8 (4,6%)	–	–

	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.), populacja z mierzalną chorobą						
Obiektywna odpowiedź [^]	268	66 (24,6%)	138	15 (10,9%)	2,27 (1,34; 3,82) p = 0,0021	0,14 (0,06; 0,21) NNT = 8 (5; 16) p = 0,0002
Odpowiedź całkowita	268	0 (0,0%)	138	4 (2,9%)	0,06 (0,00; 1,06) p = 0,0547	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0572
Odpowiedź częściowa	268	66 (24,6%)	138	11 (8,0%)	3,09 (1,69; 5,65) p = 0,0003	0,17 (0,10; 0,24) NNT = 7 (5; 11) p < 0,0001
Choroba stabilna	268	143 (53,4%)	138	65 (47,1%)	–	–
Progresja choroby	268	51 (19,0%)	138	52 (37,7%)	0,51 (0,36; 0,70) p < 0,0001	-0,19 (-0,28; -0,09) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
Nieokreślona odpowiedź	268	8 (3,0%)	138	6 (4,3%)	–	–
Zaktualizowane dane na podstawie ChPL Ibrance 2017 (odcięcie danych 23 października 2015 r.)						
Obiektywna odpowiedź, populacja ITT	347	73* (21%)	174	15* (8,6%)	2,44 (1,44; 4,13) p = 0,0009	0,12 (0,06; 0,18) NNH = 9 (6; 16) p < 0,0001
Obiektywna odpowiedź, populacja z mierzalną chorobą	268	73* (27,3%)	138	15* (10,9%)	2,51 (1,50; 4,20) p = 0,0005	0,16 (0,09; 0,24) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] autorzy publikacji *Cristofanilli 2016* podali obliczenia własne ilorazu szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie – w populacji ITT wyniósł on OR = 2,47 (95% CI: 1,36; 4,91), p = 0,0019, natomiast w populacji chorych z mierzalną chorobą OR = 2,69 (95% CI: 1,43; 5,26), p = 0,0012.

W momencie przeprowadzenia analizy wstępnej (ang. *interim*, odcięcie danych 5 grudnia 2014 roku) obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 10,4% chorych z grupy interwencji oraz 6,3% z grupy kontrolnej, co nie stanowiło istotnych statystycznie różnic: RR = 1,64 (95% CI: 0,86; 3,14), p = 0,1354. Autorzy badania *PALOMA-3* nie przedstawili dalszych informacji odnośnie odpowiedzi na leczenie w analizie wstępnej.

Wyniki analizy końcowej przedstawiono zarówno dla populacji ITT, jak również dla populacji kobiet z chorobą mierzalną (N = 268 w grupie interwencji oraz N = 138 w grupie kontrolnej). W populacji ITT, obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 19,0% pacjentek podczas terapii palboccyklibem i fulwestranem, w porównaniu do 8,6% kobiet w grupie fulwestrantu – prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie było ponad dwukrotnie wyższe w grupie interwencji, co było znamiennej statystycznie różnicą wobec grupy kontrolnej: RB = 2,21 (95% CI: 1,30; 3,75), p = 0,0034. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł NNT = 10 (95% CI: 7; 23), co oznacza że lecząc 10 pacjentek terapią skojarzoną palboccyklibu oraz fulwestrantu w danym czasie, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Na odpowiedź obiektywną składały się w głównej

mierze odpowiedzi częściowe (wszystkie 66 przypadków w grupie interwencji oraz 11/15 [73,3%] przypadków w grupie kontrolnej), natomiast większość pacjentek w badaniu uzyskiwała ustabilizowanie choroby (53,4% vs 47,1%, interwencja vs kontrola). Progresa choroby występowała około dwukrotnie rzadziej u kobiet otrzymujących terapię z palbocyclybem (19,0% vs 37,7%), natomiast u niewielkiego odsetka pacjentek (3,0% w grupie interwencji oraz 4,3% w grupie kontroli) nie udało się określić odpowiedzi na leczenie.

Analizy w populacji pacjentek z chorobą mierzalną dały bardzo zbliżone wyniki do analizy w populacji ITT, z prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi obiektywnej ponad dwukrotnie wyższym w grupie chorych leczonych palbocyclybem i fulwestrantem: RB = 2,27 (95% CI: 1,34; 3,82), p = 0,0021, NNT = 8 (95% CI: 5; 16).

Zaktualizowane dane z ostatniego dostępnego okresu (odcięcie 23 października 2015 r., *ChPL Ibrance 2017*) potwierdziły wyniki wcześniejszych analiz, zarówno w populacji ITT, jak i w podgrupie pacjentek z chorobą mierzalną, odpowiednio RB = 2,44 (95% CI: 1,44; 4,13), NNT = 9 (95% CI: 6; 16), p = 0,0009 oraz RB = 2,51 (95% CI: 1,50; 4,20), NNT = 7 (95% CI: 5; 12), p = 0,0005.

1.5.4.4. Korzyść kliniczna

Uzyskanie korzyści klinicznej (odpowiedzi klinicznej na leczenie, ang. *clinical benefit response*, CBR) definiowano w badaniu *PALOMA-3* przez uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, lub choroby stabilnej utrzymującej się przez przynajmniej 24 tygodnie (kryteria odpowiedzi według RECIST wersja 1.1). W tabeli poniżej zebrano informacje o częstości uzyskiwania przez pacjentki korzyści klinicznej zarówno na etapie analizy wstępnej, jak również w analizie końcowej (dla populacji ITT oraz populacji chorych z mierzalną chorobą), a także w dalszym etapie obserwacji (dane z *ChPL Ibrance 2017*).

Tabela 15. Ocena częstości uzyskiwania korzyści klinicznej; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie *PALOMA-3*.

	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Analiza wstępna (<i>Turner 2015</i> , odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)	347	118* (34,0%)	174	33* (19,0%)	1,79 (1,28; 2,52) p = 0,0008	0,15 (0,07; 0,23) NNT = 7 (5; 14) p = 0,0001
Analiza końcowa (<i>Cristofanilli 2016</i> , odcięcie danych 16 marca 2015 r.), populacja ITT	347	231 (66,6%)	174	69 (39,7%)	1,68 (1,38; 2,05) p < 0,0001	0,27 (0,18; 0,36) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Analiza końcowa (<i>Cristofanilli 2016</i> , odcięcie danych 16 marca 2015 r.), populacja z mierzalną chorobą	268	171 (63,8%)	138	50 (36,2%)	1,76 (1,39; 2,24) p < 0,0001	0,28 (0,18; 0,37) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001

	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaktualizowane dane na podstawie <i>ChPL Ibrance 2017</i> (odcięcie danych 23 października 2015 r.)	347	230* (66,3%)	174	69* (39,7%)	1,67 (1,37; 2,04) p < 0,0001	0,27 (0,18; 0,35) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ autorzy publikacji *Cristofanilli 2016* podali obliczenia własne ilorazu szansy uzyskania korzyści klinicznej – w populacji ITT wyniósł on OR = 3,05 (95% CI: 2,07; 4,61), p < 0,0001, natomiast w populacji chorych z mierzalną chorobą OR = 3,10 (95% CI: 1,99; 4,92), p < 0,0001.

W analizie wstępnej (ang. *interim*) pacjentki otrzymujące palbocyklib wraz z fulwestrantem częściej uzyskiwały korzyść kliniczną z leczenia, niż pacjentki leczone tylko fulwestrantem, 34,0% vs 19,0%. Prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej z leczenia było o około 80% wyższe w przypadku zastosowania palbocyklibu: RB = 1,79 (95% CI: 1,28; 2,52), p = 0,0008. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 7 (95% CI: 5; 14), więc leczenie 7 pacjentek schematem z palbocyklibem dodanym do fulwestrantu zamiast samym fulwestrantem będzie skutkowało uzyskaniem jednego dodatkowego przypadku wystąpienia korzyści klinicznej.

W analizie końcowej uzyskano podobne wyniki – w populacji ITT 66,6% kobiet z grupy otrzymującej palbocyklib i fulwestrant oraz 39,7% z grupy otrzymującej fulwestrant oraz placebo uzyskało korzyść kliniczną, co stanowiło istotną statystycznie różnicę: RB = 1,68 (95% CI: 1,38; 2,05), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 6). Wyniki były również istotne w populacji chorych z chorobą mierzalną, RB = 1,76 (95% CI: 1,39; 2,24), p < 0,0001.

Wyniki przedstawione w *ChPL Ibrance 2017* były bardzo zbliżone do wyników w publikacji *Cristofanilli 2016*: korzyść kliniczną odnotowano u 230 (66,3%) pacjentek z grupy interwencji oraz u 69 (39,7%) pacjentek z grupy kontrolnej, RB = 1,67 (95% CI: 1,37; 2,04), NNH = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001.

1.5.4.5. Ocena jakości życia

Szczegółowe wyniki odnośnie oceny jakości życia (punkt końcowy raportowany przez samych pacjentów) w badaniu *PALOMA-3* przedstawiono w publikacji *Harbeck 2016*. Ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0) oraz jego modułu specyficznego dla raka piersi, EORTC QLQ-BR23. Kwestionariusz QLQ-C30 składa się z 30 pytań pogrupowanych w podskalach: 1 oceniającej ogólną jakość życia, 5 oceniających funkcjonowanie (fizyczne, pełnionej roli, emocjonalne, poznawcze oraz społeczne), 3 oceniających objawy (zmęczenie, nudności/wymioty, ból), oraz 5 oceniających inne objawy związane z nowotworem (duszność, zaburzenia snu, utratę apetytu, zaparcia oraz biegunki). Pacjenci wybierają odpowiedzi z 4-stopniowej skali (odpowiedzi od „wcale nie” do „bardzo”) dla oceny funkcjonowania oraz objawów, oraz z 7-stopniowej skali dla ogólnej oceny zdrowia i jakości życia. Moduł specyficzny dla raka piersi (QLQ-BR23) składa

się z 23 pytań, ujętych w podskalach oceniających funkcjonowanie (postrzeganie własnego ciała, funkcjonowanie seksualne, satysfakcję z życia funkcjonalnego, postrzeganie przyszłości) oraz objawy (zdarzenia niepożądane przy terapii ogólnoustrojowej, objawy ze strony piersi, objawy ze strony rąk, dyskomfort związany z utratą włosów). Odpowiedzi na wszystkie pytania przeliczono na skalę 0-100 według standardowego algorytmu. Wyższy wynik dla skal oceniających funkcjonowanie oraz ogólną jakość życia oznaczał poprawę, natomiast dla skal oceniających objawy choroby, wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawu.

Pacjentki biorące udział w badaniu wypełniały kwestionariusze pierwszego dnia cyklu terapii, początkowo (pierwsze 4 cykle) w każdym kolejnym cyklu, a następnie co drugi (cykle 6, 8, 10 itd.) cykl oraz podczas wizyty na zakończenie leczenia (ang. *end of treatment visit*). Ocenę punktów końcowych związanych z jakością życia ocenianych przez pacjentki wykonano w populacji chorych, które miały wyjściowo ocenioną jakość życia, oraz przynajmniej 1 wynik oceny w dalszej części badania – N = 335 oraz N = 166, interwencja vs kontrola (liczebność pacjentek mogła różnić się w zależności od ocenianego instrumentu, dlatego przy każdym wyniku podano dla jakiej liczebności pacjentek wykonywano obliczenia).

1.5.4.5.1. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

W tabeli poniżej przedstawiono wynik oceny ogólnej jakości życia według kwestionariusza QLQ-C30, a także wyniki jego podskal oceniających funkcjonowanie oraz objawy choroby.

Tabela 16. Ocena jakości życia, kwestionariusz QLQ-C30; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.

Element oceny	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD*)	N	średnia (SD*)	
Ogólna jakość życia	334	-0,90 (14,92)	166	-4,00 (15,12)	3,10 (0,31; 5,89) p = 0,0294
Podskale oceniające funkcjonowanie					
Funkcjonowanie fizyczne [^]	334	-0,69 (12,95)	166	-1,76 (12,78)	1,06 (-1,34; 3,46) p = 0,3845
Funkcjonowanie w danej roli [^]	334	-1,85 (17,70)	166	-3,75 (18,56)	1,90 (-1,45; 5,25) p = 0,2666
Funkcjonowanie emocjonalne	334	2,69 (14,92)	166	-1,94 (15,45)	4,63 (1,82; 7,44) p = 0,0012†
Funkcjonowanie poznawcze [^]	334	-1,76 (14,68)	166	-2,96 (14,61)	1,20 (-1,52; 3,93) p = 0,3871
Funkcjonowanie społeczne [^]	334	-0,56 (19,43)	166	-0,56 (18,56)	0,00 (-3,56; 3,56) p = 1,0000

Element oceny	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD*)	N	średnia (SD*)	
Podskale oceniające objawy†					
		Zmęczenie			-1,5 (-4,5; 1,5)
		Nudności i wymioty			-2,5 (-4,8; -0,2); p = 0,0369
		Ból			-5,3 (-8,5; -2,1) p = 0,0011
		Duszność			-0,5 (-3,7; 2,8)
		Bezsenna			-2,0 (-5,5; 1,6)
		Utrata apetytu			-0,6 (-4,1; 2,9)
		Zaparcia			0,7 (-2,5; 3,9)
		Biegunka			-0,6 (-2,8; 1,7)
		Trudności finansowe			0,3 (-3,1; 3,6)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji *Harbeck 2016*;

‡ w publikacji *Harbeck 2016* podano, że dla różnicy między grupami $p = 0,0016$;

† sposób prezentacji danych dla podskal oceniających objawy nie pozwolił na przeprowadzenie obliczeń własnych, wszystkie prezentowane różnice między grupami zostały podane w publikacji *Harbeck 2016*.

W ocenie ogólnej odnotowano pogorszenie jakości życia w grupie kontroli, podczas gdy w grupie interwencji utrzymywała się na podobnym poziomie: -0,9 (SD: 14,92) vs -4,00 (SD: 15,2) punktów, różnica między grupami była istotna statystycznie: MD = 3,10 (95% CI: 0,31; 5,89), $p = 0,0294$. W obrębie podskal oceniających funkcjonowanie pacjentek, w większości przypadków nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi grupami – jedynie ocena funkcjonowania emocjonalnego uległa znamiennej poprawie: pacjentki otrzymujące palbocycylib wraz z fulwestrantem uzyskiwały wynik średnio o 4,63 punktu większy niż pacjentki z grupy kontrolnej, MD = 4,63 (95% CI: 1,82; 7,44), $p = 0,0012$.

W ocenie objawów choroby wykazano, że skojarzenie palbocycylibu z fulwestrantem znamienne zmniejsza nasilenie nudności i wymiotów oraz bólu, w porównaniu do terapii samym fulwestrantem – wynik podskali oceny nudności i wymiotów był niższy o 2,5 punktu, a wynik oceny bólu o 5,3 punktów w porównaniu do kontroli: MD = -2,5 (95% CI: -4,8; -0,2), $p = 0,0369$ oraz MD = -5,3 (95% CI: -8,5; -2,1), $p = 0,0011$. W przypadku pozostałych objawów ocenianych w ramach podskal kwestionariusza, nie stwierdzono znamienych różnic między grupami

1.5.4.5.2. Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23

W tabeli poniżej zebrano wyniki dla oceny jakości życia w module kwestionariusza EORTC specyficznym dla raka piersi, QLQ-BR23, wyróżniając podskale obejmującą ocenę funkcjonowania oraz ocenę objawów.

Tabela 17. Ocena jakości życia, kwestionariusz QLQ-BR23; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.

Element oceny	MD (95% CI)
Podskale oceniające funkcjonowanie	
postrzeganie własnego ciała	2,3 (-0,7; 5,2)
funkcjonowanie seksualne	-0,8 (-3,1; 1,6)
satysfakcja z życia seksualnego	1,4 (-4,4; 7,3)
postrzeganie przyszłości	3,6 (-0,5; 7,6)
Podskale oceniające objawy	
zdarzenia niepożądane przy terapii ogólnoustrojowej	0,4 (-1,6; 2,3)
objawy ze strony piersi	-0,9 (-2,6; 0,7)
objawy ze strony ramion	-0,2 (-2,6; 2,2)
dyskomfort związany z utratą włosów	8,9 (1,1; 16,6); p = 0,0255

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

W większości ocenianych elementów kwestionariusza, w których rozpatrywano funkcjonowanie pacjentki lub objawy choroby, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Wyjątek stanowił dyskomfort związany z utratą włosów, w przypadku którego obserwowano istotną poprawę podczas terapii z palbocycylibem, w porównaniu do samej terapii fulwestranem: różnica punktowego wyniku oceny między tymi grupami wyniosła 8,9 (95% CI: 1,1; 16,6) i była znamienna statystycznie ($p = 0,0255$). Autorzy zaznaczyli, że ocenę tego elementu skali wykonano tylko u chorych, które miały utratę włosów (104 vs 55, interwencja vs kontrola).

1.5.4.5.3. Czas do pogorszenia jakości życia oraz odczuwanego bólu

W publikacji *Harbeck 2016* autorzy wykonali analizę czasu do wystąpienia pogorszenia jakości życia (ogólna jakość życia według QLQ-C30) oraz czasu do pogorszenia odczuwanego bólu (podskala QLQ-C30), wykorzystując metodę Kaplana-Meiera. Pogorszenie jakości życia zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku punktowego skali o ≥ 10 punktów, bez ponownego zwiększenia wyniku powyżej tego progu. Analogicznie, pogorszenie odczuwanego bólu zdefiniowano jako zwiększenie wyniku skali oceniającej ten parametr o ≥ 10 punktów. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Czas do pogorszenia jakości życia lub odczuwalnego bólu; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.

	PAL 125 + FUL 500			FUL 500			HR (95% CI)
	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	
Pogorszenie jakości życia	335	80 (23,9%)	NO	166	52 (31,3%)	NO (5,7; NO)	0,641 (0,45; 0,91); p = 0,0065[^]
Pogorszenie odczuwalnego bólu	335	131 (39,1%)	8,0 (5,6; NO)	166	83 (50,0%)	2,8 (2,3; 5,4)	0,642 (0,487; 0,846); p < 0,001[^]

[^] podana wartość p dotyczy jednostronnego testu log-rank;
NO – nie osiągnięto.

Mediana czasu do pogorszenia jakości życia nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup, natomiast hazard względny wyznaczony dla tego parametru okazał się znamienne niższy u pacjentek otrzymujących palbocyklib wraz z fulwestrantem niż u pacjentek otrzymujących fulwestrant: HR = 0,641 (95% CI: 0,45; 0,91), co świadczy o znamienne (p = 0,0065) mniejszym ryzyku pogorszenia jakości życia w danym czasie po zastosowaniu palbocyklibu.

W badaniu PALOMA-3 mediana czasu do pogorszenia odczuwalnego bólu wynosiła 8 (95% CI: 5,6; nie osiągnięto) miesięcy i był znamienne wyższa niż mediana odnotowana w grupie kontrolnej, która wyniosła 2,8 (95% CI: 2,3; 5,4) miesiąca. Ryzyko pogorszenia odczuwalnego bólu w danym czasie było znamienne niższe u chorych leczonych palbocyklibem i fulwestrantem, w porównaniu do samego fulwestrantu: HR = 0,642 (95% CI: 0,487; 0,846), p < 0,001.

1.5.5. Bezpieczeństwo

1.5.5.1. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

Informacje o liczbie oraz odsetku pacjentek, które doświadczyły jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień jak również tych stopnia 3 lub 4) przedstawiono w publikacji Turner 2015, prezentującej wyniki dla analizy wstępnej (odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.), oraz w publikacji Verma 2016, dla dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych 16 marca 2015 r.). Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.

	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Odcięcie danych 5 grudnia 2014 r. (Turner 2015)						
Bez względu na stopień	345	337 (97,7%)	172	153 (89,0%)	1,10 (1,04; 1,16) p = 0,0009	0,09 (0,04; 0,14) NNH = 12 (8; 27) p = 0,0005
3. lub 4. stopnia	345	239 (69,3%)	172	31 (18,0%)	3,84 (2,77; 5,33) p < 0,0001	0,51 (0,44; 0,59) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Odcięcie danych 16 marca 2015 r. (Verma 2016)						
Bez względu na stopień	345	342* (99%)	172	155* (90%)	1,10 (1,05; 1,16) p = 0,0002	0,09 (0,04; 0,14) NNH = 12 (8; 23) p = 0,0001
3. lub 4. stopnia	345	252* (73%)	172	38* (22%)	3,31 (2,48; 4,41) p < 0,0001	0,51 (0,43; 0,59) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W okresie do 5 grudnia 2014 roku zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia występowały nieco częściej u pacjentek otrzymujących palbocyklib wraz z fulwestrantem, w porównaniu do pacjentek otrzymujących sam fulwestrant, 97,7% vs 89,0%, co stanowiło znamiennej statystycznie różnicę: RR = 1,10 (95% CI: 1,04; 1,16), p = 0,0009. Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 12 (95% CI: 8; 27), co oznacza że lecząc 12 pacjentek terapią palbocyklibem i fulwestrantem, zamiast samym fulwestrantem, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego. Z kolei zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości wystąpiły u 69,3% chorych z grupy interwencji oraz u 18,0% chorych z grupy kontrolnej, co wskazywało na istotne, około 4-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych przy zastosowaniu palbocyklibu wraz z fulwestrantem, w porównaniu do samego fulwestrantu: RR = 3,84 (95% CI: 2,77; 5,33), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 3).

W dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych 16 marca 2015) odsetek pacjentek z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi bez względu na stopień uległ zwiększeniu do 99% w grupie interwencji oraz 90% w grupie kontroli, a zdarzeń w 3. lub 4. stopniu ciężkości – do odpowiednio 73% i 22%. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem bez względu na stopień oraz tych w 3 lub 4 stopniu wyniosło odpowiednio 1,10 (95% CI: 1,05; 1,16), NNH = 12 (95% CI: 8; 23), p = 0,0002 oraz 3,31 (95% CI: 2,84; 4,41), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001.

1.5.5.2. Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane

Informacje o częstości występowania ciężkich (ang. serious) zdarzeń niepożądanych w badaniu PALOMA-3 podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Ocena częstości występowania ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.

	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Analiza wstępna (Turner 2015, odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)	345	33* (9,6%)	172	24* (14,0%)	0,69 (0,42; 1,12) p = 0,1333	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1543
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.),	345	44 (12,8%)	172	30 (17,4%)	0,73 (0,48; 1,12) p = 0,1502	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1686

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno w analizie wstępnej, jak i końcowej nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych między grupą interwencji, a kontrolą, odpowiednio RR = 0,69 (95% CI: 0,42; 1,12), p = 0,1333 oraz RR = 0,73 (95% CI: 0,48; 1,12), p = 0,1502.

W badaniu Turner 2015 (wyniki analizy wstępnej) podano dodatkowo, że żadne indywidualne ciężkie zdarzenie niepożądane nie wystąpiło u więcej niż 1% pacjentek otrzymujących palbocycylib.

1.5.5.3. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Informacje o częstości przerywania leczenia w grupie interwencji lub kontrolnej z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Ocena częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.

	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Analiza wstępna (Turner 2015, odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)	345	9 (2,6%)	172	3 (1,7%)	1,50 (0,41; 5,45) p = 0,5420	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5113
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.),	345	14 (4,1%)	172	3 (1,7%)	2,33 (0,68; 7,99) p = 0,1797	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1124

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W momencie przeprowadzania analizy wstępnej (Turner 2015), z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie przerwało 2,6% chorych w grupie otrzymującej palbocyklib wraz z fulwestrantem, natomiast w grupie fulwestrantu odsetek ten wyniósł 1,7% – różnice te nie były znamienne statystycznie, RR = 1,50 (95% CI: 0,41; 5,45), p = 5420. W publikacji Cristofanilli 2016, prezentujące wyniki końcowej analizy, odsetek chorych przerywających leczenie w grupie interwencji wzrósł do 4,1%, natomiast w grupie kontrolnej pozostał bez zmian, jednak ryzyko przerwania leczenia wciąż nie różniło się znamienne między analizowanymi grupami: RR = 2,33 (95% CI: 0,68; 7,99), p = 0,1797.

1.5.5.4. Zgony

W publikacji Turner 2015 podano, że w trakcie leczenia odnotowano 1 zgon w grupie fulwestrantu z przyczyn innych niż progresja choroby (jeden przypadek krwotoku śródmózgowego), nie określono jednak związku tego zdarzenia z leczeniem. W publikacji Cristofanilli 2016, prezentującej wyniki końcowej analizy stwierdzono, że w trakcie leczenia oraz w okresie 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku, nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu wynikającego z toksyczności związanej z leczeniem. Odnotowano jednak 5 (1,4%) zdarzeń niepożądanych 5. stopnia (zgon) w grupie interwencji, nie związanych ze stosowanym leczeniem.

1.5.5.5. Hematologiczne zdarzenia niepożądane

1.5.5.5.1. Bez względu na stopień nasilenia

Hematologiczne zdarzenia niepożądane odnotowane wśród chorych leczonych w ramach badania PALOMA-3 w analizie wstępnej oraz końcowej zebrano w tabeli poniżej. W publikacji Turner 2015 przedstawiono tylko zdarzenia występujące z częstością większą niż 10%.

Tabela 22. Ocena częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.

Zdarzenie niepożądane	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Analiza wstępna (Turner 2015, odciecie danych 5 grudnia 2014 r.)						
Neutropenia	345	272 (78,8%)	172	6 (3,5%)	22,60 (10,28; 49,70) p < 0,0001	0,75 (0,70; 0,80) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Niedokrwistość	345	90 (26,1%)	172	17 (9,9%)	2,64 (1,63; 4,29) p < 0,0001	0,16 (0,10; 0,23) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001
Leukopenia	345	157 (45,5%)	172	7 (4,1%)	11,18 (5,36; 23,31) p < 0,0001	0,41 (0,35; 0,47) NNH = 3 (3; 3) p < 0,0001
Trombocytopenia	345	67 (19,4%)	172	0 (0,0%)	67,50 (4,20; 1083,76) p = 0,0029	0,19 (0,15; 0,24) NNH = 6 (5; 7)

Zdarzenie nie-pożądane	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
p < 0,0001						
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.)						
Neutropenia	345	279 (80,9%)	172	6 (3,5%)	23,18 (10,55; 50,97) p < 0,0001	0,77 (0,72; 0,82) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Niedokrwistość	345	96 (27,8%)	172	19 (11,0%)	2,52 (1,60; 3,98) p < 0,0001	0,17 (0,10; 0,23) NNH = 6 (5; 10) p < 0,0001
Leukopenia	345	171 (49,6%)	172	7 (4,1%)	12,18 (5,85; 25,36) p < 0,0001	0,45 (0,39; 0,52) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
Trombocytopenia	345	73 (21,2%)	172	0 (0,0%)	73,50 (4,58; 1179,10) p = 0,0024	0,21 (0,17; 0,26) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
Limfopenia	345	6 (1,7%)	172	2 (1,2%)	1,50 (0,31; 7,33) p = 0,6197	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5931

Poza limfopenią, dla której nie stwierdzono różnic w ryzyku wystąpienia w grupie interwencji w porównaniu do kontroli, oceniane hematologiczne zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia występowały znamienne częściej u pacjentek otrzymujących palbocyklib wraz z fulwestrantem, niż u chorych otrzymujących sam fulwestrant – różnice te obserwowano zarówno w krótszym okresie obserwacji w momencie przeprowadzenia analizy wstępnej, jak i w dłuższym, przy analizie końcowej.

W dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych 16 marca 2015 roku) najczęściej obserwowanym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia – wystąpiła u 80,9% pacjentek z grupy interwencji w porównaniu do 3,5% w kontroli, co przekładało się na ponad 20-krotny wzrost ryzyka wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w grupie interwencji: RR = 23,18 (95% CI: 10,55; 50,97), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 2). W dalszej kolejności stwierdzano leukopenię (49,6% vs 4,1%) oraz niedokrwistość (27,8% vs 11,0%) – ryzyko wystąpienia tych zdarzeń było większe w grupie interwencji odpowiednio około 2,5 i 12 razy, RR = 2,52 (95% CI: 1,60; 3,98), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 5; 10) oraz RR = 12,18 (95% CI: 5,85; 25,36), p < 0,0001, NNH = 3 (95% CI: 2; 3). Największe różnice wobec grupy kontrolnej odnotowano dla trombocytopenii – zdarzenie to wystąpiło u 21,2% chorych z grupy interwencji oraz u żadnej pacjentki z grupy kontrolnej, co przekładało się na znaczne zwiększenie ryzyka tego zdarzenia przy zastosowaniu palbocyklibu: RR = 73,50 (95% CI: 4,58; 1179,10), p = 0,0024, NNH = 5 (95% CI: 4; 6).

1.5.5.5.2. W 3. lub 4. stopniu nasilenia

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie częstości występowania zdarzeń hematologicznych w 3. lub 4. stopniu nasilenia w momencie przeprowadzenia analizy wstępnej oraz końcowej (dane z publikacji *Turner 2015* dotyczą zdarzeń występujących z częstością przynajmniej 10%).

Tabela 23. Ocena częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.

Zdarzenie niepożądane	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Analiza wstępna (Turner 2015, odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)						
Neutropenia	345	214 (62,0%)	172	1 (0,6%)	106,69 (15,09; 754,40) p < 0,0001	0,61 (0,56; 0,67) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Niedokrwistość	345	9 (2,6%)	172	3 (1,7%)	1,50 (0,41; 5,45) p = 0,5420	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5113
Leukopenia	345	87 (25,2%)	172	1 (0,6%)	43,37 (6,09; 308,75) p = 0,0002	0,25 (0,20; 0,29) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
Trombocytopenia	345	8 (2,3%)	172	0 (0,0%)	8,50 (0,49; 146,41) p = 0,1406	0,02 (0,01; 0,04) p = 0,0124
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.)						
Neutropenia	345	223 (64,6%)	172	1 (0,6%)	111,18 (15,73; 785,99) p < 0,0001	0,64 (0,59; 0,69) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Niedokrwistość	345	10 (2,9%)	172	3 (1,7%)	1,66 (0,46; 5,96) p = 0,4357	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3912
Leukopenia	345	95 (27,5%)	172	2 (1,2%)	23,68 (5,91; 94,93) p < 0,0001	0,26 (0,21; 0,31) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
Trombocytopenia	345	8 (2,3%)	172	0 (0,0%)	8,50 (0,49; 146,41) p = 0,1406	0,02 (0,01; 0,04) p = 0,0124
Limfopenia	345	2 (0,6%)	172	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,92) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
Analiza końcowa (Verma 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.)						
Gorączka neutropeniczna	345	3 (0,9%)	172	2 (1,2%)	0,75 (0,13; 4,43) p = 0,7490	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7596

Hematologiczne zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu ciężkości obserwowano częściej u pacjentek otrzymujących palbocycylib wraz z fulwestrantem niż u pacjentek otrzymujących fulwestrant (zarówno podczas analizy wstępnej, jak i końcowej), jednak znamienne statystycznie różnice odnotowano tylko dla dwóch: neutropenii oraz leukopenii.

W dłuższym okresie obserwacji (analiza końcowa, odcięcie danych 16 marca 2015 roku) neutropenię odnotowano u 64,6% chorych z grupy interwencji, oraz u 0,6% chorych z grupy kontrolnej – ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego było więc około stukrotnie większe w przypadku skoja-

rzenia palbocyklibu oraz fulwestrantu, RR = 111,18 (95% CI: 15,73; 785,99), $p < 0,0001$, NNH = 2 (95% CI: 2; 2). Leukopenia wystąpiła u 27,5% kobiet otrzymujących palbocyklib i fulwestrant w porównaniu do 1,2% przypadków odnotowanych w grupie kontrolnej – ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego było ponad 20-krotnie większe w grupie interwencji, co stanowiło znamiennej statystycznie różnicę: RR = 23,68 (95% CI: 5,91; 94,93), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 4; 5).

Dodatkowo, w publikacji *Cristofanilli 2016* podano, że nie odnotowano żadnego hematologicznego zdarzenia niepożądanego w 5. stopniu nasilenia.

W publikacji *Verma 2016* przedstawiono bardziej szczegółową analizę neutropenii 3 lub 4 stopnia. Mediana czasu do pojawienia się neutropenii ≥ 3 stopnia wyniosła 16 (zakres: 13-293) dni, natomiast mediana czasu jej trwania – 7 (zakres 1-98) dni. W analizie czynników predykcyjnych, w większości rozpatrywanych charakterystyk nie stwierdzono ich istotnego związku z ryzykiem wystąpienia neutropenii w 3 lub 4 stopniu ciężkości, z wyjątkiem rasy azjatyckiej oraz mniejszej niż mediana wyjściowej liczby neutrofilii. Autorzy przeprowadzili również wieloczynnikową analizę mającą na celu ocenę związku ryzyka wystąpienia zakażeń z neutropenią 3. lub 4. stopnia, i nie wykazano by obecność neutropenii istotnie wpływała na częstość zakażeń ($p = 0,17$). Zaznaczono, że pomimo relatywnie dużej częstości występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia, związana z nią gorączka neutropeniczna występowała bardzo rzadko: 0,9% vs 1,2% dla interwencji vs kontrola, co nie było znamiennej statystycznie różnicą: RR = 0,75 (95% CI: 0,13; 4,43), $p = 0,7490$. Przyjęta strategia modyfikacji dawki w przypadku pojawienia się neutropenii w stopniu ciężkim była efektywna w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia kolejnych zdarzeń: na 21 (6%) pacjentek z redukcją dawki palbocyklibu wynikającej z pojawienia się neutropenii 4. stopnia w 1 oraz 2 cyklu leczenia, tylko u 1 stwierdzono neutropenię w tym stopniu w kolejnych cyklach. W publikacji wykazano, że pojawienie się neutropenii w stopniu ciężkim, a także modyfikacja dawkowania będąca konsekwencją tego zdarzenia niepożądanego nie wpływały znamienne na efektywność terapii – nie wykazano znamienych statystycznie różnic w PFS w podgrupach pacjentek z neutropenią ≥ 3 stopnia oraz pacjentek z neutropenią ≤ 2 stopnia: mediana PFS odpowiednio 11,1 vs 11,0 miesiąca, HR = 0,98 (95% CI: 0,64; 1,51), $p = 0,93$.

1.5.5.6. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

1.5.5.6.1. Bez względu na stopień nasilenia

Informacje odnośnie częstości występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, odnotowane w trakcie badania *PALOMA-3* zebrano w tabeli poniżej. Przedstawiono zarówno zdarzenia niepożądane odnotowane do momentu przeprowadzenia analizy

wstępnej (odcięcie danych 5 grudnia 2014 roku, publikacja *Turner 2015*), jak i te odnotowane w dłuższym okresie obserwacji, przy analizie końcowej (odcięcie danych 16 marca 2015 roku).

Tabela 24. Ocena częstości występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, PAL125 + FUL 500 vs FUL 500, badanie PALOMA-3.

Zdarzenie niepożądane	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Analiza wstępna (Turner 2015, odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)						
Zmęczenie	345	131 (38,0%)	172	46 (26,7%)	1,42 (1,07; 1,88) p = 0,0147	0,11 (0,03; 0,20) NNH = 9 (6; 35) p = 0,0085
Nudności	345	100 (29,0%)	172	45 (26,2%)	1,11 (0,82; 1,50) p = 0,5040	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4961
Ból głowy	345	73 (21,2%)	172	30 (17,4%)	1,21 (0,83; 1,78) p = 0,3236	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,3063
Zakażenia górnych dróg oddechowych	345	67 (19,4%)	172	28 (16,3%)	1,19 (0,80; 1,78) p = 0,3889	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,3735
Biegunka	345	66 (19,1%)	172	30 (17,4%)	1,10 (0,74; 1,62) p = 0,6431	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,6377
Zaparcia	345	58 (16,8%)	172	24 (14,0%)	1,20 (0,78; 1,87) p = 0,4056	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,3896
Łysienie	345	51 (14,8%)	172	10 (5,8%)	2,54 (1,32; 4,88) p = 0,0051	0,09 (0,04; 0,14) NNH = 12 (8; 27) p = 0,0006
Uderzenia gorąca	345	51 (14,8%)	172	28 (16,3%)	0,91 (0,59; 1,39) p = 0,6551	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,6600
Wymioty	345	50 (14,5%)	172	21 (12,2%)	1,19 (0,74; 1,91) p = 0,4799	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4663
Bóle stawów	345	45 (13,0%)	172	28 (16,3%)	0,80 (0,52; 1,24) p = 0,3179	-0,03 (-0,10; 0,03) p = 0,3339
Kaszel	345	45 (13,0%)	172	18 (10,5%)	1,25 (0,74; 2,09) p = 0,4020	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3830
Utrata apetytu	345	44 (12,8%)	172	13 (7,6%)	1,69 (0,93; 3,05) p = 0,0827	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0543
Zapalenie jamy ustnej	345	40 (11,6%)	172	4 (2,3%)	4,99 (1,81; 13,71) p = 0,0019	0,09 (0,05; 0,13) NNH = 11 (8; 20) p < 0,0001
Ból pleców	345	39 (11,3%)	172	26 (15,1%)	0,75 (0,47; 1,19) p = 0,2169	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2364
Zawroty głowy	345	37 (10,7%)	172	16 (9,3%)	1,15 (0,66; 2,01) p = 0,6167	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6078
Duszność	345	37 (10,7%)	172	11 (6,4%)	1,68 (0,88; 3,21) p = 0,1178	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,0835
Bóle kończyn	345	34 (9,9%)	172	19 (11,0%)	0,89 (0,52; 1,52) p = 0,6734	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6790
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.)						

Zdarzenie nie-pożądane	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Zakażenia	345	144 (41,7%)	172	52 (30,2%)	1,38 (1,07; 1,79) p = 0,0147	0,12 (0,03; 0,20) NNH = 9 (5; 35) p = 0,0088
Zmęczenie	345	135 (39,1%)	172	49 (28,5%)	1,37 (1,05; 1,80) p = 0,0216	0,11 (0,02; 0,19) NNH = 10 (6; 47) p = 0,0140
Nudności	345	112 (32,5%)	172	47 (27,3%)	1,19 (0,89; 1,58) p = 0,2399	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2246
Ból głowy	345	80 (23,2%)	172	33 (19,2%)	1,21 (0,84; 1,74) p = 0,3048	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2878
Biegunka	345	74 (21,4%)	172	32 (18,6%)	1,15 (0,79; 1,67) p = 0,4536	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4420
Zaparcie	345	66 (19,1%)	172	27 (15,7%)	1,22 (0,81; 1,83) p = 0,3429	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,3253
Łysienie	345	58 (16,8%)	172	11 (6,4%)	2,63 (1,42; 4,88) p = 0,0022	0,10 (0,05; 0,16) NNH = 10 (7; 20) p = 0,0001
Wymioty	345	58 (16,8%)	172	25 (14,5%)	1,16 (0,75; 1,78) p = 0,5089	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4978
Uderzenia gorąca	345	53 (15,4%)	172	29 (16,9%)	0,91 (0,60; 1,38) p = 0,6596	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,6643
Utrata apetytu	345	52 (15,1%)	172	14 (8,1%)	1,85 (1,06; 3,25) p = 0,0314	0,07 (0,01; 0,12) NNH = 15 (9; 74) p = 0,0146
Wysypka	345	52 (15,1%)	172	9 (5,2%)	2,88 (1,45; 5,71) p = 0,0024	0,10 (0,05; 0,15) NNH = 11 (7; 21) p = 0,0001
Ból pleców	345	51 (14,8%)	172	29 (16,9%)	0,88 (0,58; 1,33) p = 0,5370	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5453
Kaszel	345	51 (14,8%)	172	22 (12,8%)	1,16 (0,73; 1,84) p = 0,5421	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5316
Ból stawów	345	49 (14,2%)	172	27 (15,7%)	0,90 (0,59; 1,39) p = 0,6503	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,6555
Bóle kończyn	345	43 (12,5%)	172	21 (12,2%)	1,02 (0,63; 1,66) p = 0,9341	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9338
Zapalenie jamy ustnej	345	43 (12,5%)	172	4 (2,3%)	5,36 (1,96; 14,69) p = 0,0011	0,10 (0,06; 0,14) NNH = 10 (7; 17) p < 0,0001
Zawroty głowy	345	41 (11,9%)	172	16 (9,3%)	1,28 (0,74; 2,21) p = 0,3810	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3596
Duszność	345	40 (11,6%)	172	14 (8,1%)	1,42 (0,80; 2,55) p = 0,2323	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2016
Gorączka	345	38 (11,0%)	172	9 (5,2%)	2,10 (1,04; 4,25) p = 0,0380	0,06 (0,01; 0,10) NNH = 18 (10; 92) p = 0,0157
Bezsenna	345	33 (9,6%)	172	12 (7,0%)	1,37 (0,73; 2,59) p = 0,3300	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,3017
Ból brzucha	345	27 (7,8%)	172	10 (5,8%)	1,35 (0,67; 2,72) p = 0,4067	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3810

Zdarzenie nie-pożądane	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Zakażenia górnych dróg oddechowych	345	27 (7,8%)	172	12 (7,0%)	1,12 (0,58; 2,16) p = 0,7310	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7258
Ból mięśniowo-szkieletowy	345	26 (7,5%)	172	12 (7,0%)	1,08 (0,56; 2,09) p = 0,8186	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,8162
Zwiększona aktywność AST	345	24 (7,0%)	172	8 (4,7%)	1,50 (0,69; 3,26) p = 0,3111	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2747
Ból w miejscu wstrzyknięcia	345	22 (6,4%)	172	17 (9,9%)	0,65 (0,35; 1,18) p = 0,1563	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1821
Depresja	345	21 (6,1%)	172	10 (5,8%)	1,05 (0,50; 2,17) p = 0,9020	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,9012
Nadciśnienie tętnicze	345	21 (6,1%)	172	4 (2,3%)	2,62 (0,91; 7,51) p = 0,0734	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0293
Zwiększona aktywność ALT	345	19 (5,5%)	172	6 (3,5%)	1,58 (0,64; 3,88) p = 0,3197	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2782
Ból kości	345	17 (4,9%)	172	7 (4,1%)	1,21 (0,51; 2,86) p = 0,6633	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6525
Ból	345	17 (4,9%)	172	14 (8,1%)	0,61 (0,31; 1,20) p = 0,1500	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1787
Wzdęcie brzucha	345	16 (4,6%)	172	8 (4,7%)	1,00 (0,44; 2,28) p = 0,9945	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9945
Refluks żółdkowo-przłykowy	345	16 (4,6%)	172	3 (1,7%)	2,66 (0,79; 9,00) p = 0,1160	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0552
Ból w nadbrzuszu	345	14 (4,1%)	172	13 (7,6%)	0,54 (0,26; 1,12) p = 0,0960	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,1245
Złe samopoczucie	345	12 (3,5%)	172	7 (4,1%)	0,85 (0,34; 2,13) p = 0,7363	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7426
Ból szyi	345	11 (3,2%)	172	6 (3,5%)	0,91 (0,34; 2,43) p = 0,8570	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8590
Ból w klatce piersiowej	345	8 (2,3%)	172	11 (6,4%)	0,36 (0,15; 0,88) p = 0,0258	-0,04 (-0,08; 0,00) NNT = 25 (13; 1111) p = 0,0450
Odwodnienie	345	8 (2,3%)	172	2 (1,2%)	1,99 (0,43; 9,29) p = 0,3793	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3152
Płyn w jamie opłucnej	345	6 (1,7%)	172	5 (2,9%)	0,60 (0,19; 1,93) p = 0,3905	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4243
Hiperkalcemia	345	5 (1,4%)	172	2 (1,2%)	1,25 (0,24; 6,36) p = 0,7911	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7830
Migrena	345	5 (1,4%)	172	2 (1,2%)	1,25 (0,24; 6,36) p = 0,7911	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7830
Hiponatremia	345	4 (1,2%)	172	2 (1,2%)	1,00 (0,18; 5,39) p = 0,9973	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9973
Zapalenie tkanki łącznej	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978
Próchnica zębów	345	3 (0,9%)	172	2 (1,2%)	0,75 (0,13; 4,43) p = 0,7490	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7596

Zdarzenie nie-pożądane	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Gorączka neutropeniczna	345	3 (0,9%)	172	2 (1,2%)	0,75 (0,13; 4,43) p = 0,7490	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7596
Hiperglikemia	345	3 (0,9%)	172	3 (1,7%)	0,50 (0,10; 2,44) p = 0,3908	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4334
Zatorowość płucna	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978
Zapalenie płuc	345	3 (0,9%)	172	3 (1,7%)	0,50 (0,10; 2,44) p = 0,3908	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4334
Migotanie przedsionków	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	345	2 (0,6%)	172	3 (1,7%)	0,33 (0,06; 1,97) p = 0,2251	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2803
Zakrzepica żył głębokich	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Zatkanie urządzenia medycznego	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Róża	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Progresja choroby	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Niewydolność wątroby	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Próba samobójcza	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Infekcja wirusowa	345	2 (0,6%)	172	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,92) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
Dysplazja odbytu i narządów płciowych	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Bakteriemia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
wzrost masy guza piersi	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zespół ogona końskiego	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Kamica żółciowa	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Polekowe uszkodzenie	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913

Zdarzenie nie-pożądane	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
wątroby						
Wydłużenie odstępu QT	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Rak endometrium	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Pogorszenie ogólnej sprawności fizycznej	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Granulocytopenia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zaburzenia czynności wątroby	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Obturacyjna przepuklina rozworu przełykowego	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Hiperkaliemia	345	1 (0,3%)	172	5 (2,9%)	0,10 (0,01; 0,85) p = 0,0347	-0,03 (-0,05; 0,00) NNT = 39 (20; 2320) p = 0,0463
Niedrożność jelit	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Nieprawidłowy wynik testów czynności wątroby	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Infekcje dolnych dróg oddechowych	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Neutrofilia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Ból opłucnowy	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zaburzenia psychotyczne	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Uspokojenie polekowe	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Syringomielia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zwiększone stężenie tropiny	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Owrzodzenie nowotworowe	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zakażenie rany	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913

W analizie wstępnej większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych nie różniła się statystycznie między analizowanymi grupami – wyjątek stanowiły zmęczenie, łysienie, oraz zapalenie jamy ustnej, które występowały znamienne częściej w grupie interwencji.

W dłuższym okresie obserwacji (analiza końcowa) najczęściej stwierdzanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia (41,7% vs 30,2%, interwencja vs kontrola) oraz zmęczenie (39,1% vs 28,5%). Ryzyko wystąpienia w przypadku obu tych zdarzeń było znamienne wyższe w grupie interwencji w porównaniu do kontroli, odpowiednio RR = 1,38 (95% CI: 1,07; 1,79), p = 0,0147, NNH = 9 (95% CI: 5; 35) oraz RR = 1,37 (95% CI: 1,05; 1,80), p = 0,0216, NNH = 10 (95% CI: 6; 47). Z pozostałych zdarzeń niepożądanych łysienie, utrata apetytu, wysypka, zapalenie jamy ustnej oraz gorączka były stwierdzane znamienne częściej w grupie interwencji. Ból w klatce piersiowej oraz hiperkaliemia były z kolei obserwowane znamienne rzadziej u chorych otrzymujących palbocyklib z fulwestrantem, w porównaniu do samego fulwestrantu, odpowiednio 2,3% vs 6,4% oraz 0,3% vs 2,9%. Ryzyko wystąpienia bólu w klatce piersiowej było o 64% mniejsze przy zastosowaniu palbocyklibu wraz z fulwestrantem, w porównaniu do samego fulwestrantu, RR = 0,36 (95% CI: 0,15; 0,88), p = 0,0258, NNT = 25 (95% CI: 13; 1111), natomiast ryzyko hiperkaliemii malało o około 90% przy zastosowaniu palbocyklibu i fulwestrantu, w porównaniu do samego fulwestrantu: RR = 0,10 (95% CI: 0,01; 0,85), p = 0,0347, NNT = 39 (95% CI: 20; 2320). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

1.5.5.6.2. 3. lub 4. stopień nasilenia

W tabeli poniżej podsumowano informacje o częstości występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia, które raportowano w analizie wstępnej (odcięcie danych do 5 grudnia 2014 roku), oraz w analizie końcowej (odcięcie danych 16 marca 2015 roku).

Tabela 25. Ocena częstości występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, PAL 125 +FUL 500 vs FUL 500, badanie PALOMA-3.

Zdarzenie niepożądane	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Analiza wstępna (Turner 2015, odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)						
Zmęczenie	345	7 (2,0%)	172	2 (1,2%)	1,74 (0,37; 8,31) p = 0,4845	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4375
Nudności	345	0 (0,0%)	172	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2718	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4282
Ból głowy	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zakażenia górnych dróg oddechowych	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913

Zdarzenie nie-pożądane	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Biegunka	345	0 (0,0%)	172	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2718	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4282
Zaparcia	345	0 (0,0%)	172	0 (0,0%)	NS	NS
Łysienie	345	0 (0,0%)	172	0 (0,0%)	NS	NS
Uderzenia gorąca	345	0 (0,0%)	172	0 (0,0%)	NS	NS
Wymioty	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Bóle stawów	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Kaszel	345	0 (0,0%)	172	0 (0,0%)	NS	NS
Utrata apetytu	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978
Zapalenie jamy ustnej	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Ból pleców	345	3 (0,9%)	172	4 (2,3%)	0,37 (0,08; 1,65) p = 0,1944	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2453
Zawroty głowy	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Duszność	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Bóle kończyn	345	0 (0,0%)	172	3 (1,7%)	0,07 (0,00; 1,38) p = 0,0803	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1095
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.)						
Zakażenia	345	7 (2,0%)	172	5 (2,9%)	0,70 (0,22; 2,17) p = 0,5339	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5554
Zmęczenie	345	8 (2,3%)	172	2 (1,2%)	1,99 (0,43; 9,29) p = 0,3793	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3152
Nudności	345	0 (0,0%)	172	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2718	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4282
Ból głowy	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Biegunka	345	0 (0,0%)	172	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2718	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4282
Zaparcie	345	0 (0,0%)	172	0 (0,0%)	NS	NS
Łysienie	345	0 (0,0%)	172	0 (0,0%)	NS	NS
Wymioty	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Uderzenia gorąca	345	0 (0,0%)	172	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2718	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4282
Utrata apetytu	345	3 (0,9%)	172	1 (0,6%)	1,50 (0,16; 14,27) p = 0,7265	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7066
Wysypka	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79)	0,01 (-0,01; 0,02)

Zdarzenie nie-pożądane	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
					p = 0,5535	p = 0,3431
Ból pleców	345	4 (1,2%)	172	3 (1,7%)	0,66 (0,15; 2,94) p = 0,5901	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6119
Kaszel	345	0 (0,0%)	172	0 (0,0%)	NS	NS
Ból stawów	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Bóle kończyn	345	0 (0,0%)	172	3 (1,7%)	0,07 (0,00; 1,38) p = 0,0803	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1095
Zapalenie jamy ustnej	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Zawroty głowy	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Duszność	345	1 (0,3%)	172	2 (1,2%)	0,25 (0,02; 2,73) p = 0,2553	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3141
Gorączka	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Bezsenna noc	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Ból brzucha	345	2 (0,6%)	172	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,92) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
Zakażenia górnych dróg oddechowych	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Ból mięśniowo-szkieletowy	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Zwiększona aktywność AST	345	9 (2,6%)	172	3 (1,7%)	1,50 (0,41; 5,45) p = 0,5420	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5113
Ból w miejscu wstrzyknięcia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Depresja	345	2 (0,6%)	172	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,92) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
Nadciśnienie tętnicze	345	7 (2,0%)	172	1 (0,6%)	3,49 (0,43; 28,14) p = 0,2405	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1296
Zwiększona aktywność poziom ALT	345	6 (1,7%)	172	0 (0,0%)	6,50 (0,37; 114,71) p = 0,2013	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0376
Ból kości	345	2 (0,6%)	172	2 (1,2%)	0,50 (0,07; 3,51) p = 0,4845	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5235
Ból	345	1 (0,3%)	172	2 (1,2%)	0,25 (0,02; 2,73) p = 0,2553	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3141
Wzdęcie brzucha	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Refluks żołądkowo-przełykowy	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Ból w nadbrzu-	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63)	0,00 (-0,01; 0,01)

Zdarzenie nie-pożądane	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
szu					p = 0,8036	p = 0,5913
Złe samopoczucie	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978
Ból szyi	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Ból w klatce piersiowej	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Odwodnienie	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Płyn w jamie opłucnej	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Hiperkalcemia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Migrena	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Hiponatremia	345	2 (0,6%)	172	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,92) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
Zapalenie tkanki łącznej	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Próchnica zębów	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Gorączka neutropeniczna	345	3 (0,9%)	172	2 (1,2%)	0,75 (0,13; 4,43) p = 0,7490	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7596
Hiperglikemia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zatorowość płucna	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978
Zapalenie płuc	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Migotanie przedsionków	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Zakrzepica żył głębokich	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zator urządzenia medycznego	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Róża	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Progresja choroby	345	0 (0,0%)	172	0 (0,0%)	NS	NS
Niewydolność wątroby	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Próba samobójcza	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431

Zdarzenie nie-pożądane	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Infekcja wirusowa	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Dysplazja odbytu i narządów płciowych	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Bakteriemia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
wzrost masy guza piersi	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zespół ogona końskiego	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Kamica żółciowa	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zespół rozsia- nego wykrze- piania we- wnątrzniczy- niowego	345	0 (0,0%)	172	0 (0,0%)	NS	NS
Polekowe uszkodzenie wątroby	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Wydłużenie odstępu QT	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Rak endometrium	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Pogorszenie ogólnej sprawności fizycznej	345	0 (0,0%)	172	0 (0,0%)	NS	NS
Granulocytopenia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zaburzenia czynności wątroby	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Obturacyjna przepuklina rozworu przełykowego	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Hiperkaliemia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Niedrożność jelit	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Nieprawidłowy wynik testów czynności wątroby	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Infekcje dolnych dróg oddechowych	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913

Zdarzenie nie-pożądane	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
wych						
Neutrofilia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Ból opłucnowy	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zaburzenia psychiatryczne	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Uspokojenie polekowe	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Syringomielia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zwiększone stężenie tropiny	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Owrzodzenie nowotworowe	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Infekcja rany	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu ciężkości obserwowano rzadko – ich częstość nie przekroczyła 3% w żadnej z analizowanych grup. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia opisywanych zdarzeń, zarówno w analizie wstępnej, jak również w analizie końcowej. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi przedstawionymi w ramach analizy końcowej były zakażenia (2,0% vs 2,9%) oraz zmęczenie (2,3% vs 1,2%).

1.6. Porównanie pośrednie

1.6.1. Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

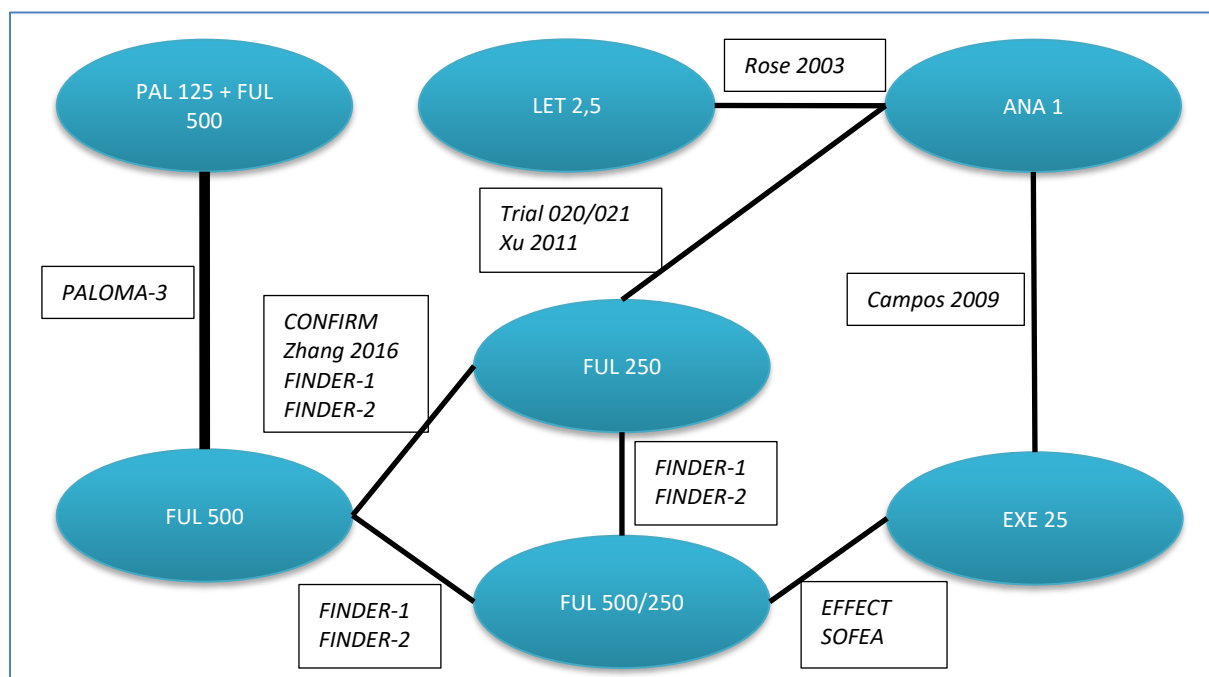
W porównaniu pośrednim uwzględniono 12 prób klinicznych z randomizacją obejmujących ocenę *head-to-head* następujących interwencji (w nawiasach podano publikacje źródłowe):

- *PALOMA-3* (Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016) – **palbocyklib 125 mg** w skojarzeniu z **fulwestrantem 500 mg** względem **fulwestrantu 500 mg** w monoterapii;
- *CONFIRM* (Di Leo 2010, Di Leo 2014) – porównanie dwóch różnych dawek fulwestrantu w monoterapii: **fulwestrant 500 mg** względem **fulwestrantu 250 mg**;
- *FINDER 1* (Ohno 2010) – porównanie trzech różnych schematów podawania fulwestrantu: w dawce ówczesznie zarejestrowanej (**fulwestrant 250 mg**), w dawce 250 mg poprzedzonej dawką nasycającą 500 mg (**fulwestrant 500 / 250 mg**) oraz w dawce „wysokiej” (**fulwestrant 500 mg**) – zalecanej w wytycznych klinicznych;
- *FINDER 2* (Pritchard 2010) – porównanie trzech różnych schematów podawania fulwestrantu: w dawce ówczesznie zarejestrowanej (**fulwestrant 250 mg**), w dawce 250 mg poprzedzonej dawką nasycającą 500 mg (**fulwestrant 500 / 250 mg**) oraz w dawce „wysokiej” (**fulwestrant 500 mg**) – zalecanej w wytycznych klinicznych;
- *Zhang 2016* – porównanie dwóch różnych dawek fulwestrantu w monoterapii: **fulwestrant 500 mg** względem **fulwestrantu 250 mg**;
- *Trial 0020* (Howell 2002, Robertson 2003, Howell 2005) – **fulwestrant 250 mg** względem **anastrozolu 1 mg**;
- *Trial 0021* (Osborne 2002, Robertson 2003, Howell 2005) – **fulwestrant 250 mg** względem **anastrozolu 1 mg**;
- *Xu 2011* – **fulwestrant 250 mg** względem **anastrozolu 1 mg**;
- *EFFECT* (Chia 2008) – fulwestrant w dawce 250 mg poprzedzonej dawką nasycającą 500 mg (**fulwestrant 500 / 250 mg**) względem **eksemestanu 25 mg**;
- *SoFEA* (Johnston 2013) – fulwestrant w dawce 250 mg poprzedzonej dawką nasycającą 500 mg (**fulwestrant 500 / 250 mg**) względem **eksemestanu 25 mg**;
- *Rose 2003* – **anastrozol 1 mg** względem **letrozolu 2,5 mg**;
- *Campos 2009* – **anastrozol 1 mg** względem **eksemestanu 25 mg**.

Dodatkowo w jednym z przeprowadzonych wariantów analizy wrażliwości, wykorzystano dane dotyczące PFS, ORR oraz CBR pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego dla palbocyklibu (*ChPL Ibrance 2017*, odcięcie danych 23 października 2015 r.).

Rycina poniżej przedstawia schemat zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w analizie porównania pośredniego.

Wykres 5. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim.



Wszystkie badania uwzględnione w porównaniu pośrednim stanowiły próby wielośrodkowe, w większości międzynarodowe. Trzy badania (*FINDER 1*, *Zhang 2016* i *Xu 2011*) przeprowadzono w pojedynczych krajach azjatyckich.

Badania *Trial 0020* i *Trial 0021* są próbami „bliźniaczymi”, których protokoły zakładały przeprowadzenie łącznej (*pooled*) analizy statystycznej wyników. W analizie własnej korzystano z publikacji opisujących wymienione badania odrębnie (*Howell 2002 - Trial 0020*, *Osborne 2002 - Trial 0021*), jak i podających wyniki analizy łącznej (*Robertson 2003*, *Howell 2005*). W przypadku odnoszenia się w analizie własnej do badań *Trial 0020* i *Trial 0021* traktowanych łącznie stosowano oznaczenie *Trial 0020/0021*. Podobnie badaniami o bardzo zbliżonej metodyce, porównujących te same interwencje, są pary prób *FINDER 1* i *FINDER 2* (pierwsze przeprowadzone w populacji japońskiej, a drugie – „zachodniej”) oraz *CONFIRM* i *Zhang 2016* (mniejsze badanie *Zhang 2016* przeprowadzono w celu potwierdzenia w chińskiej populacji wyników uzyskanych uprzednio w dużym, międzynarodowym badaniu *CONFIRM*).

Większość publikacji zawierała informacje dotyczące źródła finansowania badania (z wyjątkiem badań *EFFECT* i *Rose 2003*). Osiem badań zostało sfinansowanych przez firmę *AstraZeneca*, dwa – przez *Pfizer*; badanie *SoFEA* było współfinansowane przez fundację *Cancer Research UK*.

Badania w większości (10 na 12) zostały zaprojektowane w celu analizy typu wyższości (*superiority*) jednej z badanych interwencji nad innymi, uwzględnionymi jako grupy kontrolne. W dwóch przypadkach (*Trial 0020* i *Trial 0021*) poza hipotezą wyższości zbadano także hipotezę *non-inferiority* (retrospektywnie). W badaniach *FINDER 1* i *FINDER 2* hipotezy nie były formułowane – badania te miały na celu wskazanie optymalnego schematu dawkowania fulwestrantu spośród trzech porównywanych, a wnioskowanie statystyczne oparto o statystykę opisową (przedziały ufności). Ponadto nie w każdym badaniu hipoteza wyższości została poddana formalnym testom statystycznym – w badaniach *Zhang 2016* i *Campos 2009* wnioskowanie również oparto o statystyki opisowe, z uwagi na deklarowany brak mocy statystycznej wykrycia różnic w skuteczności pomiędzy interwencjami. W badaniu *Xu 2011* testowano hipotezę *superiority*, ale w publikacji nie podano informacji umożliwiających stwierdzenie, czy moc badania była wystarczająca do statystycznej oceny różnic.

Pierwszorzędowym (głównym; związanym z głównym celem badania) punktem końcowym w badaniach włączonych do porównania pośredniego najczęściej był czas do progresji choroby (TTP; badania: *Trial 0020*, *Trial 0021*, *Xu 2011*, *EFFECT*, *Rose 2003*) lub przeżycie bez progresji choroby (PFS; badania: *PALOMA-3*, *CONFIRM*, *Zhang 2016*, *SoFEA*); rzadziej – odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR; badania *FINDER 1*, *FINDER 2*), a w jednym badaniu – odpowiedź na leczenie w ocenie przerzutów trzewnych (*Campos 2009*). Szczegółowe informacje o punktach końcowych włączonych do porównania pośredniego i ich definicjach w poszczególnych badaniach podano w odrębnym rozdziale (rozd. 1.6.4.).

Okres obserwacji w badaniach na ogół nie był ograniczany do zdefiniowanego okresu czasu – w zależności od celów badania (zwłaszcza oceny lub braku oceny całkowitego przeżycia) obserwacja mogła być prowadzona do wystąpienia określonego zdarzenia chorobowego (progresji lub zgonu), albo wystąpienia ocenianych zdarzeń u określonej proporcji pacjentek. Wartość mediany okresu obserwacji podano w publikacjach z czterech badań: *PALOMA-3* (5,6 miesięcy w momencie odcięcia danych do analizy wstępnej i 8,9 mies. – do analizy końcowej), *Trial 0020* i *Trial 0021* (14,4 mies. – odrębna analiza wyników *Trial 0020*; 16,8 mies. - odrębna analiza wyników *Trial 0021*; 15,1 mies. i 27,0 mies. – analizy łączne) i *SoFEA* (37,9 mies.). W badaniu *CONFIRM* analizę pierwotną (ocena wyniku I-rzędowego – PFS) przeprowadzono po zgonie > 50% pacjentek, a końcową analizę OS – po zgonie > 75% chorych. W badaniu *Zhang 2016* obserwację w badaniu prowadzono do wystąpienia ≥ 150 zdarzeń PFS (progresji lub zgonów) i ukończenia wstępnej oceny odpowiedzi wg RECIST u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji. W badaniu *Xu 2011* moment odcięcia danych do analizy wyznaczało wystąpienie progresji lub zgonu u co najmniej 50% pacjentek. W badaniach *FINDER 1*, *FINDER 2* obserwacja trwała przez co najmniej 24 tygodnie, w badaniu *Campos 2009* – przez co najmniej 180

dni, a w badaniu *EFFECT* – do zgonu. W badaniu *Rose 2003* obserwacja w pierwszej fazie badania została zaplanowana na 12 mies., a kolejne 18 mies. obserwacji przeprowadzono w fazie wydłużonej (łącznie 30 mies.).

Liczebność prób, biorąc pod uwagę wyłącznie ramiona badań włączone do metaanalizy sieciowej, wynosiła od 736 osób w badaniu *CONFIRM* do 130 w badaniu *CAMPOS*, przy czym w większości prób (*CONFIRM*, *Rose 2003*, *EFFECT*, *PALOMA-3*, *SoFEA*, *Trial 0020*, *Trial 0021*) uwzględniono co najmniej 400 chorych.

Skuteczność analizowano na ogół w populacjach pacjentek poddanych randomizacji (ITT) lub zbliżonych (mITT), natomiast definicje populacji przyjmowane w ocenie bezpieczeństwa były zróżnicowane pomiędzy badaniami (PP, ITT lub mITT).

Zestawienie kluczowych charakterystyk metodyki badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/punkcja Jadad	Okres obserwacji ¹	Moc statystyczna	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>PALOMA-3</i> (Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016)	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	mediana: 5,6 mies. (a. wstępna); 8,9 mies. (a. końcowa)	tak	PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500: 347 vs 174	ITT, bezpieczeństwo	144 (międzynarodowe)	Pfizer
<i>CONFIRM</i> (Di Leo 2010, Di Leo 2014)	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	≥ 24 tyg.	tak	FUL 500 vs FUL 250: 362 vs 374	ITT (skuteczność), PP (bezpieczeństwo)	128 (międzynarodowe)	AstraZeneca
<i>FINDER 1</i> (Ohno 2010)	brak ²	IIA/3 (R1;B1;W1)	≥ 24 tyg.	tak	FUL 250 vs FUL 500/250 vs FUL 500: 45 vs 51 vs 47	ITT (skuteczność), PP (bezpieczeństwo)	40 (Japonia)	AstraZeneca
<i>FINDER 2</i> (Pritchard 2010)	brak ²	IIA/3 (R1;B1;W1)	≥ 24 tyg.	tak	FUL 250 vs FUL 500/250 vs FUL 500: 47 vs 51 vs 46	ITT (skuteczność), PP (bezpieczeństwo)	34 (międzynarodowe)	AstraZeneca
<i>Zhang 2016</i>	superiority ³	IIA/5 (R2;B2;W1)	≥ 24 tyg.	nie	FUL 500 vs FUL 250: 111 vs 110	ITT (skuteczność), PP (bezpieczeństwo)	23 (Chiny)	AstraZeneca
<i>Trial 0020</i> (Howell 2002, Robertson 2003, Howell 2005)	superiority, retrospektywnie noninferiority	IIA/1 (R1;B0;W0)	mediana 14,4 mies. (w analizie łącznej - 15,1 i 27,0 mies.)	tak	FUL 250 vs ANA 1: 222 vs 229	ITT (skuteczność), mITT (bezpieczeństwo)	83 (międzynarodowe)	AstraZeneca
<i>Trial 0021</i> (Osborne 2002, Robertson 2002)	superiority, retrospektywnie noninferiority	IIA/2 (R0;B2;W0)	mediana 16,8 mies. (w analizie łącznej -	tak	FUL 250 vs ANA 1: 206 vs 194	ITT (skuteczność), mITT (bezpieczeń-	wieloośrodkowe (Ameryka Płn.)	AstraZeneca

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji ¹	Moc statystyczna	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>tson 2003, Howell 2005)</i>			15,1 i 27,0 mies.)			stwo)		
<i>Xu 2011</i>	<i>superiority</i>	IIA/4 (R1;B2;W1)	≥ 24 tyg.	nie	FUL 250 vs ANA 1: 121 vs 113	ITT (skuteczność i bezpieczeństwo)	19 (Chiny)	<i>AstraZeneca</i>
<i>EFECT (Chia 2008)</i>	<i>superiority</i> ⁴	IIA/4 (R1;B2;W1)	≥ 24 tyg. ⁵	tak	FUL 500/250 vs EXE 25: 351 vs 342	ITT (skuteczność), mITT (bezpieczeństwo)	138 (międzynarodowe)	bd.
<i>SoFEA (Johnston 2013)</i>	<i>superiority</i> ⁶	IIA/3 (R2;B0;W1)	mediana 37,9 mies.	tak	FUL 500/250 vs EXE 25: 231 vs 249	ITT (skuteczność), mITT (bezpieczeństwo)	86 (międzynarodowe)	<i>Cancer Research UK i AstraZeneca</i>
<i>Rose 2003</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	max 30 mies. ⁷	tak	LET 2,5 vs ANA 1: 356 vs 357	ITT (skuteczność), mITT (bezpieczeństwo)	112 (międzynarodowe)	bd.
<i>Campos 2009</i>	<i>superiority</i> ⁸	IIA/3 (R2;B0;W1)	≥ 180 dni	nie	EXE 25 vs ANA 1: 65 vs 65	mITT ⁹ (skuteczność, bezpieczeństwo), EE ¹⁰ (skuteczność)	39 (międzynarodowe)	<i>Pfizer</i>

¹ jeżeli nie podano średniej, mediany ani minimalnego okresu obserwacji w tabeli podawano okres minimalny wynikający z definicji ocenianych punktów końcowych (np. minimalnego czasu utrzymywania się StD w przyjętej definicji CBR);

² celem badania był wybór optymalnego schematu dawkowania fulwestrantu, wnioskowanie na podst. przedziałów ufności;

³ brak formalnego testu hipotez, ale zakładano przewagę FUL 500 nad FUL 250 (celem badania było uzyskanie wyniku PFS zbliżonego do uzyskanego w badaniu CONFIRM, tj. HR FUL 500 vs FUL 250 < 1);

⁴ FUL 500/250 vs EXE 25 (ocena czasu do wystąpienia progresji);

⁵ chore obserwowane do zgonu;

⁶ założono na podstawie dostępnych danych;

⁷ badanie zaplanowano w 2 etapach: główna faza przez pierwsze 12 miesięcy i w przypadku wykazania korzyści w populacji ogólnej w 12. miesiącu → faza wydłużona: dodatkowe 18 miesięcy;

⁸ ostatecznie odstąpiono od formalnego testu hipotezy ze względu na włączenie mniejszej liczby pacjentek, niż zaplanowano (brak mocy statystycznej);

⁹ skuteczność: wszystkie pacjentki poddane randomizacji, które otrzymały ≥1 dawkę leku i dla których dostępne były dane z oceny skuteczności; bezpieczeństwo - wszystkie pacjentki poddane randomizacji, które otrzymały ≥1 dawkę leku;

¹⁰ populacja, z której wykluczano pacjentki, które (1) zostały wycofane z badania przed oceną odpowiedzi na leczenie (w ciągu pierwszych 8 tyg. terapii z jakiegokolwiek przyczyny, w tym wczesne PD, lub po 8. tygodniu z przyczyn innych niż PD ale przed możliwością potwierdzenia odpowiedzi na leczenie) lub (2) w przypadku których doszło do znacznego naruszenia zasad protokołu (jak zastosowanie niedozwolonych leków lub generalne, uporczywe niestosowanie się do zaleceń);

ITT – wszystkie pacjentki poddane randomizacji; PP – *per-protocol* (analiza w grupach zgodnych z otrzymanym leczeniem); EE – pacjentki, u których możliwa była ocena skuteczności (*efficacy-evaluable*); mITT – populacja zbliżona do ITT (z modyfikacjami).

W tabeli poniżej zebrano podstawowe informacje dotyczące kompletności analiz (stopień utraty chorych – wykluczenie z analizy skuteczności lub bezpieczeństwa) oraz przyczyn wycofywania leczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Przedstawione dane wskazują na wysoki stopień kompletności danych w każdym z włączonych badań – analizy skuteczności i bezpieczeństwa obejmowały co najmniej 98% chorych poddanych randomizacji. Do wycofania leczenia (ukończenia leczenia w badaniu) dochodziło najczęściej w wyniku progresji choroby.

Tabela 27. Kompletność danych i główne przyczyny przerywania leczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Grupa	Analiza skuteczności (ITT)	Analiza bezpieczeństwa (PP)	Wycofanie leczenia			Kontynuacja terapii ^A
				ogółem	z powodu PD	z powodu AEs	
PALOMA-3	PAL 125 + FUL 500	347	345 (99,4%)	154 (44,6%)	126 (81,8%)	14 (9,1%)	bd.
	FUL 500	174	172 (98,9%)	121 (70,3%)	107 (88,4%)	3 (2,5%)	bd.
CONFIRM ¹	FUL 500	362	361 (99,7%)	1. odcięcie: 320 (88,4%)/ 2. odcięcie: 349 (96,4%)	258 (71,3%)/ bd.	8 (2,2%)/ bd.	41 (11,3%)/ 13 (3,6%)
	FUL 250	374	374 (100%)	1. odcięcie: 343 (91,7%)/ 2. odcięcie: 366 (97,9%)	278 (74,3%)/ bd.	6 (1,6%)/ bd.	31 (8,3%)/ 8 (2,1%)
FINDER 1	FUL 250	45	45 (100%)	bd.	bd.	bd.	bd.
	FUL 500/250	51	51 (100%)	bd.	bd.	bd.	bd.
	FUL 500	47	46 (97,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.
FINDER2	FUL 250	47	47 (100%)	36 (76,6%)	31 (66,0%)	2 (4,3%)	11 (23,4%)
	FUL 500/250	51	50 (98,0%)	34 (66,7%)	25 (49,0%)	2 (3,9%)	16 (31,4%)
	FUL 500	46	46 (100%)	32 (69,6%)	27 (58,7%)	0	14 (30,4%)
Zhang 2016	FUL 500	111	109 (98,2%)	82 (73,9%)	bd.	0	27 (24,3%)
	FUL 250	110	110 (100%)	87 (79,1%)	bd.	4 (3,6%)	23 (20,9%)
Trial 0020	FUL 250	222	219 (98,6%)	188 (84,7%) ²	178 (80,2%) ²	2 (0,9%) ²	bd.
	ANA 1	229	230 (100,4%)	196 (85,6%) ²	187 (81,7%) ²	4 (1,7%) ²	bd.
Trial 0021	FUL 250	206 (100%)	204 (99,0%)	bd. ³	164 (79,6%) ³	bd. ³	bd.
	ANA 1	194 (100%)	193 (99,5%)	bd. ³	163 (84,0%) ³	bd. ³	bd.
Xu 2011	FUL 250	121 (100%)	121 (100%)	93 (76,9%)	80 (66,1%)	2 (1,7%)	28 (23,1%)
	ANA 1	113 (100%)	113 (100%)	73 (64,6%)	61 (54,0%)	4 (3,5%)	40 (35,4%)
EFFECT	FUL 500/250	351	351 (100%)	314 (89,5%)	bd.	bd.	37 (10,5%)
	EXE 25	342	340 (99%)	312 (91,2%)	bd.	bd.	28 (8,2%)
SoFEA	FUL 500/250	231	230 (99,6%)	222 (96,1%)	207 (89,6%)	8 (3,5%)	8 (3,5%)
	EXE 25	249	247 (99,2%)	237 (95,2%)	213 (85,5%)	9 (3,6%)	10 (4,0%)
Rose 2003	LET 2,5	356 (353 PP)	356 (100%)	316 (88,7%)	274 (77,0%)	10 (2,8%)	37 (10,4%)
	ANA 1	357 (352 PP)	356 (99,7%)	323 (90,5%)	275 (77,0%)	7 (2,0%)	30 (8,4%)
Campos 2009	EXE 25	64 (98,5%) ⁴	64 (98,5%)	11 (16,9%)	8 (12,3%)	bd.	bd.

Badanie	Grupa	Analiza skuteczności (ITT)	Analiza bezpieczeństwa (PP)	Wycofanie leczenia			Kontynuacja terapii [^]
				ogółem	z powodu PD	z powodu AEs	
	ANA 1	64 (98,5%) ⁴	64 (98,5%)	10 (15,4%)	7 (10,8%)	bd.	bd.

[^] w momencie odcięcia danych dla głównej/końcowej analizy;

¹ w badaniu przedstawiono wyniki dla dwóch dat odcięcia danych: pierwsze odcięcie danych dotyczyło analizy głównego punktu końcowego PFS, drugie odcięcie danych – dla analizy przeżycia;

² dane o liczbie chorych z niepowodzeniem terapii – spośród tych chorych, u 94,7% vs 95,4% spowodowane było PD, u 1,1% vs 2,0% AEs, u 1,1% vs 0,5% wycofaniem zgody;

³ 94% niepowodzeń w wyniku PD: 164 (79,6%) vs 163 (84,0%); pozostałe przyczyny niepowodzenia leczenia: AEs, złamanie protokołu i wycofanie zgody;

⁴ populacja mITT (w nawiasie podano odsetek z populacji ITT).

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

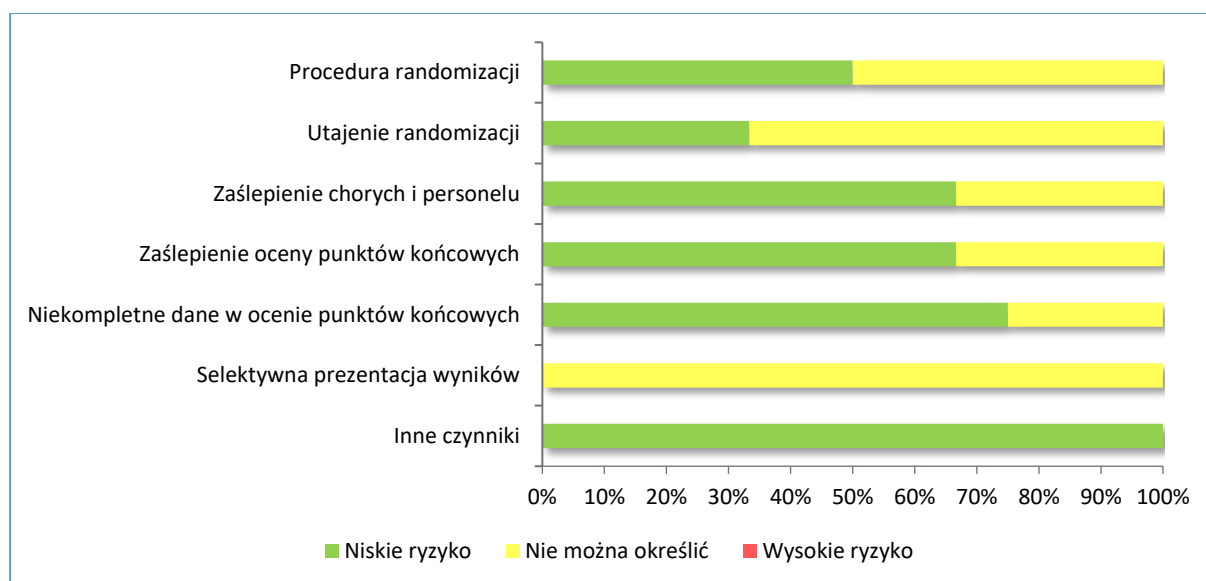
Tabela 28. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

	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-3	centralna, ze stratyfikacją	tak (centralna)	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie	analiza skuteczności – wszystkie randomizowane pacjentki; analiza bezpieczeństwa – 99,2%; żadna z chorych nie została utracona z obserwacji	dostępny protokół; większość punktów zadeklarowanych opisana	nie zidentyfikowano
CONFIRM	komputerowa, blokowa, ze stratyfikacją	tak (komputerowa, prowadzona przez zaślepiiony personel)	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie	analiza skuteczności – wszystkie randomizowane pacjentki; analiza bezpieczeństwa – 99,9%; podano przyczyny wykluczenia	brak dostępu do protokołu badania	nie zidentyfikowano
FINDER 1	brak opisu metody randomizacji	brak opisu metody randomizacji	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie	analiza skuteczności – wszystkie randomizowane pacjentki; analiza bezpieczeństwa – 99,3%; podano przyczyny wykluczenia	brak dostępu do protokołu badania	nie zidentyfikowano
FINDER2	brak opisu metody randomizacji	brak opisu metody randomizacji	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie	analiza skuteczności – wszystkie randomizowane pacjentki; analiza bezpieczeństwa – 99,3%; podano przyczyny wykluczenia	brak dostępu do protokołu badania	nie zidentyfikowano
Zhang 2016	centralna, ze stratyfikacją	tak (centralna)	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie	analiza skuteczności – wszystkie randomizowane pacjentki; analiza bezpieczeństwa – 99,1%; podano przyczyny wykluczenia	brak dostępu do protokołu badania	nie zidentyfikowano
Trial 0020	brak opisu metody randomizacji	brak opisu metody randomizacji	brak zaślepienia	brak zaślepienia	analiza skuteczności – wszystkie randomizowane pacjentki; analiza bezpieczeństwa – 99,6%; nie podano przyczyn wykluczenia	brak dostępu do protokołu badania	nie zidentyfikowano
Trial 0021	brak opisu metody randomizacji	brak opisu metody randomizacji	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie	analiza skuteczności – wszystkie randomizowane pacjentki; analiza bezpieczeństwa – 99,3%; nie podano przyczyn wykluczenia	brak dostępu do protokołu badania	nie zidentyfikowano
Xu 2011	brak opisu metody randomizacji	brak opisu metody randomizacji	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie	analiza skuteczności i bezpieczeństwa – wszystkie randomizowane pacjentki; podano przyczyny wykluczenia	brak dostępu do protokołu badania	nie zidentyfikowano
EFFECT	brak opisu metody randomizacji	brak opisu metody randomizacji	podwójne zaślepienie	podwójne zaślepienie	analiza skuteczności – wszystkie randomizowane pacjentki; analiza bezpieczeństwa – 99,7%; nie podano przyczyn wykluczenia	brak dostępu do protokołu badania	nie zidentyfikowano
SoFEA	komputerowa, blokowa, ze stratyfikacją	komputerowa, blokowa, ze stratyfikacją	podwójne zaślepienie dotyczyło interwencji nie ocenianej w analizie	podwójne zaślepienie dotyczyło interwencji nie ocenianej w analizie	analiza skuteczności – wszystkie randomizowane pacjentki; analiza bezpieczeństwa – 99,4%; podano przyczyny wykluczenia	brak dostępu do protokołu badania	nie zidentyfikowano

	Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Utajenie 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>)
Rose 2003	brak opisu metody randomizacji, stratyfikacja: ośrodek	brak opisu umożliwiającego ocenę utajenia randomizacji	brak zaślepienia	brak zaślepienia	analiza skuteczności – wszystkie randomizowane pacjentki; analiza bezpieczeństwa – 99,9%; podano przyczyny wykluczenia	brak dostępu do protokołu badania	nie zidentyfikowano
Campos 2009	ze stratyfikacją	brak opisu umożliwiającego ocenę utajenia randomizacji	brak zaślepienia	brak zaślepienia	analiza skuteczności dla wyników włączonych do metaanalizy sieciowej – 98,5%; analiza bezpieczeństwa – 98,5%; podano przyczyny wykluczenia	brak dostępu do protokołu badania	nie zidentyfikowano

Ogółem włączone badania charakteryzowały się niskim lub umiarkowanym ryzykiem błędów systematycznych. W 8 badaniach opis randomizacji nie był wystarczająco precyzyjny do oceny poprawności randomizacji i/lub stwierdzenia, czy randomizacja była odpowiednio utajona. Większość badań była podwójnie zaślepią, a w przypadku pozostałych brak zaślepienia nie był związany z wysokim ryzykiem błędu (w odniesieniu do oceny punktów końcowych uwzględnionych w niniejszej analizie sieciowej). Stopień utraty pacjentów z obserwacji był bardzo niski (<3%). Możliwość oceny selektywnej prezentacji wyników była ograniczona z uwagi na brak dostępu do protokołów badania.

Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego.



1.6.2. Porównanie populacji badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

1.6.2.1. Opis kryteriów selekcji

Do opisywanych badań włączano chore na **zaawansowanego raka piersi (ABC, z ang. *advanced breast cancer*)** – miejscowo zaawansowanego (LABC, z ang. *locally advanced breast cancer*) lub przerzutowego (MBC, z ang. *metastatic breast cancer*), po wcześniejszej hormonoterapii. Populacja badania *Campos 2009* była ograniczona do MBC z przerzutami do narządów trzewnych.

Populacje wszystkich rozpatrywanych badań obejmowały pacjentki **po menopauzie**. Do badania *PALOMA-3* kwalifikowano również chore **przed- lub okołomenopauzalne**, przy czym w tej grupie pacjentek wymagano dodatkowo prowadzenia terapii hamującej czynność jajników (goserelina, stosowana od co najmniej 4 tygodni przed randomizacją).

Obecność ekspresji receptorów hormonalnych (ER+ albo ER+ i/lub PgR+) stanowiła kryterium włączenia we wszystkich badaniach, z wyjątkiem próby *Rose 2003*, która obejmowała także chore na

raka o nieznanym statusie obu receptorów – ER i PgR oraz badań *Trial 0020* i *Trial 0021*, do których kwalifikowano także pacjentki, u których stwierdzono wrażliwość na hormonoterapię (wcześniejszą), bez względu na stan ekspresji receptorów. Do pięciu badań (*CONFIRM*, *FINDER 1*, *FINDER 2*, *Zhang 2016*, *Xu 2011*) kwalifikowano wyłącznie chore z **ekspresją receptora estrogenowego (ER+)**.

Do badania *PALOMA-3* kwalifikowano wyłącznie chore na raka **nie wykazującego nadekspresji receptora HER2 (HER2-)**, natomiast w pozostałych badaniach populacja badań nie była selekcjonowana pod kątem tego czynnika rokowniczego. Z dostępnych danych dotyczących wyjściowych charakterystyk włączonych prób można wnioskować, że także próby pozostałych badań złożone były w przewadze z chorych na raka HER2-ujemnego.

Do wszystkich badań włączano chore w progresji lub wznowie raka piersi, **po wcześniejszej hormonoterapii**, która mogła być stosowana jako leczenie adjuwantowe (uzupełniające) lub jako pierwsza linia hormonoterapii choroby zaawansowanej. W przypadku pacjentek, poddanych ostatniej hormonoterapii w ramach leczenia uzupełniającego, wymagano aby do progresji lub wznowy raka piersi doszło: w 6 badaniach (*PALOMA-3*, *CONFIRM*, *FINDER 1*, *FINDER 2*, *Zhang 2016*) – w trakcie prowadzenia uzupełniającej HTH lub w okresie roku od jej zakończenia; w pozostałych badaniach – w trakcie adjuwantowej HTH lub w okresie 6 mies. (*EFFECT*) od jej zakończenia; w trakcie adjuwantowej HTH, która musiała być prowadzona przez co najmniej rok (*SoFEA*) lub przez co najmniej 6 miesięcy (*Rose 2003*); w trakcie lub po adjuwantowej HTH, bez określenia czasu jej trwania (*Campos 2009*); w trakcie adjuwantowej HTH, bez określenia czasu jej trwania (*Trial 0020/0021*) albo po adjuwantowej HTH, bez określenia momentu nawrotu (*Xu 2011*). W odniesieniu do chorych, które były uprzednio poddawane hormonoterapii choroby zaawansowanej, do badań włączano pacjentki, u których doszło do progresji raka piersi: w trakcie HTH 1. linii (*PALOMA-3*, *Trial 0020/0021*, *Xu 2011*, *EFFECT*, *Rose 2003*) lub do miesiąca (*PALOMA-3*) lub 6 mies. (*SoFEA*) od jej zakończenia; w trakcie HTH choroby zaawansowanej 1. linii, o ile do wznowy po wcześniejszej HTH uzupełniającej doszło po > 1 roku albo chorobę zaawansowaną rozpoznano *de novo* (*CONFIRM*, *FINDER 1*, *FINDER 2*, *Zhang 2016*) lub w trakcie HTH choroby zaawansowanej 1. linii prowadzonej przez co najmniej 8 tyg. (*Campos 2009*).

Wymagania dotyczące **leków stosowanych we wcześniejszej hormonoterapii** były zróżnicowane i obejmowały konieczność: wcześniejszego leczenia tamoksyfenem w ramach adjuwantowej HTH przez chore przed lub w trakcie menopauzy, włączanych do badania z uwagi na progresję po roku od tej terapii (*PALOMA-3*); wcześniejszego leczenia inhibitorami aromatazy przez kobiety po menopauzie (*PALOMA-3*); wcześniejszego leczenia antyestrogenowego lub inhibitorami aromatazy przez kobiety włączane w progresji na hormonoterapii choroby zaawansowanej (*CONFIRM*); wcześniejszego

leczenia antyestrogenowego – w adjuwancie lub chorobie zaawansowanej (*Xu 2011, Campos 2009*); wcześniejszego leczenia niesteroidowymi inhibitorami aromatazy – w adjuwancie lub chorobie zaawansowanej (*EFFECT, SoFEA*); wznowy lub progresji po HTH z udziałem tamoksyfenu, toramifenu lub inhibitora aromatazy – w ramach HTH uzupełniającej lub choroby zaawansowanej (*Zhang 2016*) oraz oporności na tamoksyfen (*Rose 2003, Campos 2009*). Do badania *PALOMA-3* nie włączano pacjentek leczonych uprzednio fulwestrantem lub ewerolimusem; do badań *Trial 0020 i Trial 0021* – leczonych fulwestrantem lub inhibitorami aromatazy oraz chorych stosujących analogi LHRH w ciągu trzech poprzedzających miesięcy, a do badania *EFFECT* – leczonych wcześniej fulwestrantem lub eksemestaniem.

W większości włączonych prób dozwolone było przebycie nie więcej niż jednej linii **chemioterapii zaawansowanego raka piersi** (*PALOMA-3, CONFIRM, FINDER 2, Zhang 2016, EFFECT, SoFEA, Rose 2003, Campos 2009*), z wyjątkiem badań *Trial 0020/0021* i *Xu 2011*, do których włączano także pacjentki po 2 liniach CTH choroby zaawansowanej. W publikacji z badania *FINDER 1* nie podano informacji o kryteriach włączenia odnoszących się do wcześniejszego leczenia cytotoksycznego.

Do badań włączano chore w dobrym **ogólnym stanie zdrowia** (ECOG/WHO 0-2). Kryterium stanu zdrowia nie zostało podane w publikacjach z badań *CONFIRM, FINDER 1* i *FINDER 2*, niemniej wyjściowa charakterystyka prób *FINDER 1* i *FINDER 2* wskazuje, że próba objęła pacjentki w stanie 0-2, jedynie w badaniu *CONFIRM* wyjściowy ogólny stan zdrowia włączonych pacjentek jest nieznan.

Populacja badań obejmowała pacjentki z chorobą **możliwą do oceny** (ognisko pierwotne lub przerzuty), w tym wyłącznie z chorobą mierzalną (*FINDER 1, FINDER 2, Campos 2009*) lub także chorobą niemierzalną, ale możliwą do oceny (*PALOMA-3, CONFIRM, Zhang 2016, Trial 0020/0021, EFFECT, Rose 2003*). W kryteriach włączenia do *Xu 2011* i *SoFEA* brak odniesienia do omawianego czynnika; z charakterystyk wymienionych prób wynika, że w większości składały się one z pacjentek z chorobą mierzalną.

Kluczowe kryteria wykluczenia obejmowały m.in. przerzuty do mózgu i/lub opon mózgowo-rdzeniowych (*PALOMA-3, CONFIRM, EFFECT, Rose 2003, Trial 0020/0021*) oraz przerzuty do narządów trzewnych (ogółem lub do określonych narządów trzewnych – wątroby lub płuc), określane jako „objawowe”, „zagrożające życiu”, „masywne”, „rozległe”, obejmujące określoną objętość narządu (>50%) lub „szybka progresja w obrębie narządów trzewnych” (co najmniej jedno z wymienionych kryteriów w każdym z badań). Na ogół z udziału w badaniach dyskwalifikowała również obecność innego nowotworu złośliwego lub innych poważnych stanów współistniejących i/lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

Szczegółowo kryteria selekcji chorych do poszczególnych prób klinicznych zestawiono w tabeli (Tabela 29).

Tabela 29. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Charakterystyka nowotworu piersi		Wymagania odnośnie wcześniejszego leczenia		Status menopauzalny	Pozostałe kryteria	
	Włączenie	Wykluczanie	Włączenie	Wykluczanie	Włączenie	Włączenie	Wykluczanie
PALOMA-3	<ul style="list-style-type: none"> • LABC lub MBC • HER2- • ER+ i/lub PgR+ • choroba mierzalna wg RECIST lub obecność zmian w kościach (lityczne lub blastyczne) 	<ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowane przerzuty do mózgu • objawowe przerzuty trzewne z ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu powikłań 	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety po menopauzie[^]: PD po HTH Als: <ul style="list-style-type: none"> – w trakcie lub ≤1 mies. po terapii w ABC – ≤12 mies. od zakończenia lub przerwania terapii adjuwancyjnej • kobiety przed lub w trakcie menopauzy: PD po HTH: <ul style="list-style-type: none"> – w trakcie lub ≤1 mies. po HTH w ABC – ≤12 mies. od zakończenia lub przerwania TAM adjuwancyjnej • dozwolono 1 linię CTH w ABC • nie wymagano, by kwalifikująca terapia HTH była ostatnim stos. schematem leczenia przed randomizacją, ale wymagano by PD wyst. w trakcie ostatniego leczenia stos. przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza terapia schematami zawierającymi FUL lub EWE, inhibitory CDK lub inhibitory ścieżki PI3K/mTOR 	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety przed i po menopauzie • kobiety po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> – obustronna ooforektomia – wiek ≥60 lat – wiek <60 lat → brak miesiączki ≥12 mies., przy braku przyczyn patologicznych i stężenie estradiolu i FSH w zakresie pomenopauzalnym 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • WHO: 0-2 • odpowiednia czynność narządów wewnętrznych 	-
CONFIRM	<ul style="list-style-type: none"> • LABC lub MBC • ER+ • choroba mierzalna (<i>measurable</i>) lub możliwa do oceny (<i>evaluable</i>) wg RECIST 	<ul style="list-style-type: none"> • rozległe zajęcie wątroby lub płuc • wcześniejsze lub obecne przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych 	<ul style="list-style-type: none"> 1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • wznowa w trakcie lub ≤1 r. od zakończenia adjuwancyjnej HTH • wcześniejsza HTH antyestrogenowa lub Als, jako leczenie 1. linii (jeżeli wznowa wystąpiła po >1 r. od ukończenia adjuwancyjnej HTH lub rozpoznano ABC <i>de novo</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • >1 linia CTH lub HTH ABC 	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety po menopauzie 	-	-
FINDER 1	<ul style="list-style-type: none"> • LABC lub MBC • ER+ • choroba mierzalna (<i>measurable</i>) wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 	-	<ul style="list-style-type: none"> 1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • wznowa w trakcie lub ≤1 r. od zakończenia adjuwancyjnej HTH • progresja w trakcie HTH rozpoczętej po >1 roku od poprzedniej adjuwancyjnej HTH • progresja w trakcie HTH ABC rozpoznanego <i>de novo</i> 	-	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety po menopauzie 	-	-
FINDER 2	<ul style="list-style-type: none"> • LABC lub MBC • ER+ • choroba mierzalna (<i>measurable</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • zagrażające życiu przerzuty do narządów trzewnych 	<ul style="list-style-type: none"> 1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • wznowa w trakcie lub ≤1 r. od zakończenia adjuwancyjnej HTH • progresja po HTH rozpoczętej po >1 r. od ukończenia adjuwancyjnej HTH • progresja po HTH 1. linii ABC rozpoznanego <i>de novo</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • >1 przebyta systemowa terapia przeciwnowotworowa (inna niż 1 linia HTH ABC) • rozległa RTH lub systemowe leczenie przeciwnowotworowe w ostatnich 4 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety po menopauzie 	-	<ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych • poważne stany współistniejące

Badanie	Charakterystyka nowotworu piersi		Wymagania odnośnie wcześniejszego leczenia		Status menopauzalny	Pozostałe kryteria	
	Włączenie	Wykluczenie	Włączenie	Wykluczenie	Włączenie	Włączenie	Wykluczenie
Zhang 2016	<ul style="list-style-type: none"> • LABC lub MBC • ER+ • choroba mierzalna (wg RECIST 1.1) lub niemierzalna z litycznymi lub lityczno-sklerotycznymi przerzutami do kości 	<ul style="list-style-type: none"> • zagrażające życiu przerzuty do narządów trzewnych 	<ul style="list-style-type: none"> 1 z poniższych: • wznowa w trakcie ≤1 r. od ukończenia adj HTH¹ • PD w trakcie HTH² rozpoczętej po ≥1 r. od ukończenia adj HTH • PD w trakcie HTH³ 1. linii ABC rozpoznanego <i>de novo</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • >1 przebyta CTH lub HTH ABC • rozległa RTH lub systemowe leczenie przeciwnowotworowe w ostatnich 4 tyg. • terapia z zastosowaniem izotopu strontu-90 w ostatnich 3 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety po menopauzie 	<ul style="list-style-type: none"> • WHO 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwór złośliwy inny niż rak piersi w ciągu ostatnich 3 lat • w wywiadzie skaza krwotoczna lub długotrwałe leczenie przeciwnowotworowe • nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
Trial 0020/0021	<ul style="list-style-type: none"> • LABC lub MBC • nowotwór wrażliwy na hormonoterapię (wcześniejsza wrażliwość na HTH lub ER+ lub PgR+) • ≥1 mierzalny lub ocenialny (niemierzalny) przerzut 	<ul style="list-style-type: none"> • masywne przerzuty trzewne zagrażające życiu lub objawowy rozsiew limfatyczno-płuczny (zdef. jako znaczące zajęcie wątroby) lub rozsiew do mózgu lub opon mózgowych lub objawowy rozsiew limfatyczno-płuczny 	<ul style="list-style-type: none"> • obiektywna PD lub nawrót w czasie adjuwantowej terapii hormonalnej lub 1. linii HTH w ABC • dozwolone 2 wcześniejsze CTH w ABC • spełnienie kryteriów dla otrzymania kolejnej linii terapii hormonalnej • dozwolona terapia bisfosfonianami; przerzuty do kości nie podlegały ocenie odpowiedzi, ale podlegały ocenie PD 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie FUL lub AI w BC • >1 wcześniejsza HTH w ABC • intensywna RTH lub CTH w okresie 4 tyg. przed skryningiem • hormonalna terapia zastępcza estrogenem w okresie 4 tyg. przed randomizacją • leczenie analogami LHRH w okresie 3 mies. przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> – obustronna ooforektomia – wiek ≥60 lat – wiek <45 lat → brak miesiączki ≥12 mies. lub stężenie FSH w zakresie pomenopauzalnym 	<ul style="list-style-type: none"> • oczekiwana długość życia >3 mies. • WHO: 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> • istotne schorzenia kliniczne lub nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych mogące zaburzać ocenę bezpieczeństwa lub interpretację wyników
Xu 2011	<ul style="list-style-type: none"> • LABC lub MBC • ER+ 	<ul style="list-style-type: none"> • masywne przerzuty trzewne zagrażające życiu lub objawowy rozsiew limfatyczno-płuczny 	<ul style="list-style-type: none"> • nawrót po wcześniejszej adjuwantowej terapii antyestrogenowej lub progresja choroby w trakcie pierwszej linii antyestrogenowej terapii w ABC • dozwolone 2 wcześniejsze CTH w ABC 	<ul style="list-style-type: none"> • >1 wcześniejsza HTH w ABC • >2 wcześniejsze CTH w ABC • intensywna RTH lub CTH w okresie 4 tyg. przed skryningiem 	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> – obustronna ooforektomia – wiek ≥60 lat – wiek <60 lat → brak miesiączki ≥12 mies. lub stężenie FSH i estradiolu w osoczu w zakresie pomenopauzalnym 	<ul style="list-style-type: none"> • WHO: 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwór złośliwy inny niż rak piersi lub odpowiednio leczony płaskonabłonkowy lub podstawnokomórkowy rak skóry lub rak szyjki macicy <i>in situ</i> w ciągu ostatnich 3 lat • w wywiadzie skaza krwotoczna • stos. niezarejestrowanego leku lub leku będącego w fazie badań w okresie 4 tyg. przed randomizacją • wartości parametrów laboratoryjnych wskazujące na upośledzenie

Badanie	Charakterystyka nowotworu piersi		Wymagania odnośnie wcześniejszego leczenia		Status menopauzalny	Pozostałe kryteria	
	Włączenie	Wykluczenie	Włączenie	Wykluczenie	Włączenie	Włączenie	Wykluczenie
<i>EFFECT</i>	<ul style="list-style-type: none"> LABC lub MBC, nieoperacyjny ER+ i/lub PgR+ ≥ 1 zmiana mierzalna (<i>measurable</i>) lub ocenialna - niemierzalna (<i>assessable, nonmeasurable</i>)⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> zagrożające życiu przerzuty do narządów trzewnych przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych 	<ul style="list-style-type: none"> nawrót w trakcie adjuwancyjnych NSAIs (lub ≤6 mies. od jego zakończenia) lub PD w trakcie NSAIs w ABC dozwolona 1 linia CTH w ABC 	<ul style="list-style-type: none"> stos. FUL lub EXE intensywna RTH lub CTH w okresie 4 tyg. przed włączeniem 	<ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> obustronna ooforektomia wiek ≥60 lat wiek ≥45 lat → brak miesiączki ≥12 mies. lub stężenie FSH w zakresie pomenopauzalnym 	<ul style="list-style-type: none"> WHO 0-2 oczekiwana długość życia >3 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> czynności wątroby lub nerek istotne schorzenia kliniczne lub nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych w wywiadzie skaza krwotoczna lub konieczność długotrwałej terapii przeciwwątrobowej
<i>SoFEA</i>	<ul style="list-style-type: none"> LABC lub MBC ER+ i/lub PgR+ 	<ul style="list-style-type: none"> szybka PD w obrębie narządów trzewnych 	<ul style="list-style-type: none"> PD lub nawrót w trakcie NSAIs (podawanymi ≥12 mies. w adjuwancji lub ≥6 mies. w 1 linii ABC/MBC) dozwolone wcześniejsze neo i adjuwancyjne TAM i CTH lub 1 linia CTH w MBC po monoterapii NSAIs trwającej ≥6 mies. 	-	<ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie 	<ul style="list-style-type: none"> prawidłowa czynność wątroby, nerek i układu krwionośnego WHO: 0-2 stabilne leczenie bisfosfonianami ≥6 mies. lub stos. z powodu przerzutów do kości z innym ocenialnym (<i>assessable</i>) miejscem wyst. choroby 	<ul style="list-style-type: none"> nowotwór złośliwy inny niż rak piersi lub odpowiednio leczony płaskonabłonkowy lub podstawnokomórkowy rak skóry lub rak szyjki macicy <i>in situ</i> w ciągu ostatnich 5 lat trombocytopenia (zwiększone ryzyko krwawienia podczas IM iniekcji FUL) stos. ogólnoustrojowych kortykosteroidów > 15 dni w ciągu 4 tyg. przed randomizacją
<i>Rose 2003</i>	<ul style="list-style-type: none"> LABC lub MBC ER+ i/lub PgR+ lub nieznanym choroba mierzalna lub ocenialna wg kryteriów <i>UICC</i> 	<ul style="list-style-type: none"> przerzuty do OUN obustronne rozproszone zapalenie naczyń, nowotworowe zajęcie płuc obejmujące >50%, zapalny rak piersi 	<ul style="list-style-type: none"> objektywna progresja w trakcie 1 linii HTH dozwolona 1 wcześniejsza CTH w adjuwancji lub ABC w mniejszym stopniu: kliniczna oporność na leczenie adjuwancyjne TAM stos. ≥ 6 mies., z/bez 	<ul style="list-style-type: none"> >1 wcześniejsza CTH w adjuwancji lub ABC 	<ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat WHO: 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana choroba serca

Badanie	Charakterystyka nowotworu piersi		Wymagania odnośnie wcześniejszego leczenia		Status menopauzalny	Pozostałe kryteria	
	Włączenie	Wykluczenie	Włączenie	Wykluczenie	Włączenie	Włączenie	Wykluczenie
<i>Campos 2009</i>	<ul style="list-style-type: none"> MBC, przerzuty do narządów trzewnych ER+ i/lub PgR+ przerzuty do narządów trzewnych – wątroby i płuc (przed zmianą protokołu: wątroba, płuca/optucna i węzły chłonne głębokie) mieralne zmiany w trzewiach (<i>measurable</i>), zgodnie z RECIST 	<ul style="list-style-type: none"> masywne przerzuty do wątroby lub tylko przerzuty blastyczne do kości 	<ul style="list-style-type: none"> CTH adj, z nawrotem w trakcie terapii lub w ≤12 mies. od jej zakończenia oporność na TAM udokumentowana PD, dopuszczalna jeżeli (1 z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> PD w trakcie antyestrogenowej HTH w MBC trwającej ≥ 8 tyg. wznowa w trakcie lub po adj antyestrogenowej HTH ≤ 1 linia CTH, dozwolona jako ostatnia terapia poprzedzająca, jeżeli przed włączeniem do badania pacjentka była w stanie StD lub PD, terapia została przerwana na ≥ 4 tygodnie i ustąpiły wszystkie ostre AEs związane z CTH (z wyłączeniem łusienicy) 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie BC: <ul style="list-style-type: none"> systemowa HTH, inna niż antyestrogenowa stos. ≥1 leku antyestrogenowego 	<ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> obustronna ooforektomia lub brak miesiączki z dowolnej przyczyny wiek <56 lat i brak miesiączki <5 lat → potwierdzony oznaczeniem stężenia FSH wiek ≥56 lat i brak miesiączki z przyczyn naturalnych ≥1 roku lub w wyniku CTH ≥2 lat lub w wyniku RTH (zakończonej ≥3 mies. przed włączeniem do badania) 	<ul style="list-style-type: none"> ECOG ≤ 2 oczekiwane przeżycie ≥ 3 mies. dozwolone stos. kortykosteroidów lub bisfosfonianów, pod warunkiem rozpoczęcia przed włączeniem do badania 	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na badane leki inny współistniejący nowotwór złośliwy eksperymentalne leczenie selektywnym modulatorem receptora estrogenowego

¹ tamoksyfen, toremifen, inhibitor aromatazy – anastrozol, letrozol lub eksemestan;

² tamoksyfen, toremifen lub inhibitor aromatazy;

³ tamoksyfen, toremifen lub inhibitor aromatazy;

⁴ wstępnie włączano pacjentki z ≥ 1 zmianą mierzalną wg RECIST, ale później zmieniono protokół w celu uwzględnienia pacjentek ze zmianami przerzutowymi do kości (litymi lub mieszanymi);

ABC – zaawansowany rak piersi; adj – terapia adjuwantowa; Als – inhibitory aromatazy; CTH – chemioterapia; EWE – ewerolimus; MBC – przerzutowy rak piersi; LABC – miejscowo zaawansowany rak piersi; neo – terapia neoadjuwantowa; NSAIs – niesteroidowe inhibitory aromatazy; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; HTH – hormonoterapia; RTH – radioterapia; TAM - tamoksyfen

1.6.2.2. Charakterystyka włączonej populacji

Ogółem w badaniach włączono 4864 kobiet chorych na raka piersi, z czego poszczególne interwencje otrzymywały:

PAL 125 + FUL 500	FUL 500	FUL 500/250	FUL 250	ANA 1	EXE 25	LET 2,5	łącznie:
N = 347	N = 740	N = 684	N = 1125	N = 957	N = 655	N = 356	N = 4864

Przeciętny **wiek** pacjentek włączonych do poszczególnych badań był zbliżony, przy medianach wieku w poszczególnych ramionach badań kształtujących się w zakresie od 55 (w 2 ramionach badania *Zhang 2016*) do 69 (w jednym ramieniu badania *FINDER 2*) lat. Zdecydowaną większość (>80% próby *PALOMA-3*) lub całość (pozostałe badania) badanych prób stanowiły kobiety **po menopauzie**.

Populacje włączonych badań składały się z chorych na raka piersi **przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego**; w jednym badaniu – wyłącznie raka przerzutowego (*Campos 2009*). We wszystkich badaniach, w których podano informację o udziałach LABC i MBC, chore na MBC stanowiły zdecydowaną większość (> 80% w badaniu *PALOMA-3* i > 97% w pozostałych). Ponadto z dostępnych danych wynika, że około połowę populacji analizowanych badań stanowiły pacjentki z **przerzutami do narządów trzewnych** (od 40% w grupie FUL 500 badania *Zhang 2016* do 100% próby *Campos 2009*). Dane o mierzalności choroby były dostępne dla większości badań (z wyjątkiem *Rose 2003*) i wynika z nich, że w każdym badaniu pacjentki z **chorobą mierzalną** (*measurable disease*; ognisko pierwotne lub przerzuty) stanowiły większość (co najmniej 51%) w poszczególnych ramionach badań, a w trzech badaniach stanowiły 100% (*FINDER 1*, *FINDER 2* i *Campos 2009* – na mocy kryteriów włączenia).

W odniesieniu do **stanu receptorów hormonalnych**, w łącznej populacji badań dominowały chore na raka z ekspresją receptora estrogenowego (ER+). W pięciu badaniach (*CONFIRM*, *FINDER 1*, *FINDER 2*, *Zhang 2016*, *Xu 211*) chore na raka ER+ stanowiły 100% prób, a w kolejnych trzech badaniach (*PALOMA-3*, *Campos 2009*, *SoFEA*) - > 90%. W badaniach *EFFECT*, *Trial 0020* i *Trial 0021* większość (odpowiednio 98%, 77% i 87%) pacjentek chorowała na raka hormonowrażliwego (ER+ lub PgR+); w tych trzech badaniach nie określono proporcji nowotworów ER+, niemniej na podstawie charakterystyki prób pozostałych badań przeprowadzonych w populacji HR+ (*PALOMA-3*, *Campos 2009*, *SoFEA*) można wnioskować, że również w pozostałych próbach zdecydowanie przeważały nowotwory ER+. W próbie *PALOMA-3* udział chorych bez potwierdzonej ekspresji ER+ w populacji HR+ (PgR+ / ER- lub nieznany) wynosił 6,3% (33/521), w badaniu *Campos 2009* – 5,5% (7/128) a w próbie *SoFEA* – 0,6% (3/474). Na dominujący udział raków piersi z ekspresją receptora estrogenowego w populacji chorych na raka hormonowrażliwego wskazują również wyniki równoległe przeprowadzonej analizy efektywności palbocyklibu w populacji pacjentek nie poddawanych poprzedniej hormonoterapii cho-

roby zaawansowanej, gdzie (w badaniach, dla których szczegółowe rozkłady stanu receptorów hormonalnych były dostępne) 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 (AKL Ibrance + letrozol 2017). Jedynie w badaniu *Rose 2009* udział nowotworów HR+ w próbie badania nie przekraczał 50% (47,7%), przy znacznym udziale pacjentek, u których stan receptorów hormonalnych nie został oznaczony (> 50%); niemniej w ocenie odpowiedzi na leczenie wyodrębniono wyniki dla subpopulacji HR+.

Informacje dotyczące wyjściowego **stanu receptora HER2** podano w czterech badaniach. W badaniu *PALOMA-3* uczestniczyły wyłącznie chore na raka HER2-ujemnego (na mocy kryteriów włączenia), natomiast w badaniach nie dokonujących selekcji pod tym kątem chore z nowotworem HER2-ujemnym również stanowiły większość prób, odpowiednio 88%, 74% i 59% w badaniach *FINDER 1*, *FINDER 2* i *SoFEA*, przy czym należy mieć na uwadze, że w dwóch ostatnich wymienionych próbach dość wysokie były odsetki chorych, u których nie oznaczono stanu HER2 (odpowiednio 22% i 35%).

W badaniach uczestniczyły pacjentki z oceną **ogólnego stanu zdrowia** wg kryteriów WHO/ECOG 0-1 (*PALOMA-3*) lub 0-2 (pozostałe, z wyjątkiem badania *CONFIRM* – brak danych). Informacje o wyjściowym rozkładzie chorych w poszczególnych stopniach sprawności podano dla sześciu badań i w każdym z nich udział chorych o nieupośledzonej sprawności (stopień „0”) był największy i kształtował się w zakresie od 48% (grupa ANA 1 w badaniu *Campos 2009*) do 87% (grupa FUL 250 w badaniu *FINDER 1*). Najmniej liczna była w każdym przypadku subpopulacja pacjentek o sprawności znacznie ograniczonej (stopień „2”) – największy udział takich chorych (9,4%) odnotowano w grupie EXE 25 badania *Campos 2009*, a w badaniu *PALOMA-3*, dwóch ramionach badania *FINDER 1* i jednym ramieniu badania *FINDER 2* nie było ani jednej chorej o tak upośledzonej sprawności.

Informacje dotyczące **okresu, w którym następowała progresja lub wznowa po wcześniejszej hormonoterapii** były raportowane w sposób zróżnicowany. W badaniu *PALOMA-3* u ponad 70% chorych leczonych uzupełniającą HTH nawrót nastąpił po co najmniej 2 latach od rozpoznania guza pierwotnego. W badaniach *CONFIRM*, *FINDER 1* i *FINDER 2* najliczniejsze grupy chorych stanowiły pacjentki, u których do progresji/wznowy doszło w trakcie hormonoterapii uzupełniającej (33-60% ramion) lub w trakcie hormonoterapii choroby zaawansowanej, rozpoznanej *de novo* (27-43,5% ramion), przy mniejszym udziale pacjentek w progresji do której doszło w trakcie HTH wznowy uogólnionej lub do roku od uzupełniającej HTH. Analogicznych podano informacji nie podano w pozostałych pracach.

Udział chorych, u których **hormonoterapię stosowano** uprzednio w leczeniu uzupełniającym (pooperacyjnie) wynosił 56% do 97% ramion, a odsetek chorych, u których hormonoterapię stosowano

w leczeniu choroby zaawansowanej – od 27% do 89% ramion (dane dostępne z badań *Zhang 2016*, *Trial 0020*, *Trial 0021* i *Campos 2009*). Z kolei **chemioterapię stosowano** wcześniej w leczeniu adjuwantowym u 41% do 88% poszczególnych grup, a w leczeniu choroby zaawansowanej – u 18% do 37,5% grup (dane dostępne z badań *PALOMA-3*, *Zhang 2016*, *EFFECT* i *Campos 2009*).

Na ogół autorzy z badań podawali, że **porównywane grupy były właściwie zbalansowane** pod względem wyjściowych charakterystyk. W publikacji z badania *Xu 2011* zwrócono uwagę na wyższy odsetek chorych otrzymujących wcześniej 2 linie chemioterapii ratującej życie w grupie FUL 250 vs ANA 1 (32% vs 24%), a w badaniu *EFFECT* – na więcej chorych na raka ER+/PgR+ w grupie FUL 500/250 w porównaniu z grupą EXE 25 (67,5% vs 56,4%). Ponadto w badaniu *FINDER 1* grupa FUL 500/250 charakteryzowała się niższym udziałem chorych na HER2-dodatniego raka piersi niż grupy FUL 250 i FUL 500 (odpowiednio 2,0% vs 13,3% i 14,9%).

W tabeli poniżej (Tabela 30) przedstawiono wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentek włączonych do badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim. Dane przedstawiono w postaci: n (%), o ile nie podano inaczej.

Tabela 30. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Charakterystyka wyjściowa		PALOMA-3		CONFIRM		FINDER 1		FINDER 2		Zhang 2016		Robertson 2003 (Trial 0020/0021)		Xu 2011		EFFECT		SoFEA		Rose 2003		Campos 2009 ^s					
		PAL 125 + FUL 500	FUL 500	FUL 500	FUL 250	FUL 250	FUL 500/250	FUL 500	FUL 250	FUL 500/250	FUL 500	FUL 250	FUL 250	ANA 1	FUL 250	ANA 1	FUL 500/250	EKE 25	FUL 500/250	EKE 25	LET 2,5	ANA 1	EKE 25	ANA 1			
N		347	174	362	374	45	51	47	47	51	46	111	110	428	423	121	113	351	342	231	249	356	357	64	64		
Wiek		mediana (zakres) [lata]	57 (30-88)	56 (29-80)	61 (bd.)	61 (bd.)	61 (50-77)	62 (43-86)	61 (45-83)	63 (42-88)	69 (38-85)	67 (49-85)	55 (26-80)	55 (31-76)	śr 63 (33-89)	śr 63 (33-94)	śr 53,4 (33-78)	śr 54,8 (31-77)	63 (38-88)	63 (32-91)	63,4 (IQR: 57,0-73,5)	66,0 (IQR: 59,2-75,0)	64 (32-92)	63 (27-88)	61 (43-88)	64,5 (42-84)	
Status receptorów HR		ER+ i/lub PgR+	347 (100%)	174 (100%)	362 (100%)	374 (100%)	45 (100%)	51 (100%)	47 (100%)	47 (100%)	51 (100%)	46 (100%)	111 (100%)	110 (100%)	342 (79,9%)	352 (83,2%)	włączano ER+		345 (98,3%)	336 (92,8%)	231 (100%)	249 (100%)	173 (48,6%)	167 (46,8%)	ER+: 61 (95,3%)	ER+: 60 (93,8%)	
		ER+ i PgR+	238 (68,6%)	111 (63,8%)	241 (66,6%)	266 (71,1%)	32 (71,7%)	36 (70,6%)	30 (63,8%)	30 (63,8%)	32 (62,7%)	32 (69,6%)	91 (82,0%)	89 (80,9%)	bd.	bd.	włączano ER+		237 (67,5%)	193 (56,4%)	124 (54%)	132 (53%)	102 (29%)	104 (29%)	bd.	bd.	
		ER+ lub PgR+	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	włączano ER+		bd.	bd.	33 (14%)	23 (9%)	71 (20%)	63 (18%)	bd.	bd.
		ER+ PgR-	91 (26,2%)	48 (27,6%)	92 (25,4%)	96 (25,7%)	13 (28,9%)	15 (29,4%)	17 (36,2%)	16 (34,0%)	18 (35,3%)	14 (30,4%)	20 (18,0%)	21 (19,1%)	bd.	bd.	włączano ER+		bd.	bd.	71 (31%)	91 (37%)	bd.	bd.	bd.	bd.	
		ER+ PgR nieznan	bd.	bd.	29 (8,0%)	12 (3,2%)	0	0	0	1 (2,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	0	bd.	bd.	włączano ER+		bd.	bd.	1 (<1%)	2 (1%)	bd.	bd.	bd.	bd.
		ER i PgR nieznan	bd.	bd.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	64 (15,0%)	52 (12,3%)	włączano ER+		0	0	2 (1%)	1 (<1%)	183 (51%)	190 (53%)	bd.	bd.
		HR- (ER-PgR-)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<u>22</u> (5,1%)	<u>19</u> (4,5%)	włączano ER+		0	0	0	0	bd.	bd.	0	0
Status HER2		ujemny	347 (100%)	174 (100%)	bd.; nie oceniano		36 (80,0%)	50 (90,8%)	40 (85,1%)	37 (78,7%)	37 (72,5%)	32 (69,6%)	bd.; nie oceniano		bd.; nie oceniano		bd.; nie oceniano		bd.; nie oceniano		141 (61%)	142 (57%)	bd.; nie oceniano		bd.; nie oceniano		
		nieznany	0	0	bd.; nie oceniano		3 (6,7%)	0	0	8 (17,0%)	13 (25,5%)	11 (23,9%)	bd.; nie oceniano		bd.; nie oceniano		bd.; nie oceniano		bd.; nie oceniano		76 (33%)	90 (36%)	bd.; nie oceniano		bd.; nie oceniano		
		dodatni	0	0	bd.; nie oceniano		<u>6</u> (13,3%)	<u>1</u> (2,0%)	<u>7</u> (14,9%)	<u>2</u> (4,3%)	<u>1</u> (2,0%)	<u>3</u> (6,5%)	bd.; nie oceniano		bd.; nie oceniano		bd.; nie oceniano		bd.; nie oceniano		<u>14</u> (6%)	<u>17</u> (7%)	bd.; nie oceniano		bd.; nie oceniano		
Stan sprawności wg ECOG/WHO		0	207 (59,7%)	115 (66,1%)	bd.	bd.	39 (86,7%)	44 (86,3%)	40 (85,1%)	26 (55,3%)	31 (60,8%)	31 (67,4%)	bd.; nie oceniano		bd.; nie oceniano		89 (74%)	89 (79%)	194 (55,3%)	181 (52,9%)	bd.; nie oceniano		bd.; nie oceniano		41 (64,1%)	31 (48,4%)	
		1	140 (40,3%)	59 (33,9%)	bd.	bd.	6 (13,3%)	6 (11,8%)	7 (14,9%)	20 (42,6%)	16 (31,4%)	14 (30,4%)	włączano WHO: 0-2		włączano WHO: 0-2		27 (22%)	19 (17%)	133 (37,9%)	149 (43,6%)	włączano WHO: 0-2		włączano WHO: 0-2		17 (26,6%)	30 (46,9%)	

Charakterystyka wyjściowa	PALOMA-3		CONFIRM		FINDER 1		FINDER 2		Zhang 2016		Robertson 2003 (Trial 0020/0021)		Xu 2011		EFFECT		SoFEA		Rose 2003		Campos 2009 ⁵					
	PAL 125 + FUL 500	FUL 500	FUL 500	FUL 250	FUL 250	FUL 500/250	FUL 500	FUL 250	FUL 500/250	FUL 500	FUL 500	FUL 250	FUL 250	ANA 1	FUL 250	ANA 1	FUL 500/250	EKE 25	FUL 500/250	EKE 25	LET 2,5	ANA 1	EKE 25	ANA 1		
	2	0	0	bd.	bd.	0	1 (2,0%)	0	0	4 (7,8%)	1 (2,2%)			5 (4%)	5 (4%)	23 (6,8%)	12 (3,5%)					6 (9,4%)	3 (4,7%)			
Choroba mierzalna	268 (77,2%)	138 (79,3%)	240 (66,3%)	261 (69,8%)		bd.; włączano: choroba mierzalna			bd.; włączano: choroba mierzalna	57 (51,4%)	66 (60,6%)	245 (57,2%)	249 (58,9%)	83 (69%)	83 (73%)	270 (76,9%)	270 (78,9%)	178 (77%)	186 (75%)		bd.		włączano: choroba mierzalna w narządach trzewnych			
Obecność przerzutów	trzewia	206 (59,4%)	105 (60,3%)	239 (66,0%)	232 (62,0%)	26 (57,8%)	28 (54,9%)	27 (57,4%)	34 (72,3%)	41 (80,4%)	37 (80,4%)	44 (39,6%)	52 (47,3%)					197 (56,1%)	198 (57,9%)	143 (62%)	145 (58%)	185 (52%)	186 (52%)	64 (100%) [£]	64 (100%) [£]	
	kości	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.					236 (67,2%)	227 (66,4%)	37 (16%)	32 (13%)	85 (24%)	87 (24%)	37 (57,8%)	42 (65,6%)	
Stopień zaawansowania choroby	LABC	49 (14,1%)	25 (14,4%)	4 (1,1%)	11 (2,9%)	1 (2,2%)	2 (3,9%)	0	1 (2,1%)	3 (5,9%)	2 (4,3%)							8 (2,3%)	10 (2,9%)					0	0	
	IV	296 (85,3%)	146 (83,9%)	358 (98,9%)	363 (97,1%)	44 (97,8%)	49 (96,1%)	47 (100%)	46 (97,9%)	48 (94,1%)	44 (95,7%)	włączano chore na LABC lub MBC	włączano chore na LABC lub MBC	włączano chore na LABC lub MBC			342 (97,4%)	332 (97,1%)			włączano chore na LABC lub MBC	włączano chore na LABC lub MBC			100%; włączano MBC	
DFI – wznowa/ progresja	w trakcie adj HTH			175 (48,3%)	169 (45,2%)	18 (40,0%)	17 (33,3%)	28 (59,6%)	24 (51,1%) [†]	18 (35,3%) [†]	15 (32,6%)															
	≤12 mies. od adj HTH	≤24 mies.: 42/235 (17,9%)	≤24 mies.: 23/124 (18,5%)	16 (4,4%)	27 (7,2%)	5 (11,1%)	2 (3,9%)	0	2 (4,3%)	3 (5,9%)	1 (2,2%) [†]															
	w trakcie HTH ABC, po PD po adj HTH	>24 mies.: 186/235 (79,1%)	>24 mies.: 95/124 (76,6%)	36 (9,9%)	52 (13,9%)	10 (22,2%)	15 (29,4%)	6 (12,8%)	5 (10,6%)	12 (23,5%) [†]	9 (19,6%) [†]	włączano chore po niepowodzeniu HTH (def. w rozdziale powyżej)	włączano chore po niepowodzeniu HTH (def. w rozdziale powyżej)	włączano chore po niepowodzeniu HTH (def. w rozdziale powyżej)	włączano chore po niepowodzeniu HTH (def. w rozdziale powyżej)	włączano chore po niepowodzeniu HTH (def. w rozdziale powyżej)	włączano chore po niepowodzeniu HTH (def. w rozdziale powyżej)	włączano chore po niepowodzeniu HTH (def. w rozdziale powyżej)	włączano chore po niepowodzeniu HTH (def. w rozdziale powyżej)	włączano chore po niepowodzeniu HTH (def. w rozdziale powyżej)	włączano chore po niepowodzeniu HTH (def. w rozdziale powyżej)	włączano chore po niepowodzeniu HTH (def. w rozdziale powyżej)	włączano chore po niepowodzeniu HTH (def. w rozdziale powyżej)	włączano chore po niepowodzeniu HTH (def. w rozdziale powyżej)	włączano chore po niepowodzeniu HTH (def. w rozdziale powyżej)	
	w trakcie HTH ABC de novo	¥	¥	130 (35,9%)	125 (33,4%)	12 (26,7%)	17 (33,3%)	12 (25,5%)	16 (34,0%)	18 (35,3%)	20 (43,5%)															
	inne			5 (1,4%)	1 (0,3%)	0	0	1 (2,1%)	0	0	1 (2,2%) [†]															
Wcześniejsze leczenie systemowe	adj HTH			bd.; włączano po niepowodzeniu HTH			bd.; włączano po niepowodzeniu HTH			bd.; włączano po niepowodzeniu HTH																
	ABC										108 (97,3%)	103 (93,6%)	243 (56,8%)	235 (55,6%)			217 (61,8%)	199 (58,2%)			włączano po niepowodzeniu HTH				44 (68,8%)	39 (60,9%)
											35 (31,5%)	30 (27,3%)	236 (55,1%)	226 (53,4%)			313 (89,2%)	294 (86,6%)							25 (39,1%)	32 (50,0%)

Charakterystyka wyjściowa	PALOMA-3		CONFIRM		FINDER 1			FINDER 2		Zhang 2016		Robertson 2003 (Trial 0020/0021)		Xu 2011		EFFECT		SoFEA		Rose 2003		Campos 2009 ⁵			
	PAL 125 + FUL 500	FUL 500	FUL 500	FUL 250	FUL 250	FUL 500/250	FUL 500	FUL 250	FUL 500/250	FUL 500	FUL 250	FUL 500	FUL 250	FUL 250	ANA 1	FUL 250	ANA 1	FUL 500/250	EKE 25	FUL 500/250	EKE 25	LET 2,5	ANA 1	EKE 25	ANA 1
adj	144 (41,5%)	75 (43,1%)			25 (55,6%)	37 (72,5%)	33 (70,2%)	28 (59,6%)	25 (49,0%)	26 (56,5%)	98 (88,3%)	94 (85,5%)	223 (52,1%)	220 (53,4%)	bd.	bd.	147 (41,9%)	168 (49,1%)						34 (53,1%)	26 (40,6%)
CTH	107 (30,8%)	63 (36,2%)	dopuszczano 1 linię CTH								25 (22,5%)	20 (18,2%)	nie podano adj czy ABC		1 linia: 42 (34,7%)	1 linia: 37 (32,7%)	87 (24,8%)	74 (21,6%)	dopuszczano 1 linię CTH		dopuszczano 1 linię CTH		19 (29,7%)	24 (37,5%)	
ABC	z/bez adj	z/bez adj					nie podano adj czy ABC								2 linie: 20 (16,5%)	2 linie: 12 (10,6%)									

^A przerzuty mieszane zdefiniowano jako przerzuty do: piersi i/lub łącznie do skóry, kości, wątroby, płuc lub węzłów chłonnych;

^E u 7 pacjentek na końcowej ocenie radiograficznej przed rozpoczęciem badania nie stwierdzono obecności przerzutów trzewnych, 6 spośród tych pacjentek włączono przed zmianą protokołu definiującą przerzuty trzewne jako obecne w wątrobach i płucach;

^Y DFI zdefiniowano jako czas od diagnozy guza pierwotnego do pierwszego nawrotu u pacjentek otrzymujących terapię adjuwantową;

[†] w grupie FUL 250: 2 pacjentki nie spełniały kryterium włączenia (odstęp pomiędzy adjuwantową HTH a rozpoczęciem adj HTH ABC był krótszy niż rok; w grupie FUL 500/250: 2 pacjentki nie spełniały kryterium włączenia (u jednej leczenie prowadzono w 3. linii, a u drugiej w 1. linii); w grupie FUL 500: 3 pacjentki nie spełniały kryteriów włączenia (u jednej leczenie prowadzono w 3. linii, u drugiej wznova nastąpiła >12 mies. po ukończeniu 5-letniej adjuwantowej HTH, ale chora nie otrzymała leczenia ABC, o trzeciej nie podano przyczyn);

neo – terapia neoadjuwantowa; adj – terapia adjuwantowa; HTH – hormonoterapia; CTH – chemioterapia; DFI – okres bez wznowy choroby.

1.6.2.3. Wiarygodność zewnętrzna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

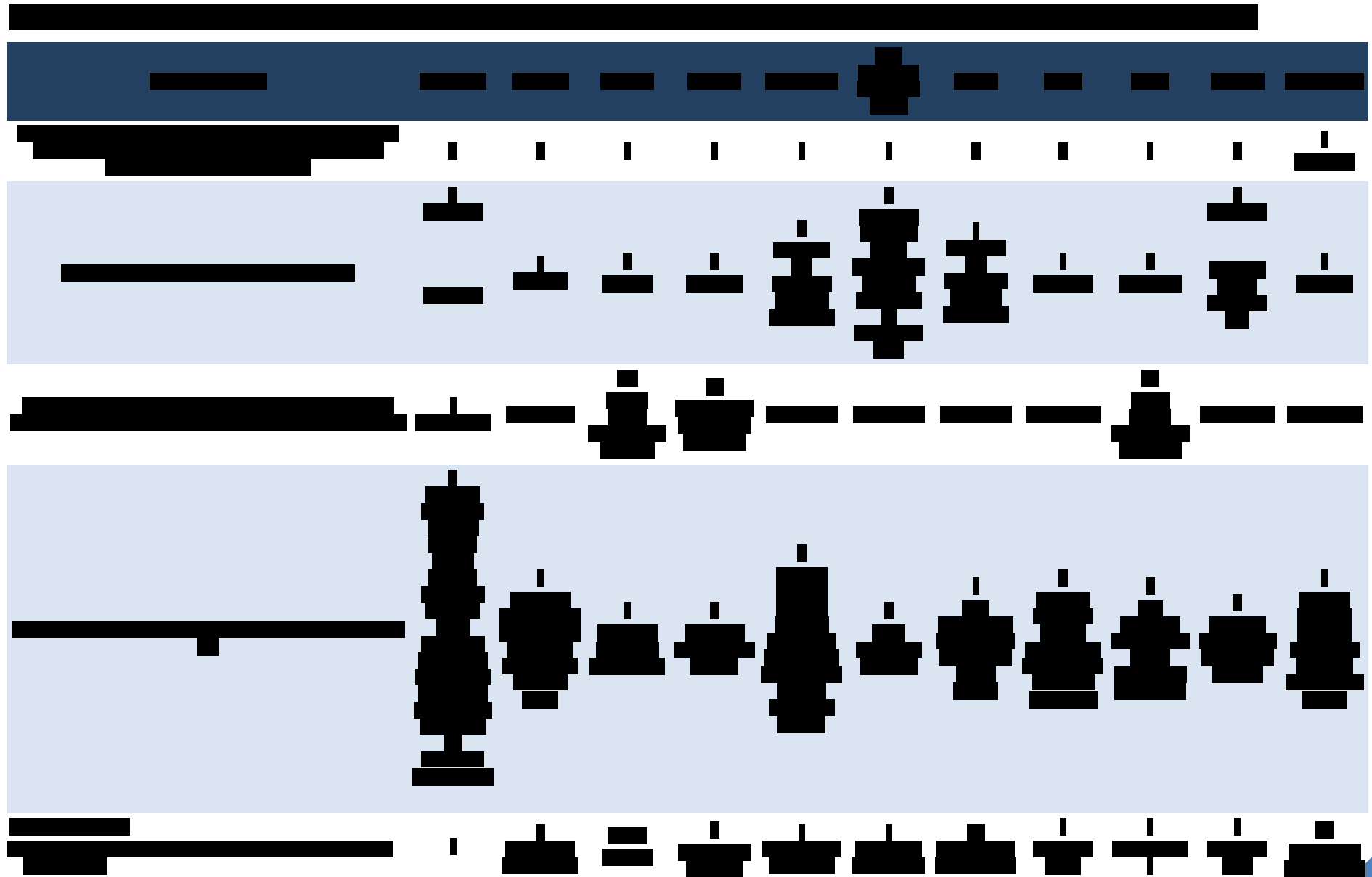
- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

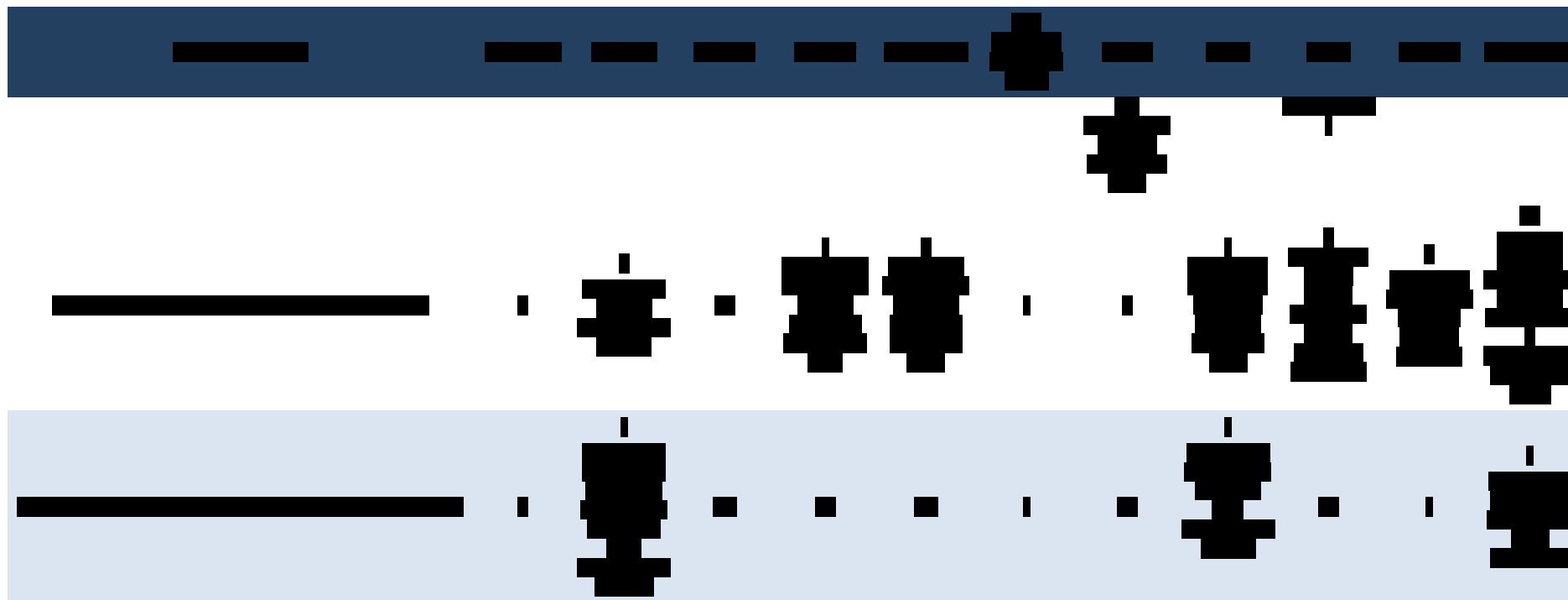
- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







1.6.3. Porównanie interwencji zastosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim

W badaniach włączonych do porównania pośredniego oceniono łącznie 7 interwencji, z których utworzono sieć (Tabela 32):

1. palbocyklib w dawce 125 mg dziennie w skojarzeniu z fulwestrantem 500 mg podawanym raz na miesiąc [**PAL 125 + FUL 500**]: *PALOMA-3*;
2. fulwestrant w dawce 500 mg podawany raz na miesiąc [**FUL 250**]: *PALOMA-3, CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, Zhang 2016*;
3. fulwestrant w dawce nasycającej 500 mg, a następnie w dawce 250 mg, podawany raz na miesiąc [**FUL 500/250**]: *FINDER 1, FINDER 2, EFECT, SoFEA*;
4. fulwestrant w dawce 250 mg, podawany raz na miesiąc [**FUL 250**]: *CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, Zhang 2016, Trial 0020/0021, Xu 2011*;
5. anastrozol 1 mg, podawany codziennie [**ANA 1**]: *Trial 0020/0021, Xu 2011, Rose 2003, Campos 2009*;
6. eksemestan 25 mg, podawany codziennie [**EXE 25**]: *EFECT, SoFEA, Campos 2009*;
7. letrozol 2,5 mg, podawany codziennie [**LET 2,5**]: *Rose 2003*.

Z wyjątkiem fulwestrantu, podawanego w iniekcjach domięśniowych (IM), wszystkie leki były podawane doustnie (PO).

Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub innych przyczyn uzasadniających wcześniejsze zakończenie terapii, np. nieakceptowalnej toksyczności. Zmianę przypisaną interwencji na stosowaną w innej grupie badania (*cross-over*) dozwolono w próbie *CONFIRM* (w toku badania, po zmianie protokołu) przy czym z możliwości zmiany terapii na FUL 500 skorzystało tylko 2,1% chorych z grupy FUL 250. Możliwość zmiany leczenia w tym badaniu nie była powiązana z progresją choroby. W pozostałych badaniach zmiana leczenia nie była dozwolona, bądź informacji na ten temat nie zawarto w publikacjach.

W większości włączonych badań interwencje włączone do porównania pośredniego stosowano w sposób podwójnie zaślepiiony: *PALOMA-3* (placebo do palbocyklibu w grupie FUL 500), *CONFIRM* (placebo w grupie FUL 250 maskujące mniejszą liczbę iniekcji „aktywnych” niż w grupie FUL 500), *FINDER 1* (brak precyzyjnego opisu zaślepienia), *FINDER 2* (brak precyzyjnego opisu zaślepienia), *Zhang 2016* (placebo w grupie FUL 250 maskujące mniejszą liczbę iniekcji „aktywnych” niż w grupie FUL 500), *Trial 0021* (placebo do iniekcji fulwestrantu w grupie ANA 1 i placebo do tabletek anastrozolu w grupie FUL 250), *Xu 2011* (placebo do iniekcji fulwestrantu w grupie ANA 1 i placebo do table-

tek anastrozolu w grupie FUL 250) i *EFFECT* (placebo do iniekcji fulwestrantu w grupie EXE 25 i placebo do tabletek eksemestanu w grupie FUL 250). W czterech pozostałych badaniach (*Trial 0020*, *SoFEA*, *Rose 2003*, *Campos 2009*) interwencje stosowano w sposób jawny (*open-label*).

Tabela 32. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

	PAL 125 + FUL 500	FUL 500	FUL 500/250	FUL 250	ANA 1	EXE 25	LET 2,5
<i>PALOMA-3</i>	palbocycylib 125 mg qd + fulwestrant 500 mg IM 3 podania co 14 dni, następnie co 28 dni	fulwestrant 500 mg IM 3 podania co 14 dni, następnie co 28 dni	x	x	x	x	x
<i>CONFIRM</i>	x	fulwestrant 500 mg 3 podania co 14 dni, następnie co 28 dni	x	fulwestrant 250 mg co 28 dni	x	x	x
<i>FINDER 1</i>	x	fulwestrant 500 mg 3 podania co 14 dni, następnie co 28 dni	fulwestrant 500 mg [†] , następnie 250 mg 2 podania co 14 dni, następnie co 28 dni	fulwestrant 250 mg co 28 dni	x	x	x
<i>FINDER 2</i>	x	fulwestrant 500 mg 1 podanie w dniu 14. a następnie co 28 dni	fulwestrant 500 mg [†] , następnie 250 mg 2 podania co 14 dni, następnie co 28 dni	Fulwestrant 250 mg co 28 dni	x	x	x
<i>Zhang 2016</i>	x	fulwestrant 500 mg 3 podania co 14 dni, następnie co 28 dni	x	fulwestrant 250 mg co 28 dni	x	x	x
<i>Trial 0020/0021</i>	x	x	x	fulwestrant 250 mg IM co 28 dni	anastrozol 1 mg qd	x	x
<i>Xu 2011</i>	x	x	x	fulwestrant 250 mg IM co 28 dni	anastrozol 1 mg qd	x	x
<i>EFFECT</i>	x	x	fulwestrant 500 mg [†] , następnie 250 mg 2 podania co 14 dni, następnie co 28 dni	x	x	eksemestan 25 mg qd	x
<i>SoFEA</i>	x	x	fulwestrant 500 mg [†] , następnie 250 mg 2 podania co 14 dni, następnie co 28 dni	x	x	eksemestan 25 mg qd	x
<i>Rose 2003</i>	x	x	x	x	anastrozol 1 mg qd	x	letrozol 2,5 mg qd
<i>Campos 2009</i>	x	x	x	x	anastrozol 1 mg qd	eksemestan 25 mg qd	x

† dawka nasycająca (*loading dose*)

1.6.4. Zakres przeprowadzonych analiz

W porównaniu pośrednim zaplanowano ocenę punktów końcowych uwzględnionych w badaniu *PALOMA-3*. Badanie to porównywało palbocyklib skojarzony z fulwestrantem 500 mg z samym fulwestrantem 500 mg, a więc badania oceniające fulwestrant 500 mg z innymi komparatorami były kluczowe dla przeprowadzenia porównania pośredniego. Jedyne odnalezione badania oceniające fulwestrant 500 mg, poza próbą *PALOMA-3*, porównywały to ramię z innymi dawkami fulwestrantu – 250 mg oraz 500/250 mg, dlatego zostały uwzględnione w sieci w celu możliwości jej domknięcia, nie prezentowano jednak wyników względem tych dodatkowych ramion (dawkowanie niezalecane). Punkty końcowe oceniane w tych badaniach warunkowały więc możliwość porównania palbocyklibu z innymi komparatorami założonymi w analizie.

W ocenie skuteczności klinicznej wykonano porównanie pośrednie dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS lub TTP), przeżycia całkowitego (OS), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz korzyści klinicznej (CBR). W ocenie bezpieczeństwa, przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe dla zdarzeń niepożądanych ogółem, ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz dla ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych, oraz poszczególnych zdarzeń bez względu na stopień ciężkości: zmęczenia, uderzeń gorąca, bólu stawów, bólu pleców, zaparć, kaszlu, bólu głowy, nudności, bólu w miejscu wstrzyknięcia, gorączki, zapalenia jamy ustnej oraz bezsenności.

Definicje poszczególnych punktów końcowych w analizowanych badaniach zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Punkt końcowy	Definicja	PALOMA-3	CONFIRM	FINDER 1	FINDER2	Zhang 2016	Howell 2002 (trial 0020)	Osborne 2002 (trial 0021)	Xu 2011	EFACT	SoFEA	Rose 2003	Campos 2009
Przeżycie wolne od progresji (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>)	[1] czas od randomizacji do (radiologicznej) progresji choroby lub zgonu, wg kryteriów RECIST; w populacji ITT [2] czas od daty randomizacji do momentu progresji choroby istniejącej, wystąpienia nowego miejsca choroby, pojawienia się drugiego raka pierwotnego wymagającego zmiany leczenia systemowego lub zgonu z jakiegokolwiek powodu	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
		[1]	[1]			[1]					[2]		
Czas do progresji (TTP, z ang. <i>time to progression</i>)	[1] czas od randomizacji/rozpoczęcia leczenia do najwcześniejszej daty progresji choroby; w populacji ITT; [2] czas od randomizacji/rozpoczęcia leczenia do obiektywnej progresji choroby lub zgonu; w populacji ITT [3] czas od randomizacji do obiektywnej progresji choroby wg RECIST	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+
				[brak definicji]	[brak definicji]		[2]	[2]	[2]	[3]		[brak definicji]	[2]
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)	czas od randomizacji/rozpoczęcia leczenia do zgonu; w populacji ITT	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
												[brak definicji]	
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=2]	[1=2]	[1,2]	[1]	[1]	[2]	[2]	[1, 2]	[1]	[1]
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 [1]; w populacji z chorobą mierzalną [2]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		[1,2]	[1]	[1=2]	[1=2]	[1]	[1]	[1]	[2]	[2]	[1, 2]	[1]	[1]
Bezpieczeństwo	liczba i odsetek chorych, u których obserwowano poszczególne AEs	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

W większości przypadków definicje poszczególnych punktów końcowych były zgodne między analizowanymi badaniami. Przeżycie wolne od progresji – PFS (nazywane także „czasem do progresji” - TTP) definiowano jako czas od randomizacji lub rozpoczęcia leczenia do progresji choroby (przy czym definicje progresji podawano ze zróżnicowaną precyzją) lub zgonu. W badaniu *EFFECT* definicja TTP obejmowała wyłącznie czas do progresji (bez uwzględnienia zgonu), natomiast w badaniach *FINDER 1*, *FINDER 2* i *Rose 2003* nie podano precyzyjnej definicji TTP. Definicje ORR i CBR były spójne między analizowanymi badaniami.

W analizie porównania pośredniego, w obliczeniach wykorzystywano najnowsze dostępne dane przedstawione w odnalezionych publikacjach. Ponieważ poszczególne punkty końcowe nie były raportowane w każdym z analizowanych badań, w niektórych przypadkach nie udało się przeprowadzić porównania z jednym lub więcej komparatorów, a liczba badań w sieci różniła się w zależności od ocenianego punktu końcowego – szczegółowe zestawienie uwzględnionych danych wejściowych wraz z publikacjami, z których pochodziły, przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

W przypadku bliźniaczych badań *Trial 0020* oraz *Trial 0021* w pierwszej kolejności wykorzystywano dane z połączonej analizy obu prób (publikacje *Robertson 2003* lub *Howell 2005*), jeśli były dostępne, a w dalszej – wyniki pojedynczych badań. Aby móc wykorzystać w analizie HR dla PFS z badań *FINDER-1* oraz *FINDER-2* (co umożliwiłoby porównanie pośrednie z eksemestanem), konieczne było obliczenie tego parametru na podstawie krzywych Kaplan-Meiera – obliczenia wykonano metodą opisaną w publikacji *Tierney 2007*. W badaniu *PALOMA-3* wyniki przeżycia całkowitego nie były prezentowane w publikacjach, z uwagi na zbyt małą liczbę zaobserwowanych zdarzeń. W analizie porównania pośredniego, celem orientacyjnego porównania z innymi komparatorami, wykorzystano jednak HR dla przeżycia całkowitego obliczony z krzywych Kaplan-Meiera, odtworzonych na podstawie surowych danych dla indywidualnych pacjentek w ramach modelu analizy ekonomicznej (*AE Ibrance + fuwestrant 2017*, dane nieopublikowane dostarczone przez zleceniodawcę). Analizę odpowiedzi na leczenie (ORR oraz CBR) przeprowadzono w populacji ITT, gdyż w większości analizowanych prób tak była raportowana – w przypadku badań, gdzie wynik podano jedynie w populacji z chorobą mierzalną, wynik przeliczono na całą populację badania.

W celu przetestowania wpływu przyjętych założeń na wyniki porównania pośredniego, przeprowadzono **dwie analizy wrażliwości**. W pierwszej z nich (**analiza wrażliwości nr 1**) sprawdzono, jak zmieniają się wyniki analizy głównej dla PFS, ORR oraz CBR przy wykorzystaniu danych dla badania *PALOMA-3* z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (odcięcie danych 23 października 2015 r), nie przedstawione w dostępnych publikacjach, ale opisane w charakterystyce produktu leczniczego palbocycylibu (*ChPL Ibrance 2017*). W obliczeniach ORR/CBR dla tej analizy wykorzystano dane dla popu-

lacji ITT. W drugiej analizie wrażliwości (**analiza wrażliwości nr 2**), przeprowadzonej dla oceny ORR oraz CBR, sprawdzono jak na wyniki porównania wpłynie przeliczenie wyników na populację pacjentek z chorobą mierzalną (w przypadku braku bezpośredniego wyniku w takiej populacji, założono taką samą liczbę pacjentek z daną odpowiedzią jak w populacji ITT, przeliczając odsetek na podgrupę z chorobą mierzalną).

1.6.5. Wyniki porównania pośredniego

1.6.5.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby. W sieci uwzględniono dane z większości analizowanych badań, co pozwoliło na porównanie palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem 500 mg z samym fulwestrantem 500 mg, anastrozolem 1 mg oraz z eksemestanem 25 mg. W obliczeniach nie uwzględniono próby *Rose 2003*, gdyż nie przedstawiono w niej HR dla przeżycia wolnego od progresji (obliczenie tego parametru również nie było możliwe z uwagi na brak odpowiednich danych), w związku z czym nie przeprowadzono porównania palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem 500 mg z letrozolem 2,5 mg (próba *Rose 2003* była jedynym badaniem oceniającym letrozol).

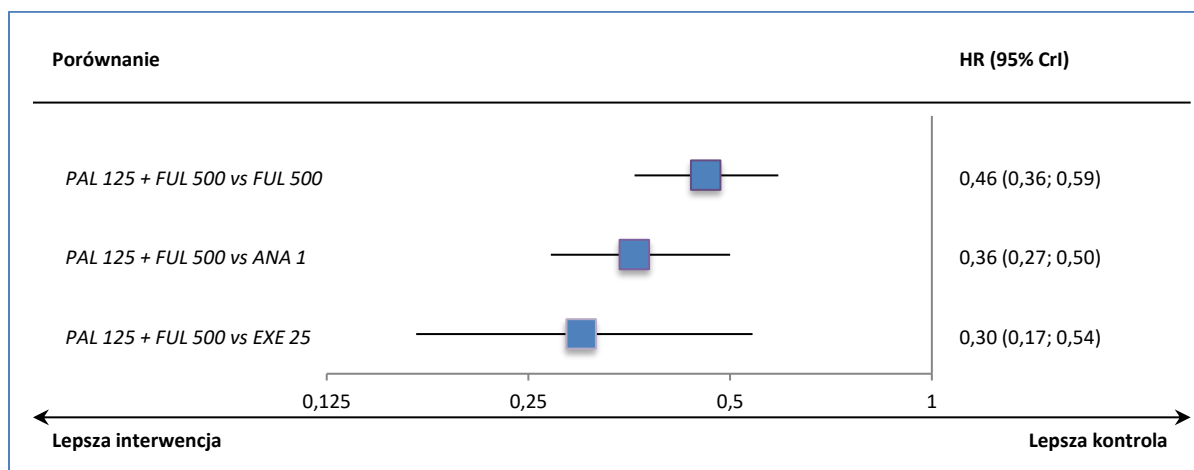
Tabela 34. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Porównanie	średnia HR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	0,46 (0,36; 0,59)	0,46 (0,29; 0,72)	Fixed: -4,909 Random: -3,607
PAL 125 + FUL 500 vs ANA 1	0,36 (0,27; 0,50)	0,38 (0,21; 0,74)	
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	0,30 (0,17; 0,54)	0,30 (0,14; 0,69)	

W modelu efektów stałych (*fixed*), hazard względny dla przeżycia wolnego od progresji wskazywał na istotnie korzystny efekt palbocyklibu zarówno w porównaniu z fulwestrantem 500 mg, HR = 0,46 (95% CrI: 0,36; 0,59), jak i w porównaniu z anastrozolem 1 mg, HR = 0,36 (95% CrI: 0,27; 0,50) oraz eksemestanem 25 mg: HR = 0,30 (95% CrI: 0,17; 0,54). Wartość wskaźnika DIC obliczonego dla obu zastosowanych modeli była niższa w przypadku modelu *fixed* (-4,909 vs -3,607), co wskazuje na lepsze dopasowanie tego modelu do analizowanych danych. Wyniki modelu *random* również wskazywały na korzyść palbocyklibu, z istotnym efektem w każdym z przeprowadzonych porównań.

Wyniki dla lepiej dopasowanego modelu *fixed* przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 7. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), model fixed.



1.6.5.2. Przeżycie całkowite (OS)

Dane odnośnie przeżycia całkowitego były dostępne w czterech analizowanych badaniach: *PALOMA-3*, *CONFIRM*, *Trial 0200/0021* (publikacja *Howell 2005*) oraz *Rose 2003*. Na podstawie wyników tych prób możliwe było porównanie palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem 500 mg z samym fulwestrantem 500 mg, anastrozolem 1 mg oraz letrozolem 2,5 mg. Z uwagi na brak odpowiednich danych w pozostałych publikacjach (lub brak możliwości zamknięcia sieci, jeśli dane odnośnie OS były dostępne), nie udało się przeprowadzić porównania z eksemestanem 25 mg w zakresie przeżycia całkowitego.

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie całkowite (OS).

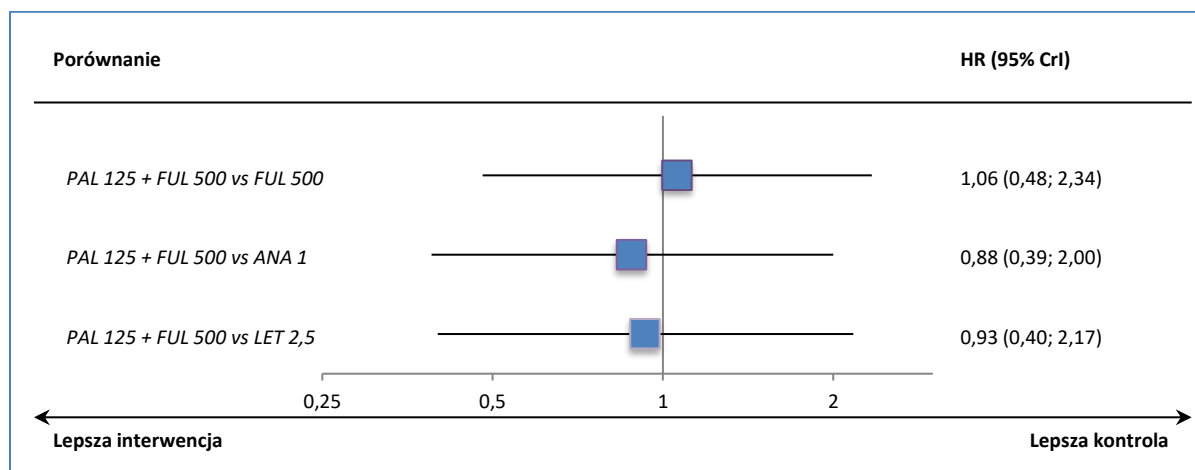
Porównanie	średnia HR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	1,06 (0,48; 2,34)	1,02 (0,00; 327,01)	Fixed: -0,971 Random: -0,981
PAL 125 + FUL 500 vs ANA 1	0,88 (0,39; 2,00)	0,50 (0,00; 1982,27)	
PAL 125 + FUL 500 vs LET 2,5	0,93 (0,40; 2,17)	0,43 (0,00; 5854,70)	

W żadnym z rozpatrywanych modeli nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy palbocyklibem a pozostałymi rozpatrywanymi interwencjami w przeżyciu całkowitym. Model efektów losowych był nieco lepiej dopasowany do analizowanych danych, o czym świadczyła niższa wartość parametru DIC (-0,971 vs -0,981), jednak z uwagi na duży rozrzut obserwowanych wyników w modelu *random*, wnioskowanie na podstawie tych wyników może być obciążone dużym błędem, dlatego za bardziej wiarygodny uznano model *fixed*. Zaznaczyć należy, że w żadnym z rozpatrywanych modeli nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy palbocyklibem a pozostałymi rozpatry-

wanymi interwencjami w przeżyciu całkowitym, a wnioskowanie o kierunku efektu (korzystny w porównaniu z anastrozolem oraz letrozolem, niekorzystny w porównaniu z fulwestrantem) było zgodne w obu modelach.

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

Wykres 8. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie całkowite (OS), model *fixed*.



1.6.5.3. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Dane odnośnie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej), mogące zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim, odnaleziono we wszystkich analizowanych próbach, przy czym dane dla badania *Trial 0020/0021* pochodziły z połączonej analizy przedstawionej w publikacji *Robertson 2003*. Badania te pozwoliły na porównanie terapii opartej na palbocyklibie i fulwestrancie 500 mg z terapiami samym fulwestrantem 500 mg, anastrozolem 1 mg, eksemestanem 25 mg oraz letrozolem 2,5 mg. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).

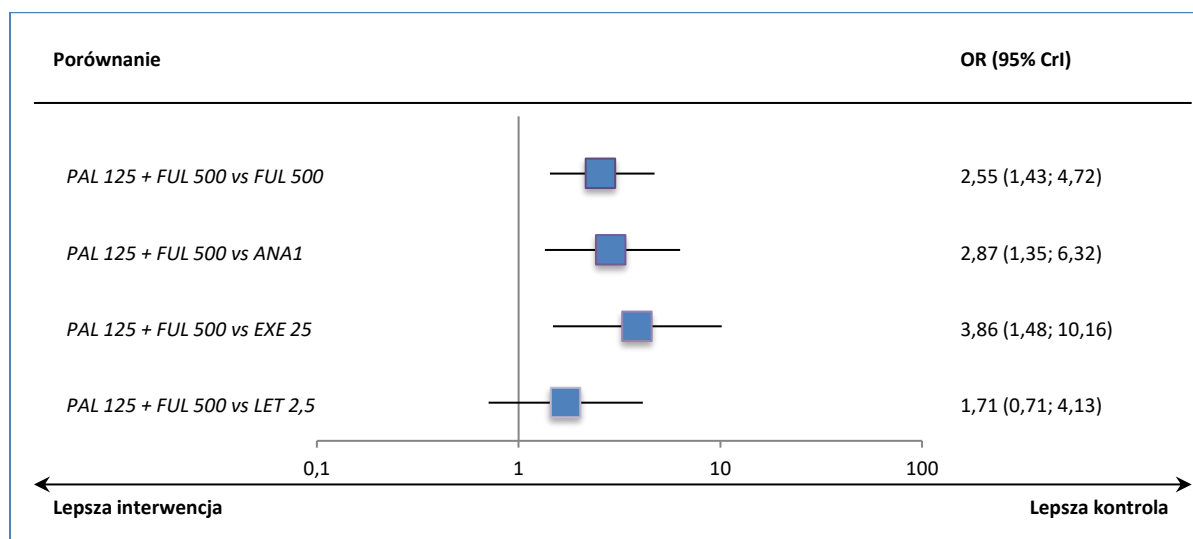
Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	2,55 (1,43; 4,72)	2,57 (0,90; 7,35)	Fixed: 148,778 Random: 150,151
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	2,87 (1,35; 6,32)	2,78 (0,70; 10,76)	
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	3,86 (1,48; 10,16)	3,95 (0,94; 17,92)	
PAL 125 + FUL 500 vs LET 2,5	1,71 (0,71; 4,13)	1,65 (0,30; 8,42)	

W modelu efektów stałych (*fixed*), który, według parametru DIC, lepiej dopasowywał analizowane dane (148,778 vs 150,151), szansa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie była około 2,5 razy wyższa po zastosowaniu schematu z palbocyklibem i fulwestrantem 500 mg, w porównaniu do same-

go fulwestrantu 500 mg: OR = 2,55 (95% CrI: 1,43; 4,72), oraz prawie 3 razy wyższa w porównaniu z letrozolem, OR = 2,87 (95% CrI: 1,35; 6,32) i prawie 4 razy wyższa w porównaniu z eksemestanem 25 mg, OR = 3,86 (95% CrI: 1,48; 10,16). W porównaniu z letrozolem 2,5 mg nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic, OR = 1,71 (95% CrI: 0,71; 4,13). 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 9. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), model *fixed*.



1.6.5.4. 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 analogicznie jak w przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie opisanej powyżej. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – korzyść kliniczna (CBR).

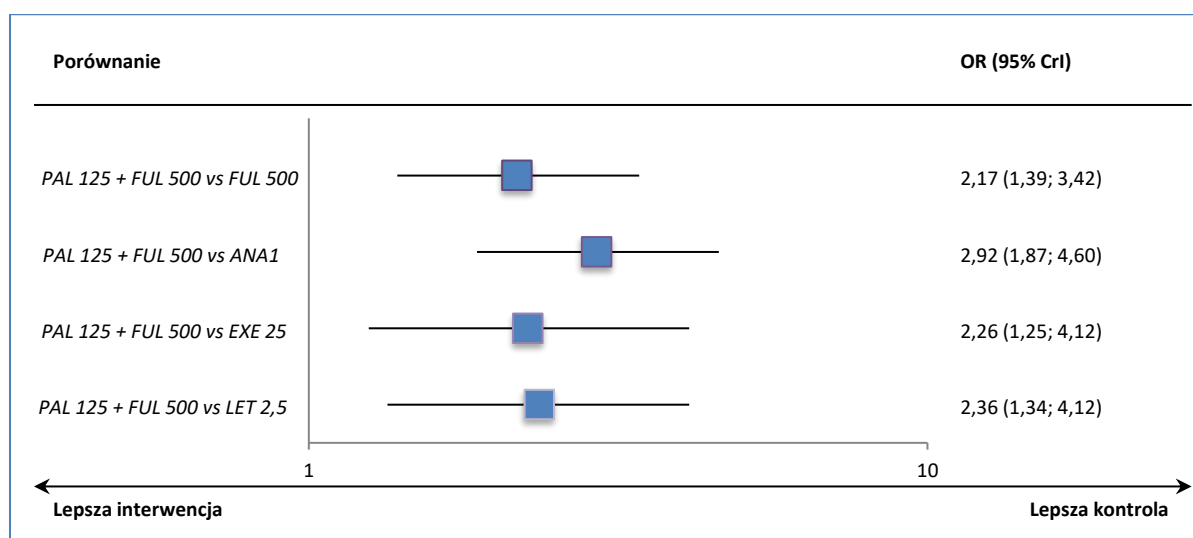
Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	2,17 (1,39; 3,42)	2,10 (0,97; 4,44)	Fixed: 169,561 Random: 170,455
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	2,92 (1,87; 4,60)	2,68 (1,15; 5,64)	
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	2,26 (1,25; 4,12)	2,22 (0,90; 5,38)	
PAL 125 + FUL 500 vs LET 2,5	2,36 (1,34; 4,12)	2,17 (0,74; 5,62)	

Według parametru DIC, model efektów stałych (*fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane (169,561 vs 170,455, *random* vs *fixed*). W modelu tym obserwowano zwiększenie szansy uzyskania

korzyści klinicznej po zastosowaniu schematu z palbocyklibem, w każdym z przeprowadzonych porównań, a wielkość efektu mieściła się w zakresie od 2,17 (w porównaniu z samym fulwestranem 500 mg) do 2,92 (w porównaniu z anastrozolem 1 mg). W modelu efektów losowych (*random*) obserwowano podobny liczbowo efekt, ale istotny wynik odnotowano jedynie dla porównania palbocyklibu z anastrozolem 1 mg: OR = 2,68 (95% CrI: 1,15; 5,64).

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

Wykres 10. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – korzyść kliniczna (CBR), model *fixed*.



1.6.5.5. Bezpieczeństwo

1.6.5.5.1. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień ciężkości

Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (bez względu na stopień ciężkości) podczas terapii palbocyklibem skojarzonym z fulwestranem 500 mg było możliwe dla trzech komparatorów: fulwestrantu 500 mg, anastrozolu 1 mg oraz letrozolu 2,5 mg, na podstawie danych z badań PALOMA-3, FINDER-2, Zhang 2016, Trial 0020/0021 (publikacja Robertson 2003), Xu 2011 oraz Rose 2003. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

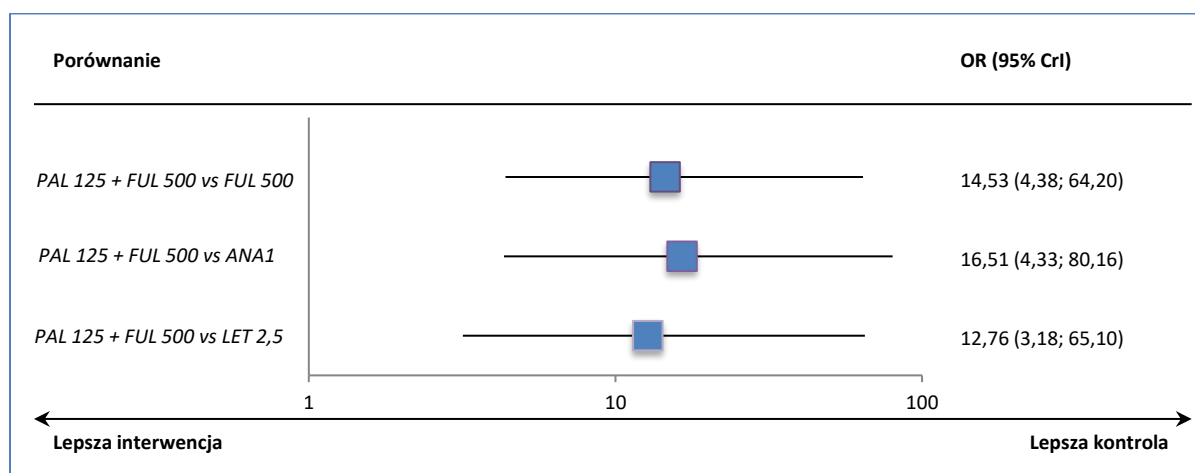
Tabela 38. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zdarzenia niepożądane bez względu na stopień ciężkości.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	14,53 (4,38; 64,20)	14,41 (2,32; 105,74)	Fixed: 86,106 Random: 87,866
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	16,51 (4,33; 80,16)	15,43 (1,29; 184,38)	
PAL 125 + FUL 500 vs LET 2,5	12,76 (3,18; 65,10)	11,94 (0,64; 215,29)	

Parametr DIC był niższy w przypadku modelu *fixed* (87,124 vs 88,692), co oznacza że był lepiej dopasowany do analizowanych danych niż model *fixed*. W modelu tym obserwowano znamienne zwiększenie szansy pojawienia się zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu palbocyklibu z fulwestranem 500 mg, zarówno w porównaniu do samego fulwestrantu 500 mg, OR = 14,53 (95% CrI: 4,38; 64,20), jak i w porównaniu do anastrozolu 1 mg, OR = 16,51 (95% CrI: 4,33; 80,16) oraz letrozolu 2,5 mg: OR = 12,76 (95% CrI: 3,18; 65,10). W modelu *random* uzyskano liczbowo podobne rezultaty, przy czym wynik porównania z letrozolem 2,5 mg nie był znamienne statystycznie.

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki dla modelu lepiej dopasowującego analizowane dane (*fixed*).

Wykres 11. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zdarzenia niepożądane bez względu na stopień ciężkości, model *fixed*.



1.6.5.5.2. Przerwanie leczenia z powodu AE

Porównanie pośrednie dla oceny szansy przerwania leczenia z powodu pojawienia się AE podczas terapii z palbocyklibem przeprowadzono na podstawie danych z większości analizowanych badań – jedynie w próbie *SOFEA* nie znaleziono informacji o częstości ich występowania. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

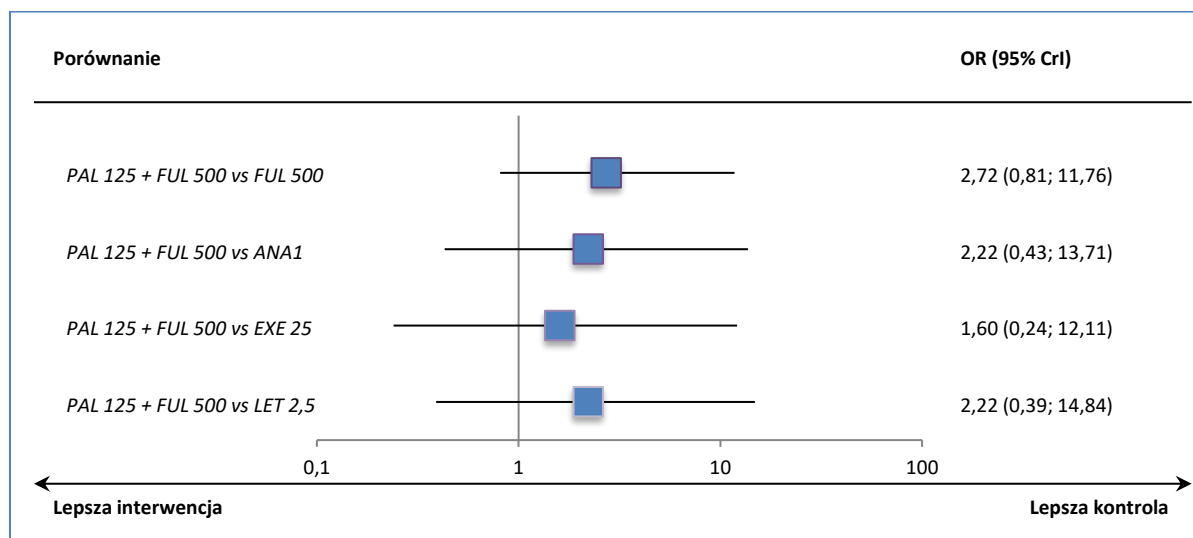
Tabela 39. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przerwanie leczenia z powodu AE.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	2,72 (0,81; 11,76)	2,75 (0,27; 30,85)	Fixed: 109,718 Random: 109,934
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	2,22 (0,43; 13,71)	1,46 (0,05; 27,49)	
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	1,60 (0,24; 12,11)	1,23 (0,03; 31,41)	
PAL 125 + FUL 500 vs LET 2,5	2,22 (0,39; 14,84)	1,46 (0,03; 50,00)	

Parametr DIC był nieznacznie niższy w przypadku modelu *fixed*, co wskazuje że był on lepiej dopasowany do analizowanych danych (109,718 vs 109,934). W obu modelach uzyskano zbliżone wyniki i w obu, w żadnym z porównań, nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

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

Wykres 12. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przerwanie leczenia z powodu AE, model *fixed*.



1.6.5.5.1. Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane (SAE)

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano w 6 próbach uwzględnionych w analizie: *PALOMA-3*, *CONFIRM*, *Xu 2011*, *SOFEA*, *Campos 2009* oraz *Rose 2003*. Badanie te pozwoliły na porównanie palboccyklibu stosowanego wraz z fulwestrantem 500 mg z samym fulwestrantem 500 mg, anastrozolem 1 mg, eksemestanem 25 mg oraz z letrozolem 2,5 mg. Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

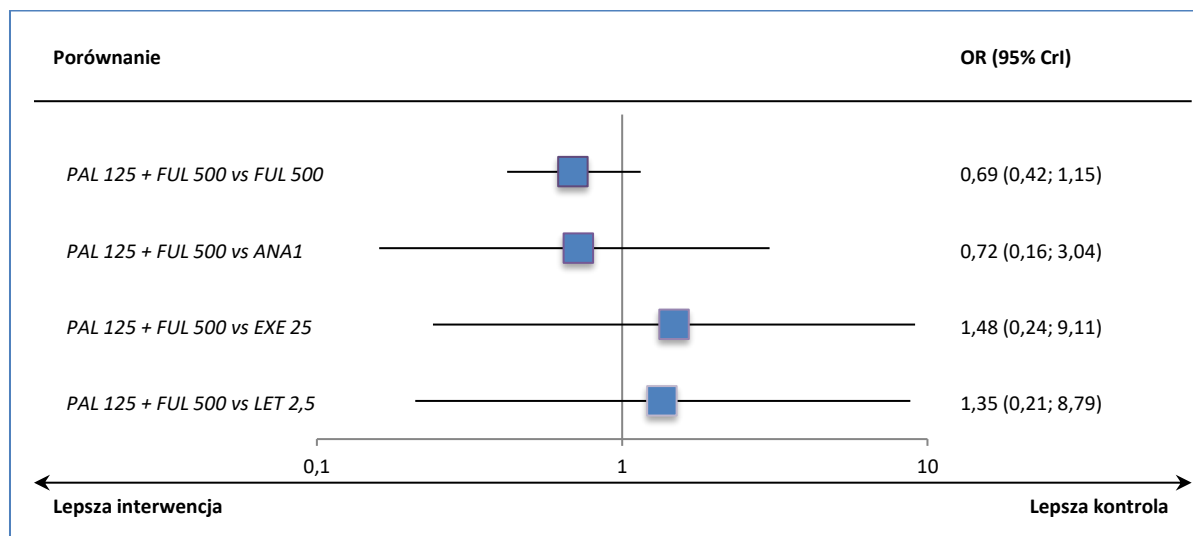
Tabela 40. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – SAE.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	0,69 (0,42; 1,15)	0,70 (0,05; 9,25)	
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	0,72 (0,16; 3,04)	0,73 (0,01; 70,18)	Fixed: 80,975
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	1,48 (0,24; 9,11)	1,51 (0,01; 311,69)	Random: 80,979
PAL 125 + FUL 500 vs LET 2,5	1,35 (0,21; 8,79)	1,37 (0,00; 527,42)	

Zarówno w modelu *fixed*, który nieco lepiej dopasowywał analizowane dane (DIC 80,975 vs 80,979), jak i w modelu *random* nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi

grupami w szansie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wyniki dla modelu *fixed* przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 13. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – SAE, model *fixed*.



1.6.5.5.2. Zmęczenie

Informacje o częstości występowania zmęczenia, które można było wykorzystać w porównaniu pośrednim palbocyklibu (skojarzonego z fulwestranem 500 mg) z samym fulwestranem 500 mg oraz eksemestanem 25 mg, odnaleziono w czterech analizowanych badaniach: *PALOMA-3*, *FINDER-1*, *Zhang 2016* oraz *SOFEA*. Z uwagi na brak dostępnych odpowiednich danych, nie udało się wykonać porównania z anastrozolem 1 mg oraz letrozolem 2,5 mg dla tego punktu końcowego. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

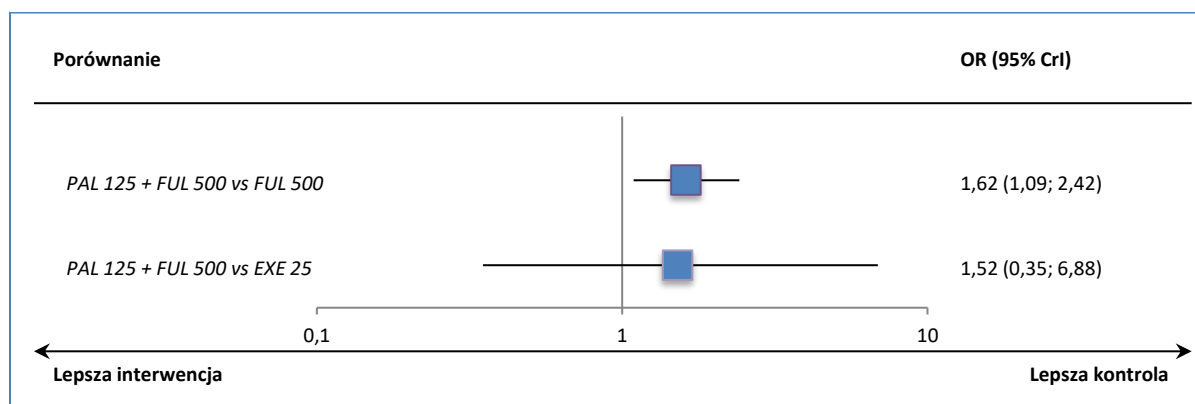
Tabela 41. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zmęczenie.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	1,62 (1,09; 2,42)	1,63 (0,19; 13,96)	Fixed: 54,753
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	1,52 (0,35; 6,88)	1,53 (0,03; 67,97)	Random: 55,542

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim parametr DIC miał niższą wartość dla modelu *fixed* (54,753 vs 55,542), więc model ten był lepiej dopasowany do analizowanych danych. W modelu tym stwierdzono istotne zwiększenie szansy pojawienia się zmęczenia po zastosowaniu palbocyklibu wraz z fulwestranem 500 mg jedynie w porównaniu z samym fulwestranem 500 mg, OR = 1,62 (95% CrI: 1,09; 2,42). Z kolei w modelu *random* odnotowano podobne wyniki, które jednak nie uzyskały istotności statystycznej w żadnym z porównań.

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

Wykres 14. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zmęczenie, model *fixed*.



1.6.5.5.3. Uderzenia gorąca

W porównaniu pośrednim dla częstości występowania uderzeń gorąca uwzględniono dane z badań *PALOMA-3*, *CONFIRM*, *FINDER-1*, *Trial 0020/0021* (publikacja *Howell 2005*), *Xu 2011* oraz *SOFEA*, co pozwoliło na porównanie palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem 500 mg, z samym fulwestrantem 500 mg, letrozolem 2,5 mg oraz anastrozolem 1 mg. Uzyskane w porównaniu pośrednim wyniki zebrano w tabeli poniżej.

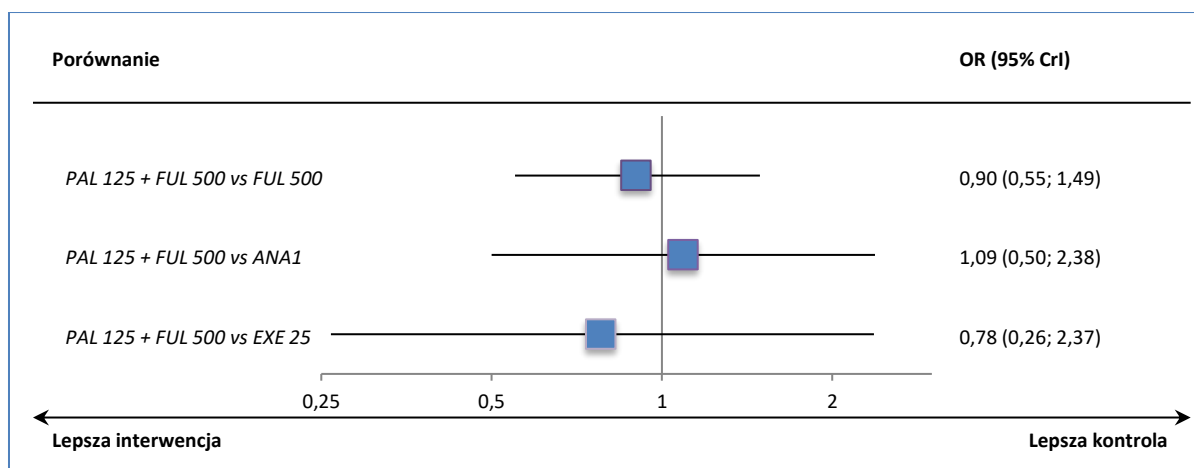
Tabela 42. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – uderzenia gorąca.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	0,90 (0,55; 1,49)	0,90 (0,16; 5,25)	Fixed: 85,527 Random: 87,031
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	1,09 (0,50; 2,38)	1,05 (0,08; 13,32)	
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	0,78 (0,26; 2,37)	0,73 (0,03; 14,32)	

W żadnym z rozpatrywanych porównań, zarówno w modelu *fixed*, jak i w modelu *random*, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w szansie wystąpienia uderzeń gorąca. Model *fixed*, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC, był lepiej dopasowany do analizowanych danych: 85,527 vs 87,031.

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

Wykres 15. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – uderzenia gorąca, model fixed.



1.6.5.5.4. Ból stawów

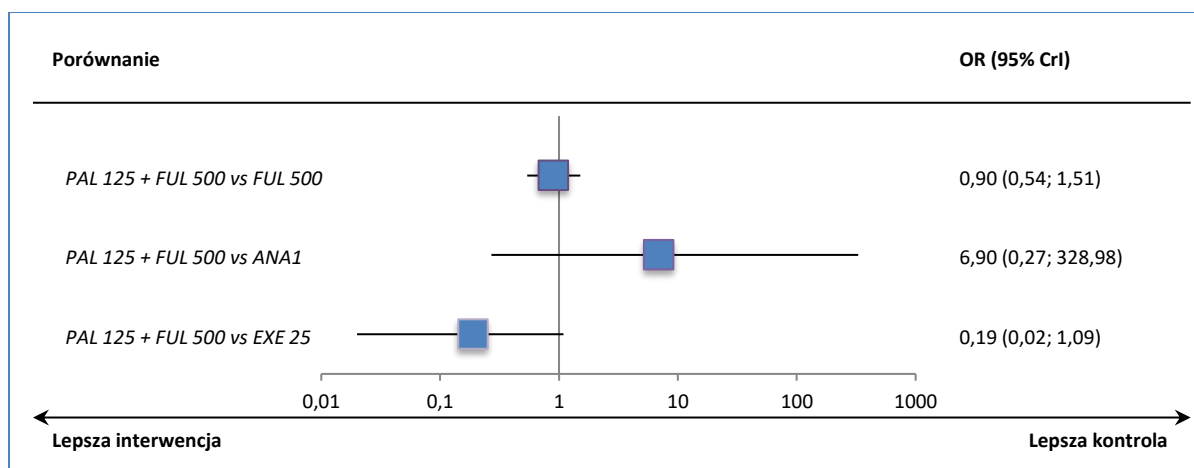
W tabeli poniżej zebrano wyniki porównania pośredniego dla szansy wystąpienia bólu stawów. Obliczenia przeprowadzono wykorzystując dane z 4 badań klinicznych: *PALOMA-3*, *FINDER-1*, *Xu 2011* oraz *SOFEA*, co pozwoliło na porównanie palbocycylibu skojarzonego z fulwestrantem 500 mg z samym fulwestrantem 500 mg, anastrozolem 1 mg oraz eksemestanem 25 mg. Z uwagi na brak odpowiednich danych, nie przeprowadzono porównania z letrozolem 2,5 mg.

Tabela 43. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból stawów.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	0,90 (0,54; 1,51)	0,90 (0,07; 11,70)	Fixed: 54,692 Random: 54,815
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	6,90 (0,27; 328,98)	7,11 (0,04; 1943,02)	
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	0,19 (0,02; 1,09)	0,18 (0,00; 19,49)	

Z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC dla modelu *fixed* (54,692 vs 54,815) został on uznany za lepiej dopasowany do analizowanych danych. W żadnym z rozpatrywanych modeli nie stwierdzono jednak znamienych statystycznie różnic pomiędzy schematem zawierającym palbocycylib oraz fulwestrant 500 mg, a samym fulwestrantem 500 mg, anastrozolem 1 mg czy eksemestanem 25 mg. Wyniki dla modelu *fixed* przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 16. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból stawów, model fixed.



1.6.5.5.5. Ból pleców

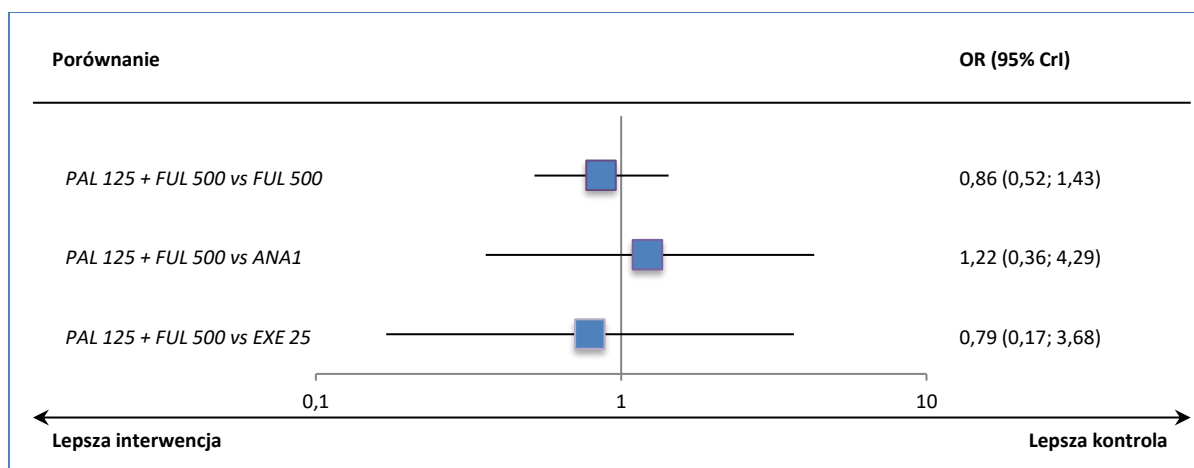
Informacje pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego dla zdarzenia niepożądanego w postaci bólu odnaleziono w sześciu analizowanych badaniach: *PALOMA-3*, *FINDER-1*, *Zhang 2016*, *Trial 0021 (Osborne 2002)*, *Xu 2011* oraz *SOFEA*, i umożliwiły one porównanie palbocyklibu (podawanego z fulwestrantem 500 mg) z anastrozolem 1 mg, samym fulwestrantem 500 mg oraz letrozolem 2,5 mg. Uzyskane w porównaniu pośrednim wyniki zebrano w tabeli poniżej. Z uwagi na brak odpowiednich danych, nie przeprowadzono porównania z letrozolem 2,5 mg.

Tabela 44. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból pleców.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model fixed	Model random	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	0,86 (0,52; 1,43)	0,86 (0,06; 11,37)	Fixed: 80,805 Random: 78,786
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	1,22 (0,36; 4,29)	0,63 (0,01; 23,71)	
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	0,79 (0,17; 3,68)	0,75 (0,01; 70,46)	

Szansa pojawienia się bólu pleców podczas terapii palbocyklibem skojarzonym z fulwestrantem 500 mg była zbliżona do tej występującej podczas terapii anastrozolem 1 mg, samym fulwestrantem 500 mg lub eksemestanem 25 mg – w żadnym z przeprowadzonych porównań (zarówno w modelu *fixed*, jak i *random*) nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między analizowanymi grupami. Model *random* był lepiej dopasowany do analizowanych danych, gdyż wartość parametru DIC dla tego modelu była niższa (78,786 vs 80,805). Wyniki dla modelu *random* przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 17. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból pleców, model random.



1.6.5.5.6. Zaparcia

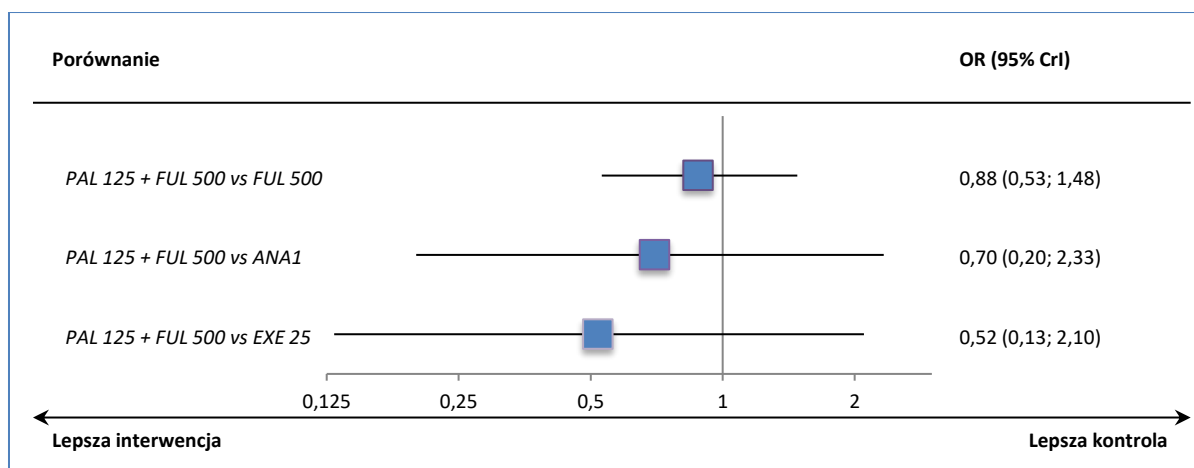
Dane dotyczące częstości występowania zaparć, które mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim odnaleziono w badaniach *PALOMA-3*, *FINDER-1*, *Zhang 2016*, *Trial 0020 (Howell 2002)*, *Trial 0021 (Osborne 2002)* oraz *SOFEA*. Próby te pozwoliły na porównanie terapii skojarzonej palbocycylibu i fulwestrantu (500 mg) z samym fulwestrantem 500 mg, oraz anastrozolem 1 mg i ekseme stanem 25 mg. Z uwagi na brak dostępnych danych mogących zostać wykorzystanych w sieci porównania pośredniego, dla tego zdarzenia nie przeprowadzono porównania z letrozolem 2,5 mg. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zaparcia.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	0,88 (0,53; 1,48)	0,88 (0,12; 6,46)	Fixed: 82,398 Random: 83,255
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	0,70 (0,20; 2,33)	0,68 (0,03; 12,67)	
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	0,52 (0,13; 2,10)	0,51 (0,02; 15,99)	

W żadnym z rozpatrywanych modeli nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między analizowanymi grupami, co świadczy o podobnej częstości występowania zaparć podczas terapii palbocycylibem, letrozolem oraz tamoksyfenem. Model *fixed* lepiej dopasowywał analizowane dane, gdyż wskaźnik DIC dla tego modelu był niższy (82,398 vs 83,255). Na wykresie poniżej przedstawiono dane dla modelu *fixed*.

Wykres 18. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zaparcia, model fixed.



1.6.5.5.7. Kaszel

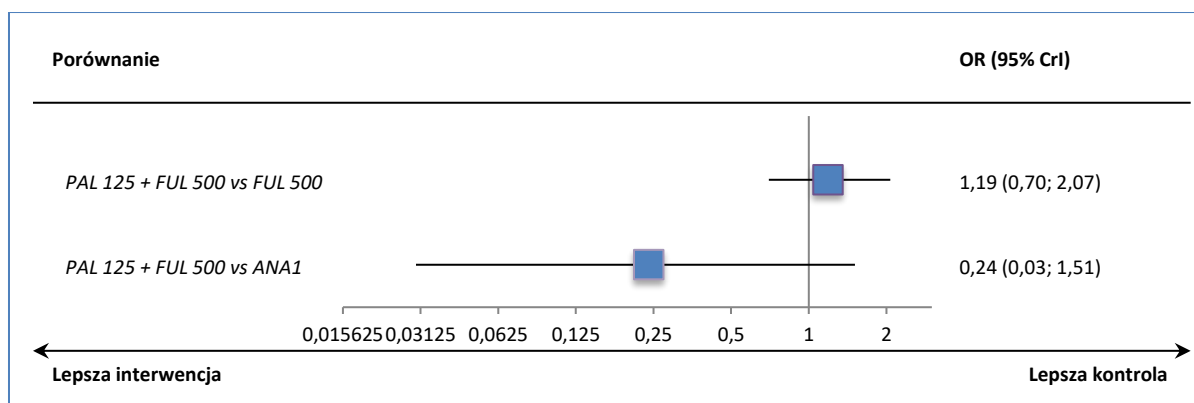
W badaniach *PALOMA-3*, *Zhang 2016*, *Trial 0021 (Osborne 2002)* oraz *Xu 2011* odnaleziono informacje odnośnie częstości występowania kaszlu, które mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim. Dane te pozwoliły na porównanie palbocyklibu (skojarzonego z fulwestrantem 500 mg) z fulwestrantem 500 mg, oraz anastrozolem 1 mg. Z uwagi na brak danych które mogły zostać wykorzystane w analizie sieciowej, nie przeprowadzono porównania z eksemestanem 25 mg oraz letrozolem 2,5 mg Wyniki porównania pośredniego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – kaszel.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	1,19 (0,70; 2,07)	1,19 (0,12; 11,72)	Fixed: 48,156
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	0,24 (0,03; 1,51)	0,31 (0,01; 17,57)	Random: 48,604

W przypadku obu rozpatrywanych modeli nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami, zarówno w porównaniu palbocyklibu z fulwestrantem 500 mg, jak i z anastrozolem 1 mg. Model *fixed*, z uwagi na mniejszy wyniki liczbowy dla parametru DIC (48,156 vs 48,604), lepiej dopasowywał analizowane dane. Wyniki dla tego modelu podsumowano na wykresie poniżej.

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



1.6.5.5.8. Ból głowy

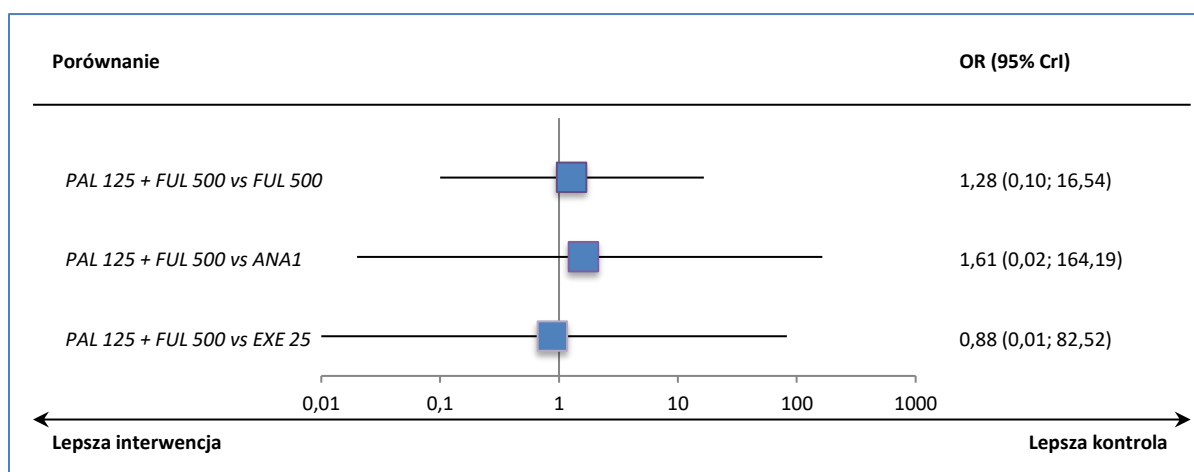
Dane odnośnie bólu głowy, które mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim, odnaleziono w badaniach *PALOMA-3*, *FINDER-1*, *Trial 0020/0021* (publikacja *Robertson 2003*) oraz *SOFEA*, co pozwoliło na porównanie palbocycylibu skojarzonego z fulwestranem 500 mg z samym fulwestranem 500 mg, a także z anastrozolem 1 mg oraz eksemestanem 25 mg. Z uwagi na brak odpowiednich danych, nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z letrozolem 2,5 mg.

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

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	1,28 (0,82; 2,03)	1,28 (0,10; 16,54)	Fixed: 62,169 Random: 62,110
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	1,59 (0,27; 10,02)	1,61 (0,02; 164,19)	
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	0,89 (0,19; 3,67)	0,88 (0,01; 82,52)	

W przypadku obu rozpatrywanych modeli nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Model *random*, z uwagi na mniejszy wyniki liczbowy dla parametru DIC (62,110 vs 62,169), lepiej dopasowywał analizowane dane. Wyniki dla tego modelu podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 20. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból głowy, model random.



1.6.5.5.9. Nudności

Wyniki porównania pośredniego dla zdarzenia niepożądane w postaci nudności zebrano w tabeli poniżej. Obliczenia wykonano w oparciu o dane z 5 analizowanych badań: *PALOMA-3*, *FINDER-1*, *Zhang 2016*, *Trial 0020/0021 (Robertson 2003)*, oraz *Rose 2003*, i pozwoliły one na porównanie palbocycylibu skojarzonego z fulwestrantem 500 mg z samym fulwestrantem 500 mg, anastrozolem 1 mg lub letrozolem 2,5 mg. Z uwagi na brak danych, nie przeprowadzono porównania z eksemestanem 25 mg.

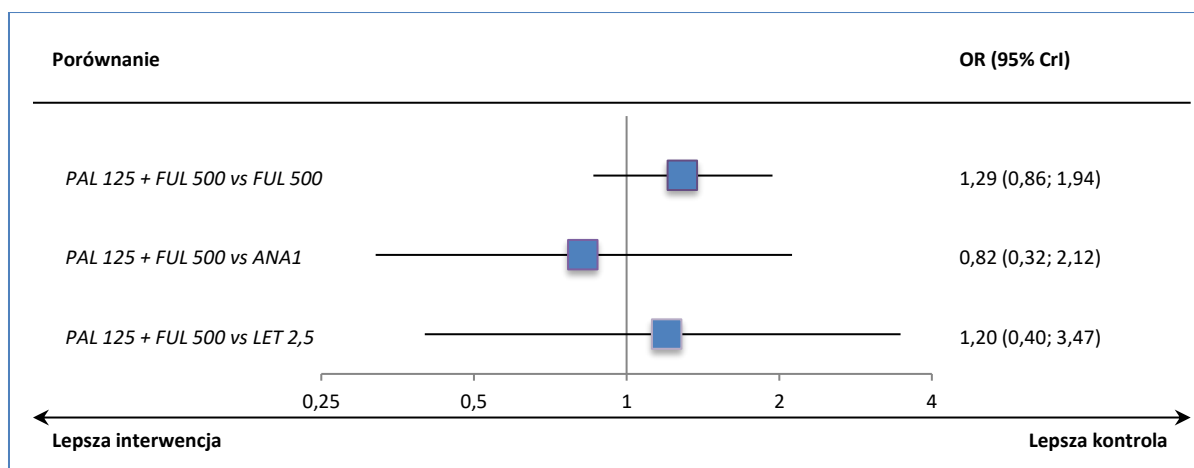
Tabela 48. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – nudności.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	1,29 (0,86; 1,94)	1,29 (0,14; 11,58)	Fixed: 73,910 Random: 74,522
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	0,82 (0,32; 2,12)	0,83 (0,02; 28,22)	
PAL 125 + FUL 500 vs LET 2,5	1,20 (0,40; 3,47)	1,20 (0,02; 77,87)	

Model *fixed* lepiej dopasowywał analizowane dane niż model *random* (DIC 73,910 vs 74,522), ale w żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

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

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



1.6.5.5.10. Ból w miejscu wstrzyknięcia

W porównaniu pośrednim dla częstości występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia uwzględniono dane z badań *PALOMA-3*, *FINDER-1*, *Zhang 2016*, *Trial 0021* (publikacja *Osborne 2002*) oraz *Xu 2011*, co pozwoliło na porównanie palboccyklibu skojarzonego z fulwestrantem 500 mg, z samym fulwestrantem 500 mg oraz anastrozolem 1 mg. Ponieważ nie odnaleziono danych dla tego punktu końcowego, które mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim, nie przeprowadzono porównania z eksemestanem 25 mg oraz letrozolem 2,5 mg. Uzyskane w porównaniu pośrednim wyniki zebrano w tabeli poniżej.

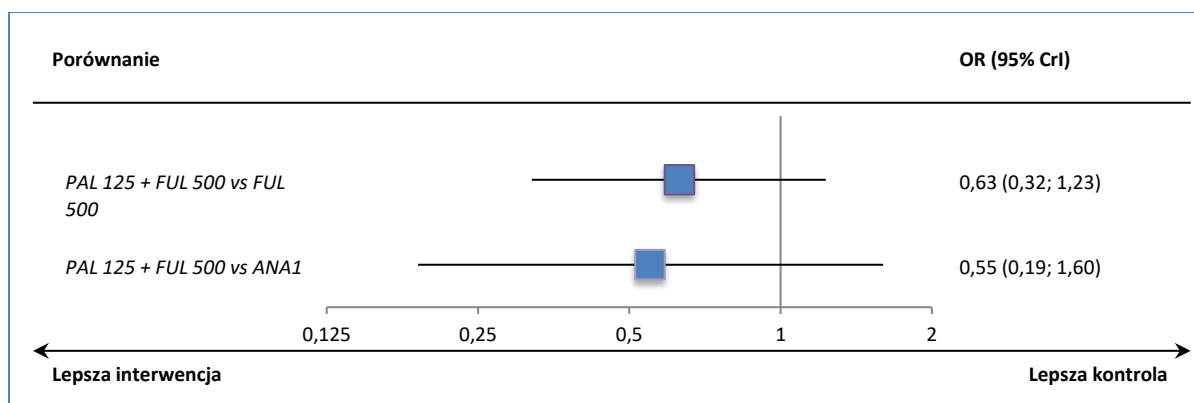
Tabela 49. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból w miejscu wstrzyknięcia.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	0,63 (0,32; 1,23)	0,62 (0,09; 4,44)	Fixed: 67,339
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	0,55 (0,19; 1,60)	0,47 (0,03; 6,93)	Random: 68,277

W żadnym z rozpatrywanych porównań, zarówno w modelu *fixed*, jak i w modelu *random*, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w szansie wystąpienia bólu w miejscu wstrzyknięcia. Model *fixed*, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC, był lepiej dopasowany do analizowanych danych: 67,339 vs 68,277.

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

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



1.6.5.5.11. Gorączka

Informacje o częstości występowania gorączki, które można było wykorzystać w porównaniu pośrednim palbocyklibu (skojarzonego z fulwestrantem 500 mg) z samym fulwestrantem 500 mg oraz anastrozolem 1 mg, odnaleziono w czterech analizowanych badaniach: *PALOMA-3*, *FINDER-1*, *Trial 0021* (*Osborne 2002*) oraz *Xu 2011*. Z uwagi na brak dostępnych odpowiednich danych, nie udało się wykonać porównania z eksemestanem 25 mg oraz letrozolem 2,5 mg dla tego punktu końcowego. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

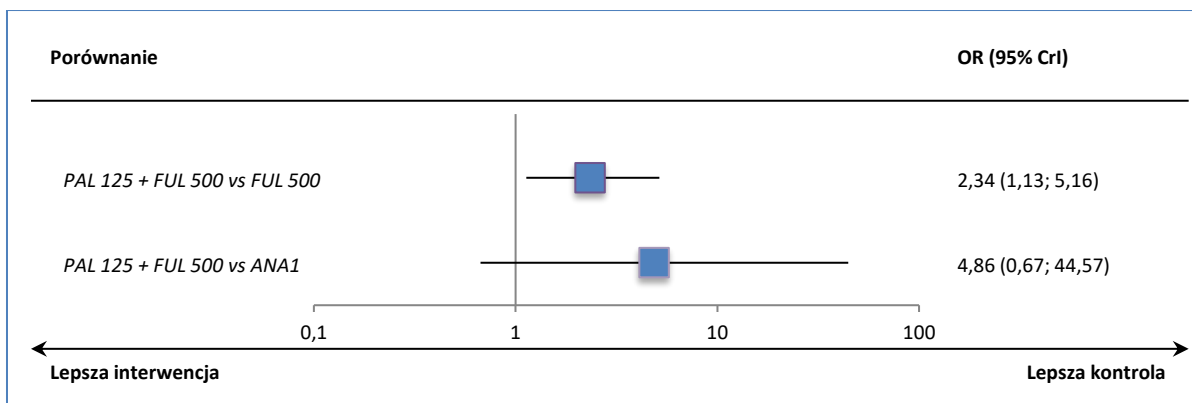
Tabela 50. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – gorączka.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	2,34 (1,13; 5,16)	2,35 (0,20; 27,39)	Fixed: 51,68
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	4,86 (0,67; 44,57)	5,74 (0,10; 431,82)	Random: 51,787

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim parametr DIC miał niższą wartość dla modelu *fixed* (51,68 vs 51,787), więc model ten był lepiej dopasowany do analizowanych danych. W modelu tym stwierdzono istotne zwiększenie szansy pojawienia się gorączki po zastosowaniu palbocyklibu wraz z fulwestrantem 500 mg jedynie w porównaniu z samym fulwestrantem 500 mg, OR = 2,34 (95% CrI: 1,13; 5,16). Z kolei w modelu *random* odnotowano podobne wyniki, które jednak nie uzyskały istotności statystycznej w żadnym z porównań.

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

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



1.6.5.5.12. Zapalenie jamy ustnej

W metaanalizie sieciowej dane odnośnie częstości występowania zapalenia jamy ustnej uzyskano z dwóch publikacji, PALOMA-3 oraz FINDER-1, co z kolei pozwoliło na porównanie palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem 500 mg z samym fulwestrantem 500 mg. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

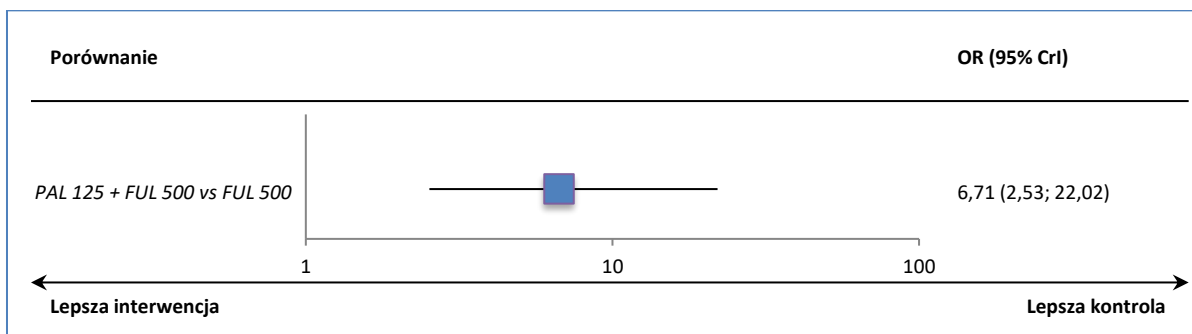
Tabela 51. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zapalenie jamy ustnej.

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model fixed	Model random	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	6,71 (2,53; 22,02)	6,71 (0,47; 98,59)	Fixed: 27,621 Random: 27,780

W modelu *fixed*, który był lepiej dopasowany do analizowanych danych (27,621 vs 27,780), odnotowano znamienne zwiększenie szansy pojawienia się zapalenia jamy ustnej po zastosowaniu palbocyklibu z fulwestrantem 500 mg, w porównaniu do samego fulwestrantu 500 mg: OR = 6,71 (95% CrI: 2,53; 22,02). W modelu *random* nie uzyskano znamienego wyniku.

Wyniki modelu *fixed* przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 24. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zapalenie jamy ustnej, model fixed.



1.6.5.5.13. Bezsenność

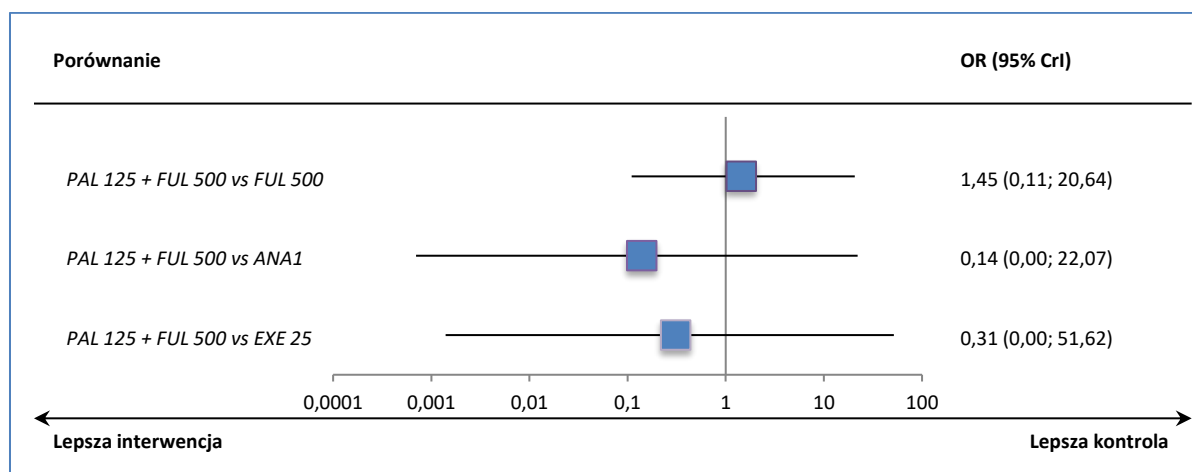
Dane dotyczące częstości występowania bezsenności podczas terapii palbocyklibem skojarzonym z fulwestranem 500 mg, terapii samym fulwestranem 500 mg, anastrozolem 1 mg lub eksemestanem 25 mg, które mogły być wykorzystane w porównaniu pośrednim odnaleziono w czterech analizowanych badaniach: *PALOMA-3*, *FINDER-1*, *Trial 0021 (Osborne 2002)* oraz *SOFEA*. Wyniki porównania pośredniego zebrano w tabeli poniżej.

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

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	1,45 (0,74; 3,01)	1,45 (0,11; 20,64)	Fixed: 56,799 Random: 56,696
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	0,13 (0,00; 1,71)	0,14 (0,00; 22,07)	
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	0,31 (0,01; 4,09)	0,31 (0,00; 51,62)	

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 *random*, uznano go za lepiej dopasowujący analizowane dane (56,696 vs 56,799). Wyniki dla tego modelu podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 25. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – duszność, model *random*.



1.6.5.6. Analiza wrażliwości

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim zaplanowano przeprowadzenie dwóch analiz wrażliwości. W pierwszej z nich (analiza wrażliwości 1) testowano, jak na wynik oceny wpłynie uwzględnienie danych z dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych 23 października 2015 roku), które zostały przedstawiony w charakterystyce produktu leczniczego dla palbocyklibu (dane dla PFS, ORR, oraz CBR). W drugiej analizie wrażliwości (analiza wrażliwości 2) przebadano wpływ wykorzystania popu-

lacji z chorobą mierzalną (zamiast populacji ITT) w obliczeniu obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz korzyści klinicznej.

1.6.5.6.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

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

Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Porównanie	mediana HR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
Analiza wrażliwości 1			
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	0,50 (0,40; 0,62)	0,50 (0,31; 0,78)	Fixed: -5,125 Random: -3,742
PAL 125 + FUL 500 vs ANA 1	0,39 (0,29; 0,53)	0,40 (0,22; 0,79)	
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	0,33 (0,19; 0,57)	0,31 (0,12; 0,70)	

Podobnie jak w analizie głównej, model *fixed* lepiej dopasowywał analizowane dane (DIC -5,125 vs -3,742). Uzyskane wyniki były bardzo zbliżone do analizy głównej i w każdym z przeprowadzonych porównań wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu w danym czasie po zastosowaniu palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem 500 mg, zarówno w modelu *fixed*, jak i w modelu *random*.

1.6.5.6.2. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Poniżej w tabeli zestawiono wyniki analiz wrażliwości przeprowadzonej dla oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), w której wykorzystano dane z *ChPL Ibrance 2017* (analiza wrażliwości 1), lub dla populacji z chorobą mierzalną (analiza wrażliwości 2).

Tabela 54. 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 + FUL 500 vs FUL 500	2,88 (1,62; 5,32)	2,92 (1,04; 8,22)	Fixed: 148,860 Random: 150,045
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	3,24 (1,53; 7,06)	3,19 (0,81; 12,23)	
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	4,36 (1,68; 11,42)	4,58 (1,10; 20,11)	
PAL 125 + FUL 500 vs LET 2,5	1,93 (0,81; 4,64)	1,89 (0,35; 9,59)	

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
Analiza wrażliwości 2			
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	2,74 (1,52; 5,14)	2,75 (0,86; 8,80)	Fixed: 148,653 Random: 149,347
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	3,61 (1,66; 8,05)	3,50 (0,75; 15,58)	
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	4,66 (1,78; 12,45)	4,89 (1,02; 25,18)	
PAL 125 + FUL 500 vs LET 2,5	2,14 (0,88; 5,29)	2,07 (0,31; 13,04)	

W analizie wrażliwości nr 1, uzyskano wyniki zgodne z analizą główną – model *fixed* lepiej dopasowywał analizowane dane (DIC 148,860 vs 150,045), a przeprowadzone porównania wskazywały na korzyść palbocyklibu i były znamienne statystycznie, z wyjątkiem porównania z letrozolem 2,5 mg, w którym nie wykazano istotnego efektu. W modelu *random*, odmiennie niż w głównej analizie, wykazano istotny statystycznie efekt w porównaniu z fulwestrantem 500 mg oraz eksemestanem 25 mg, odpowiednio OR = 2,92 (95% CrI: 1,04; 8,22) oraz OR = 4,58 (95% CrI: 1,10; 20,11).

W analizie wrażliwości nr 2, podobnie jak w analizie głównej, model *fixed* lepiej dopasowywał analizowane dane (DIC 148,653 vs 149,347) i w modelu tym uzyskano wyniki zgodne z analizą główną – palbocyklib skojarzony z letrozolem 500 mg zwiększał szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do większości komparatorów, z wyjątkiem porównania z letrozolem 2,5 mg w którym nie wykazano istotnych statystycznie różnic. W przypadku modelu *random*, w analizie głównej w żadnym z porównań nie stwierdzono znamienych statystycznie wyników, natomiast w analizie wrażliwości stwierdzono istotną statystycznie różnicę dla porównania palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem 500 mg z eksemestanem 25 mg, wskazującą na korzyść palbocyklibu: OR = 4,89 (95% CrI: 1,02; 25,18).

1.6.5.6.3. Korzyść kliniczna (CBR)

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

Tabela 55. 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 + FUL 500 vs FUL 500	2,15 (1,37; 3,37)	2,07 (0,95; 4,33)	Fixed: 169,568 Random: 170,478
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	2,88 (1,84; 4,54)	2,64 (1,13; 5,50)	
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	2,23 (1,23; 4,06)	2,18 (0,88; 5,20)	
PAL 125 + FUL 500 vs LET 2,5	2,33 (1,32; 4,07)	2,12 (0,72; 5,55)	

Porównanie	średnia OR (95% CrI)		DIC
	Model <i>fixed</i>	Model <i>random</i>	
Analiza wrażliwości 2			
PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	1,61 (0,96; 2,71)	1,38 (0,29; 6,01)	
PAL 125 + FUL 500 vs ANA1	3,03 (1,85; 4,95)	2,48 (0,48; 11,58)	Fixed: 176,484
PAL 125 + FUL 500 vs EXE 25	2,12 (1,12; 3,97)	1,94 (0,34; 10,52)	Random: 171,899
PAL 125 + FUL 500 vs LET 2,5	2,44 (1,33; 4,46)	2,01 (0,24; 15,06)	

Wyniki analizy wrażliwości nr 1 były zgodne z wynikami głównej analizy – model *fixed* lepiej dopasowywał analizowane dane (DIC 169,561 vs 170,455) i w każdym z porównań przeprowadzonych w ramach tego modelu wykazano istotnie wyższą szansę uzyskania korzyści klinicznej po zastosowaniu palbocycylibu. W modelu *random* wyniki były podobne, ale znamiennej statystycznie rezultat odnotowano jedynie w porównaniu z anastrozolem 1 mg.

W analizie wrażliwości nr 2 dla szansy uzyskania korzyści klinicznej przeliczono odsetki chorych uzyskujących CBR na populację z chorobą mierzalną. W odróżnieniu do analizy głównej, modelem lepiej dopasowującym dane w tej analizie był model *random*: DIC 171,899 vs 176,484 i w modelu tym w żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono znamiennej statystycznie wyników (w analizie głównej wynik porównania z anastrozolem 1 mg był istotny). W modelu *fixed* uzyskano podobne wyniki co w analizie głównej, przy czym wynik dla porównania z fulwestrantem 500 mg, odmiennie niż w głównej analizie, nie był znamiennej statystycznie.

1.7. 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 fulwestranem) w randomizowanych badaniach klinicznych.

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu ciężkości zgłaszanych 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 56. 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 palbocycylib w skojarzeniu z letrozolem.

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

1.8. 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 „dodatkowego monitorowania” bezpieczeństwa, ze względu na zawartość nowej substancji czynnej (EMA 2017). Aktualna wersja ChPL produktu Ibrance jest datowana na dzień 17. stycznia 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.

1.9. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających leczenie palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem u chorych na zaawansowanego, HER2-ujemnego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *ClinicalTrials.gov* i *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 fulwestrantem w docelowej populacji chorych, bez względu na to, czy pacjentki otrzywały (bądź nie otrzywały) wcześniejsze leczenie hormonalne i czy uzyskano odpowiedź na wcześniejsze leczenie.

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*. Odnaleziono 6 badań, które w przypadku publikacji wyników potencjalnie spełniałyby kryteria włączenia do analizy klinicznej. Charakterystykę odnalezionych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w populacji chorych na zaawansowanego, HER2-ujemnego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych.

Numerы identyfikacyjne	Nazwa	Metodyka / Cel	Harmonogram / planowana rekrutacja
NCT02536742; 2014-005387-15; IBCSG 53-14 / BIG 14-04	A Phase II Study of Palbociclib Plus Fulvestrant Versus Placebo Plus Fulvestrant for Pre-treated Patients With ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer (PYTHIA)	Metodyka: wielośrodkowe RCT II fazy z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Cel: wykazanie wyższości palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem nad placebo z fulwestrantem w wydłużeniu PFS u kobiet po menopauzie, z rozpoznaniem raka piersi ER+/HER2-, przerzutowego lub we wznowie lokoregionalnej, po progresji wcześniejszej linii hormonoterapii (I lub II linii); część programu klinicznego AURORA, prowadzonego w celu scharakteryzowania chorych na raka piersi pod kątem charakterystyki molekularnej (biomarkery).	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 05.2016 Zakończenie: 01.2020 Liczba uczestników: 120 Sponsor: <i>International Breast Cancer Study Group</i>
NCT02028507; 2013-003170-27; GEICAM/2013-02	Phase III Study of Palbociclib (PD-0332991) in Combination With Endocrine Therapy (Exemestane or Fulvestrant) Versus Chemotherapy (Capecitabine) in Hormonal Receptor (HR) Positive/HER2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) Patients With Resistance to Non-steroidal Aromatase Inhibitors (PEARL)	Metodyka: międzynarodowe RCT III fazy, bez zaślepienia, w schemacie grup równoległych. Cel: ocena efektywności klinicznej palbocyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią (2 kohorty: eksemestan lub fulwestrant) w porównaniu do chemioterapii (kapecytabina) u chorych na przerzutowego raka piersi HR+/HER2-, opornych na leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy.	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 03.2014 Zakończenie: 09.2019 Liczba uczestników: 600 Sponsor: <i>Spanish Breast Cancer Research Group</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	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 miej-	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 08.2015 Zakończenie: 07.2018 Liczba uczestników: 304

Numery identyfikacyjne	Nazwa	Metodyka / Cel	Harmonogram / planowana rekrutacja
	HER2 Negative, ER+ Metastatic Breast Cancer (PARSIFAL)	scowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR+/HER2-.	Sponsor: MedSIR
NCT02690480; 2015-002437-21; GEICAM/2014-12	A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multicentre, Phase II Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant (Faslodex™) 500mg With Placebo and Fulvestrant (Faslodex™) 500 mg in Combination With PD-0332991 (Palbociclib) as First Line Treatment for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-positive Metastatic Breast Cancer, Who Have Completed at Least 5 Years of Adjuvant Endocrine Therapy and Remained Disease Free for More Than 12 Months Following Its Completion or Have "de Novo" Metastatic Disease (FLIPPER)	Metodyka: wieloośrodkowe RCT II Cel: porównawcza ocena skuteczności fulwestrantu w skojarzeniu z palbocyklibem względem PFS u kobiet po menopauzie z rozpoznaniem przerzutowego raka piersi HR+/HER2-, które były wcześniej poddane hormonoterapii trwającej ≥5 lat i pozostawały wolne od progresji przez >12 mies. po jej zakończeniu lub z rozpoznaniem choroby przerzutowej <i>de novo</i> .	Status: rekrutacja w toku Rozpoczęcie: 02.2016 Zakończenie: 01.2018 Liczba uczestników: 190 Sponsor: Spanish Breast Cancer Research Group
NCT03079011; 2016-004360-18; UC-0140/1615 - UCBG3-05	Randomized, Open Label, Multicentric Phase III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Palbociclib in Combination With HTdriven by ctDNA ESR1 Mutation Monitoring in ER+, HER2-negative Metastatic Breast Cancer Patients (PADA-1)	Metodyka: wieloośrodkowe RCT III fazy. Cel: ocena możliwości zmiany leku stosowanego w hormonoterapii (inhibitora aromatazy na fulwestrant), w terapii skojarzonej z palbocyklibem, w przypadku wystąpienia mutacji ESR1 w DNA krążących komórek guza, u chorych na zaawansowanego/przerzutowego raka piersi HR+/HER2-, potencjalnie wykazujących wrażliwość na inhibitory aromatazy.	Status: przed rekrutacją Rozpoczęcie: 04.2017 Zakończenie: 04.2024 Liczba uczestników: 800 Sponsor: UNICANCER
2014-004226-18; 20140930	Metasztatikus ER+ HER2- férfi emlőrák fulvestant és CKD 4/6 inhibitor palbociclib kezelésae többszörös megelőző kemo-terápia, endokrin terápia és molekuláris célzott terápia után	Metodyka: badanie III fazy, bez randomizacji i grupy kontrolnej. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego palbocyklibem i fulwestrantem mężczyzn chorych na przerzutowego raka piersi ER+/HER-.	Status: badanie w toku Rozpoczęcie: 10.2014* Zakończenie: bd Liczba uczestników: bd Sponsor: Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Onkotrápiás Klinika

* Data pozwolenia na rozpoczęcie badania

Ponadto w rejestrze zidentyfikowano rekord badania włączonego do analizy klinicznej, którego wyniki już zostały opublikowane: PALOMA-3 (NCT01942135).

1.10. 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 fulwestrantem w populacji chorych na hormonozależnego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi. We wszystkich analizowanych przeglądach uwzględniono badanie *PALOMA-3*. 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 fulwestrantem charakteryzuje się istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do monoterapii fulwestrantem. Także korzyść kliniczna była istotnie częściej uzyskiwana przez pacjentki leczone palbocyklibem. Dodatkowo podano także, że 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 fulwestrantem wymieniono leukopenię, neutropenię i niedokrwistość.

Badania z randomizacją

Do analizy włączono jedno badanie z randomizacją – *PALOMA-3* – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo palbocyklibu (PAL) podawanego w skojarzeniu z fulwestrantem, u kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego (LABC, z ang. *Locally Advanced Breast Cancer*) lub przerzutowego raka piersi (MBC, z ang. *Metastatic Breast Cancer*), HR-dodatniego, HER2-ujemnego, które wcześniej otrzymywały terapię hormonalną, w porównaniu do fulwestrantu. W badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie poprzez wprowadzenie w grupie fulwestrantu placebo dopasowanego do palbocyklibu. Do badania włączono 347 i 174 pacjentki, z których 345 i 172 otrzymały odpowiednio skojarzenie palbocyklibu z fulwestrantem lub monoterapię fulwestrantem i placebo.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Zarówno w analizie wstępnej (*Turner 2015*, data odcięcia danych 5 grudnia 2014 r.), jak i analizie końcowej (*Cristofanilli 2016*, odcięcia danych 16 marca 2015 r.) wykazano, że palbocyklib podawany z fulwestrantem istotnie wpływał na wydłużenie czasu bez progresji choroby lub zgonu, odpowiednio 9,2 vs 3,8 miesięcy, HR = 0,42 (95% CI: 0,32; 0,56), $p < 0,001$ i 9,5 vs 4,6 miesiąca, HR = 0,46 (95% CI: 0,36; 0,59), $p < 0,0001$. Hazard względny PFS w grupie palbocyklibu w porównaniu do kontroli w zaktualizowanej ocenie przeprowadzonej 23 października 2015 roku (dane z *ChPL Ibrance 2017*) wyniósł 0,497 (95% CI: 0,398; 0,620), $p < 0,000001$.

Wyniki zaślepionej analizy, przeprowadzonej w celu audytu głównej oceny, potwierdziły istotność wyniku analizy – w grupie palbocyklibu mediana PFS nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie samego fulwestrantu wyniosła 3,7 miesiąca; HR = 0,37 (95% CI: 0,23; 0,59), $p < 0,0001$.

Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie większości wyjściowych charakterystyk: przeprowadzone przez autorów badania analizy w podgrupach zarówno dla analizy wstępnej, jak również analizy końcowej, nie wykazały znamiennych interakcji pomiędzy ocenianymi czynnikami; wyniki spójne we wszystkich ocenianych podgrupach, a brak istotności statystycznej w pojedynczych przypadkach wynikał z małej liczebności próby.

Przeżycie całkowite (OS). Dla żadnego z punktów odcięcia danych nie odnotowano wystarczającej liczby zgonów do przeprowadzenia analizy przeżycia. W publikacji *Cristofanilli 2016*, prezentującej wyniki z dłuższego okresu obserwacji wystąpiło 57 zgonów (29% z wymaganych do analizy 197 zdarzeń): 36 (10,4%) w grupie otrzymującej palbocyklib z fulwestrantem oraz 21 (12,1%) w grupie otrzymującej fulwestrant wraz z placebo.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) w populacji ITT próby dla ostatniego punktu odcięcia danych uzyskało 19,0% i 8,6% pacjentek odpowiednio przyjmujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem i fulwestrant w monoterapii. Różnice między grupami były istotne statystycznie – RB = 2,21 (95% CI: 1,30; 3,75), $p = 0,0034$, NNT = 10 (95% CI: 7; 23). Z kolei **korzyść kliniczną (CBR)** stwierdzono odpowiednio u 66,6% pacjentek w grupie PAL + FUL i 39,7% chorych w grupie FUL. Również te różnice były znamienne statystycznie – RB = 1,68 (95% CI: 1,38; 2,05), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 6).

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

Ocena jakości życia. Zmiana punktacji kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wskazała istotną na poprawę jakości życia pacjentek otrzymujących palbocyklib i fulwestrant w odniesieniu do chorych leczonych tylko fulwestrantem, MD = 3,10 (95% CI: 0,31; 5,89), $p = 0,0294$. W większości podskal nie stwierdzono istotnych różnic między interwencjami – jedynie ocena funkcjonowania emocjonalnego uległa znamiennej poprawie podczas stosowania palbocyklibu. W przypadku oceny objawów stwierdzono istotne zmniejszenie nasilenia nudności i wymiotów oraz bólu. Z kolei w większości elementów kwestionariusza EORTC QLQ-BR23 nie stwierdzono znamiennych różnic między analizowanymi grupami – istotną poprawę odnotowano tylko w przypadku dyskomfortu związanego z utratą włosów. W badaniu odnotowano także, że mediana czasu do pogorszenia odczuwalnego bólu była istotnie mniejsza w grupie palbocyklibu, 8,0 vs 2,8 miesiąca, HR = 0,642 (95% CI: 0,487; 0,846), $p < 0,001$. Mediana czasu do pogorszenia jakości życia nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup, jednak hazard względny wyznaczony dla tego parametru, HR = 0,641 (95% CI: 0,45; 0,91), świadczy o znamien-

nie mniejszym ryzyku pogorszenia jakości życia w danym czasie po zastosowaniu palbocyklibu, $p = 0,0065$.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji *safety*, czyli w obrębie chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. W opisie przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji w ocenie danego zdarzenia niepożądanego.

Częstość **ciężkich (*serious*) AEs i przerwania leczenia z powodu AEs** nie różniła się istotnie między grupą palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do monoterapii fulwestrantem, odpowiednio 12,8% vs 17,4%, RR = 0,73 (95% CI: 0,48; 1,12) i 4,1% vs 1,7%, RR = 2,33 (95% CI: 0,68; 7,99).

Zgony. W trakcie leczenia oraz w okresie 28 dni po jego zakończeniu nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu wynikającego z AEs. Odnotowano natomiast 5 przypadków AEs w grupie palbocyklibu, które były przyczyną zgonu, ale nie były związane z prowadzonym leczeniem. W grupie monoterapii fulwestrantem stwierdzono 1 zgon z powodu krwotoku śródmózgowego.

AEs bez względu na stopień nasilenia

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

- AEs ogółem: 99% vs 90%, RR = 1,10 (95% CI: 1,05; 1,16), $p = 0,0002$, NNH = 12 (8; 23);
- neutropenia: 80,9% vs 3,5%; RR = 23,18 (95% CI: 10,55; 50,97), $p < 0,0001$, NNH = 2 (95% CI: 2; 2);
- niedokrwistość: 27,8% vs 11,0%; RR = 2,52 (95% CI: 1,60; 3,98), $p < 0,0001$, NNH = 6 (95% CI: 5; 10);
- leukopenia: 49,6% vs 4,1%; RR = 12,18 (95% CI: 5,85; 25,36), $p < 0,0001$, NNH = 3 (95% CI: 2; 3);
- trombocytopenia: 21,2% vs 0,0%; RR = 73,50 (95% CI: 4,58; 1179,10), $p = 0,0024$, NNH = 5 (95% CI: 4; 6);
- zmęczenie: 39,1% vs 28,5%; RR = 1,37 (95% CI: 1,05; 1,80), $p = 0,0216$, NNH = 10 (95% CI: 6; 47);
- łyśienie: 16,8% vs 6,4%; RR = 2,63 (95% CI: 1,42; 4,88), $p = 0,0022$, NNH = 19 (95% CI: 7; 20);
- zakażenia: 41,7% vs 30,2%; RR = 1,38 (95% CI: 1,07; 1,79), $p = 0,0147$, NNH = 9 (95% CI: 5; 35);

- utrata apetytu: 15,1% vs 8,1%; RR = 1,85 (95% CI: 1,06; 3,25), p = 0,0314, NNH = 15 (95% CI: 9; 74);
- gorączka: 11,0% vs 5,2%; RR = 2,10 (95% CI: 1,04; 4,25), p = 0,0380, NNH = 18 (95% CI: 10; 92);
- wysypka: 15,1% vs 5,2%; RR = 2,88 (95% CI: 1,45; 5,71), p = 0,0024, NNH = 11 (95% CI: 7; 21);
- zapalenie jamy ustnej: 12,5% vs 2,3%; RR = 5,36 (95% CI: 1,96; 14,69), p = 0,0011, NNH = 10 (95% CI: 7; 17).

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

- ból w klatce piersiowej: 2,3% vs 6,4%; RR = 0,36 (95% CI: 0,15; 0,88), p = 0,0258, NNT = 25 (95% CI: 13; 1111);
- hiperkaliemia: 0,3% vs 2,9%; RR = 0,10 (95% CI: 0,01; 0,85), p = 0,0347, NNT = 39 (95% CI: 20; 2320).

AEs 3-4. stopnia

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

- AEs 3. stopnia ogółem: 73% vs 22%, RR = 3,31 (95% CI: 2,48; 4,41), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 3);
- neutropenia 3. stopnia: 64,6% vs 0,6%; RR = 111,18 (15,73; 785,99), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 2);
- leukopenia 3. stopnia: 27,5% vs 1,2%; RR = 23,68 (95% CI: 5,91; 94,93), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 4; 5);

Nie stwierdzono żadnych AEs 3-4. stopnia, które wystąpiły z istotnie większą częstością w grupie FUL w porównaniu do PAL+FUL.

Porównanie pośrednie

Do porównania włączono ogółem 12 prób klinicznych: *PALOMA-3* porównującą palbocyklib 125 mg skojarzony z fulwestrantem 500 mg, *CONFIRM* oraz *Zhang 2016* porównującą dwa różne schematy dawkowania fulwestrantu, 500 mg w monoterapii z 250 mg w monoterapii, *FINDER-1* oraz *FINDER-2* porównujące fulwestrant 250, 500 oraz 500/250 mg w monoterapii, *Trial 0020/0021* oraz *Xu 2011* porównujące fulwestrant 250 mg oraz anastrozol 1 mg, próby *EFFECT* i *SoFEA* porównujące fulwestrant 500/250 mg z eksemestanem 25 mg, *Campos 2009* porównującą eksemestan z anastrozolem 1 mg oraz próbę *Rose 2003*, porównującą anastrozol 1 mg z letrozolem 2,5 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. Przeprowadzono również dwie analizy wrażliwości: w pierwszej uwzględniono dane dla PFS, ORR oraz CBR z charakterystyki produktu leczniczego palbocyklibu (dalszy punkt odcięcia analizy), w drugiej przebadano wpływ przeliczenia ORR oraz CBR na populację z chorobą mierzalną/oceniającą.

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 fulwestrantem 500 mg, HR = 0,46 (95% CrI: 0,36; 0,59), jak i w porównaniu z anastrozolem 1 mg, HR = 0,36 (95% CrI: 0,27; 0,50) oraz eksemestanem 25 mg: HR = 0,30 (95% CrI: 0,17; 0,54).

W analizie wrażliwości (dane dla PFS po stronie palbocyklibu z *ChPL Ibrance 2017*) uzyskane wyniki były bardzo zbliżone do analizy głównej i w każdym z przeprowadzonych porównań wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu po zastosowaniu palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem 500 mg: w porównaniu z fulwestrantem 500 mg, HR = 0,50 (95% CrI: 0,40; 0,62), jak i w porównaniu z anastrozolem 1 mg, HR = 0,39 (95% CrI: 0,29; 0,53) oraz eksemestanem 25 mg: HR = 0,33 (95% CrI: 0,19; 0,57).

Przeżycie całkowite (OS): uzyskane hazardy względne wskazywały na brak różnic w przeżyciu całkowitym wśród pacjentek otrzymujących palbocyklib skojarzony z fulwestrantem 500 mg, w porównaniu do analizowanych komparatorów: HR = 1,06 (95% CrI: 0,48; 2,34) w porównaniu z fulwestrantem 500 mg, HR = 0,88 (95% CrI: 0,39; 2,00) w porównaniu z anastrozolem 1 mg oraz HR = 0,93 (95% CrI: 0,40; 2,17) w porównaniu z letrozolem 2,5 mg.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR): szansa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie była około 2,5 razy wyższa po zastosowaniu schematu z palbocyklibem i fulwestrantem 500 mg, w porównaniu do samego fulwestrantu 500 mg: OR = 2,55 (95% CrI: 1,43; 4,72), oraz prawie 3 razy wyższa w porównaniu z letrozolem, OR = 2,87 (95% CrI: 1,35; 6,32) i prawie 4 razy wyższa w porównaniu z eksemestanem 25 mg, OR = 3,86 (95% CrI: 1,48; 10,16). W porównaniu z letrozolem 2,5 mg nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic, OR = 1,71 (95% CrI: 0,71; 4,13), choć wynik liczbowo wskazywał na lepszy efekt palbocyklibu, podobnie jak w pozostałych porównaniach.

Wyniki obu przeprowadzonych analiz wrażliwości potwierdziły wynik głównej analizy, wskazując na znamienne korzystny efekt palbocyklibu w porównaniu z fulwestrantem 500 mg, anastrozolem 1 mg oraz eksemestanem 25 mg, oraz na brak znamienych wyników w porównaniu z letrozolem 2,5 mg.

Korzyść kliniczna (CBR): obserwowano znamienne zwiększenie szansy uzyskania korzyści klinicznej po zastosowaniu schematu z palbocyklibem w każdym z przeprowadzonych porównań: OR = 2,17 (95% CrI: 1,39; 3,42) w porównaniu z fulwestrantem 500 mg, OR = 2,92 (95% CrI: 1,87; 4,60) w porównaniu z anastrozolem 1 mg, OR = 2,26 (95% CrI: 1,25; 4,12) w porównaniu z eksemestanem 25 mg oraz OR = 2,36 (95% CrI: 1,34; 4,12) w porównaniu z letrozolem 2,5 mg.

Wnioskowanie nie zmieniało się w przypadku uwzględnienia najnowszych danych dotyczących odpowiedzi na leczenie (dane z *ChPL Ibrance 2017*), natomiast gdy odpowiedź przeliczono na populację chorych z chorobą mierzalną, uzyskane wyniki nie były znamienne statystycznie (zmiana modelu na model efektów losowych).

Bezpieczeństwo

Szansa pojawienia się jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień była istotnie wyższa u pacjentek leczonych palbocyklibem skojarzonym z fulwestrantem 500 mg, w porównaniu do fulwestrantu 500 mg, OR = 14,53 (95% CrI: 4,38; 64,20), w porównaniu do anastrozolu 1 mg, OR = 16,51 (95% CrI: 4,33; 80,16) oraz w porównaniu do letrozolu 2,5 mg, OR = 12,76 (95% CrI: 3,18; 65,10). Nie wykazano jednak, by palbocyklib skojarzony z fulwestrantem 500 mg wpływał istotnie na zwiększenie szansy wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, oraz szansy wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, w żadnym z przeprowadzonych porównań.

Zdarzenia niepożądane w postaci uderzeń gorąca, bólu stawów, bólu pleców, zaparć, kaszlu, bólu głowy, nudności, bólu w miejscu wstrzyknięcia oraz bezsenności występowały z podobną częstością w grupie palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem, co w grupach ocenianych komparatorów i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w obliczanym ilorazie szans.

Szansa wystąpienia zmęczenia była znamienne wyższa podczas terapii palbocyklibem skojarzonym z fulwestrantem 500 mg jedynie w porównaniu z samym fulwestrantem 500 mg, OR = 1,62 (95% CrI: 1,09; 2,42), podobnie jak szansa wystąpienia gorączki, OR = 2,34 (95% CrI: 1,13; 5,16) oraz zapalenia jamy ustnej, OR = 6,71 (95% CrI: 2,53; 22,02).

1.1. Dyskusja

Palbocyklib (Ibrance) jest innowacyjnym lekiem przeciwnowotworowym, zarejestrowanym w 2015 roku przez FDA i w 2016 roku przez EMA. Palbocyklib jest doustnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin CDK4/6, które odgrywają kluczową rolę w regulacji cyklu podziału komórkowego – co prowadzi do zaburzenia cyklu podziału komórek nowotworu, a w konsekwencji do ograniczenia ich proliferacji (*ChPL Ibrance 2017*). Odkrycia związane z kluczowymi regulatorami w cyklu komórkowym, w tym opisanie roli cyklin oraz kinaz zależnych od cyklin (CDK) przez Lelanda H. Hartwella, R. Timothy'ego Hunta i Paula M. Nurse'a zostało w 2001 r. uhonorowane Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny (*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*). W konsekwencji palbocyklib wykazuje działanie synergistyczne z terapią antyestrogenową, odwracając oporność na leczenie hormonalne.

Niniejsza analiza miała na celu ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem”. Do programu kwalifikowane będą chore na zaawansowanego raka piersi, tj. w nieresekcyjnej wznowie lokoregionalnej lub u których doszło do rozsiewu choroby, z udokumentowaną ekspresją receptora estrogenowego (ER) oraz brakiem nadekspresji receptora HER2, u których doszło do progresji w trakcie lub w krótkim czasie od poprzedniej linii hormonoterapii (w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej albo w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii 1. rzutu choroby zaawansowanej). Kwalifikacja do wnioskowanego programu nie jest ograniczona do pacjentek po menopauzie, natomiast u chorych w stanie przed- lub okołomenopauzalnym wymagane będzie farmakologiczne hamowanie czynności jajników.

Jako komparatory dla ocenianego schematu leczenia wybrano rekomendowane, refundowane i stosowane obecnie w Polsce leki hormonalne, stosowane u chorych, które były już poddawane hormonoterapii, ale doszło u nich do progresji choroby: fulwestrant (kompetencyjny antagonist receptoru estrogenowego) oraz niesteroidowe inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol i ekseme stan).

W celu identyfikacji opublikowanych badań dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem, w porównaniu do każdego z wybranych komparatorów, opraco-

wano specyficzną strategię wyszukiwania, którą następnie implementowano w wybranych bazach danych klinicznych: Pubmed, Embase oraz Cochrane. Strategia obejmowała wszystkie potencjalne leki hormonalne, celem oceny możliwości stworzenia szerokiej sieci porównania pośredniego. W wyniku tego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją: *PALOMA-3*, bezpośrednio porównujące efektywność skojarzenia palbocyklibu z fulwestranem, z samym fulwestranem. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących terapię palbocyklibem z pozostałymi komparatorami, podjęto decyzję o wykonaniu porównania pośredniego. Z uwagi na obecność trzech dodatkowych komparatorów, już w początkowym etapie realizacji analizy brano pod uwagę potencjalną konieczność przeprowadzenia wieloetapowych porównań i jako metodę porównania pośredniego wybrano metodę analizy sieciowej (NMA, z ang. *network meta analysis*).

Próba kliniczna *PALOMA-3* jest badaniem stosunkowo nowym, natomiast leki hormonalne wybrane jako komparatory są już obecne na rynku od kilkunastu (kilkudziesięciu) lat. Wstępna analiza badań pierwotnych i wtórnych wskazywała, że kryteria selekcji populacji do starszych prób klinicznych nie zawsze uwzględniały charakterystyki chorych uznawane obecnie za istotne czynniki rokownicze, w związku z czym badania te prowadzone były często w szerokich, niejednorodnych populacjach. W związku z tym, dla umożliwienia przeprowadzenia porównań pośrednich z wybranymi komparatorami, kryteria włączenia badań do metaanalizy sieciowej zostały sformułowane mniej restrykcyjnie, niż pierwotnie przyjęte kryteria wyszukiwania badań *head-to-head*. Dopuszczano włączenie prób uwzględniających także pacjentki z nieznanym lub ujemnym statusem receptorów hormonalnych, pod warunkiem, że dodatni stan receptora ER stwierdzono u większości (> 50%) badanych chorych oraz chore z nieznanym lub dodatnim stanem receptora HER2. Przyjęte założenia mogą prowadzić do pewnych ograniczeń odnośnie wnioskowania z porównania pośredniego, jednak zaznaczyć należy, że w badaniach uwzględnianych ostatecznie w analizie znacząca większość pacjentek chorowała na raka ER+ oraz przeważnie miała status HER2-.

Wyniki badania *PALOMA-3* wskazują na korzystny efekt palbocyklibu skojarzonego z fulwestranem w porównaniu z monoterapią fulwestranem, w postaci istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby, zwiększonej częstości uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz „korzyści klinicznej”, zdefiniowanej jako uzyskanie co najmniej długotrwałej (tj. utrzymującej się przez ≥ 24 tygodnie) stabilizacji choroby. W przypadku oceny PFS liczbowo wyniki dotyczące wartości HR w przypadku skojarzenia palbocyklibu z fulwestranem wskazują nawet na większą korzyść kliniczną niż w przypadku skojarzenia z letrozolem (*PALOMA-1*, *PALOMA-2*). Niska wartość HR (0,4-0,5 – w zależności od daty odcięcia danych) oraz wąski 95-procentowy przedział ufności wskazuje, że poprawa PFS uzyskana w wyniku zastosowania palbocyklibu jest znaczna i istotna klinicznie. Wpływ na przeżycie

całkowite nie został na tym etapie udowodniony, w badaniu *PALOMA-3* wykazano korzyść liczbową, natomiast wynik nie był istotny statystycznie – badanie było projektowane do oceny w pierwszym rzędzie PFS, nie miało wystarczającej mocy do oceny OS. Trzeba zaznaczyć, że właściwa ocena tego punktu końcowego u chorych z hormonozależnym rakiem piersi wymaga zastosowania długotrwałej obserwacji, gdyż oczekiwane przeżycia 5-letnie w tej populacji wynoszą co najmniej 85% (*Parise 2014*). Zdarzenia niepożądane występowały ogółem częściej w przypadku terapii palbocyklibem skojarzonym z fulwestrantem niż terapii samym fulwestrantem – najczęściej obserwowano zwiększenie ryzyka zdarzeń hematologicznych, takich jak neutropenia, małopłytkowość, leukopenia i niedokrwistość. Istotnie zostało zwiększone m.in. ryzyko poważnej neutropenii, dodatkowa analiza ukierunkowana na ocenę tego zdarzenia niepożądanego wykazała jednak, że neutropenia związana ze stosowaniem palbocyklibu jest przemijająca i niezwiązana ze wzrostem częstości gorączki neutropenicznej. Wśród zdarzeń niehematologicznych zwiększeniu ulega częstość występowania zakażeń, zmęczenia, łysienia, zapaleń jamy ustnej, zmniejszenia łaknienia, wysypki i gorączki. Dodanie palbocyklibu do fulwestrantu nie zwiększało ponadto śmiertelności, a częstość wycofywania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych nie różniła się między grupami. Nie stwierdzono także pogorszenia jakości życia pacjentek, pomimo zastosowania bardziej intensywnego leczenia.

Metaanaliza sieciowa umożliwi 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 fulwestrantem) tylko z jednym komparatorem – fulwestrantem 500 mg. W związku z tym, badania oceniające fulwestrant dawce 500 mg stanowiły kluczowy element sieci, gdyż umożliwiały porównanie palbocyklibu przez fulwestrant 500 mg z innymi komparatorami. W wyszukiwaniu zidentyfikowano 4 takie badania – *CONFIRM*, *FINDER 1*, *FINDER 2* i *Zhang 2016*. Populacja tych badań była zbliżona do charakterystyki próby *PALOMA-3*, choć występowały pewne różnice: populacje wymienionych badań nie były ograniczone do nowotworów HER2-ujemnych, dopuszczano kwalifikację chorych ze sprawnością upośledzoną w stopniu 2. w skali ECOG lub WHO, nie jest również jasne (z uwagi na nieprecyzyjnie opisane kryteria włączenia/wykluczenia), czy z badania *FINDER 1* wykluczano chore, które przebyły 2 linie chemioterapii; we wszystkich wymienionych badaniach uczestniczyły natomiast wyłącznie chore z ekspresją receptora ER.

Z uwagi na ograniczenia przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, przeprowadzono szereg analiz wrażliwości, w których sprawdzono jak wyniki porównania pośredniego zmieniają się w zależności od użytych danych. W analizach testowano przede wszystkim wpływ uwzględnienia danych dla PFS, ORR oraz CBR z późniejszego okresu obserwacji (23 października 2015 r.), które nie zostały opublikowane oficjalnie, a były przytoczone w charakterystyce produktu leczniczego dla palbocyklibu (ChPL Ibrance 2017), a także przetestowano wpływ przeliczenia punktów końcowych dotyczących odpowiedzi (ORR oraz CBR) na populację z chorobą mierzalną/oceniającą.

Wyniki porównania pośredniego z pozostałymi komparatorami ocenianymi w analizie były generalnie zbliżone do wyników porównania z fulwestrantem, z istotnie większą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi w porównaniu do anastrozolu i eksemestanu, istotnie większą szansą uzyskania co najmniej długotrwałej stabilizacji choroby w porównaniu do anastrozolu, eksemestanu i letrozolu oraz wydłużeniem przeżycia bez progresji w porównaniu do anastrozolu. W porównaniu pośrednim stwierdzono ogólnie wyższą częstość zdarzeń niepożądanych podczas terapii palbocyklibem i fulwestrantem w porównaniu do pozostałych komparatorów, nie stwierdzono natomiast istotnego wzrostu szansy przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ani większości z odrębnie analizowanych zdarzeń, z wyjątkiem zmęczenia, gorączki oraz zapalenia jamy ustnej, które występowały znamienne częściej w porównaniu palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem z samym fulwestrantem. Wyniki analizy wrażliwości w większości przypadków potwierdzały te obserwowane w ramach głównej analizy; jedynie analiza w populacji z chorobą mierzalną dla szansy uzyskania korzyści klinicznej, w odróżnieniu od analizy głównej, nie dała znamienych rezultatów.

Korzyść terapeutyczna płynąca z wprowadzenia nowego leku powinna być przeważać nad ryzykiem zdrowotnym i dyskomfortem wynikającym ze zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych. W przypadku palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem wykazano wysoką skuteczność kliniczną u chorych na zaawansowanego raka piersi, w przewodze ER-dodatniego, HER2-ujemnego w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji choroby, uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie i „korzyści klinicznej” definiowanej jako uzyskanie odpowiedzi lub długotrwałej stabilizacji choroby. Zastosowanie palbocyklibu prowadziło także do istotnego wydłużenia czasu do pogorszenia jakości życia i czasu do pogłębienia odczuwanego bólu.

Obserwowano istotnie zwiększoną częstość hematologicznych zdarzeń niepożądanych, w przypadku neutropenii przekraczającą nawet 70% (w porównaniu do kilku procent w ramieniu z samym fulwestrantem). 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 zostało potwierdzone w dodatkowej, ukierunkowanej na pogłębioną ocenę bezpieczeństwa analizie wyników RCT *PALOMA-3* (*Verma 2016*). 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 fulwestranem – 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. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibrance zaleca wykonywanie pełnej morfologii 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.

W ostatnich latach w Polsce refundacją obejmowano nowe terapie dla chorych na HER2-dodatniego raka piersi (trastuzumab, pertuzumab), co znacząco poprawiło efekty leczenia tej subpopulacji. Natomiast we wskazaniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi dostępne opcje leczenia od około dziesięciu lat ograniczają się do niezmienionej puli leków hormonalnych. Istnieje więc ogromna potrzeba (*unmet medical need*) poprawy efektywności terapii tej grupy pacjentek, zwłaszcza w zakresie poprawy przeżycia bez objawów choroby i jakości życia w chorobie zaawansowanej, która może zostać zaspokojona przez wdrożenie programu leczenia raka piersi palbocyklibem. Co istotne, Agencja ds. Żywności i Leków w 2015 roku nadała produktowi Ibrance status terapii przełomowej (*break-through 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.

1.2. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Ograniczenia dostępnych danych:

- nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących terapię skojarzoną palbocyklibem i fulwestrantem z komparatorami dodatkowymi (tj. innymi niż fulwestrant) – z tego względu konieczne było wykonanie porównania pośredniego, charakteryzującego się niższą wiarygodnością od porównania *head-to-head*;
- ograniczenia badań włączonych do porównania pośredniego:
 - trzy na 12 badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej zostały przeprowadzone w sposób niezaślepiony, a w jednym zaślepienie nie dotyczyło interwencji włączonych do metaanalizy sieciowej;
 - opis metodyki części badań włączonych do porównania pośredniego był mało precyzyjny – w 6 z nich opis był niewystarczający do oceny prawidłowości przeprowadzonej randomizacji, a w 8 – niewystarczający do stwierdzenia, czy randomizacja była utajona;
 - w publikacjach z 3 badań nie podano przyczyn utraty pacjentek z obserwacji (wykluczenia z analiz);
 - do 7 na 12 badań włączonych do porównania pośredniego rekrutowano pacjentki z ujemnym bądź nieznanym stanem receptora estrogenowego; z dostępnych danych wynika jednak, że udział nowotworów ER-ujemnych w tych próbach był prawdopodobnie niski (z wyjątkiem badania *Rose 2009* – którego ograniczenia opisano w kolejnym punkcie) – w 3 badaniach przeprowadzonych w populacji HR+ udział ten wynosił od 0,6% do 6,3%;
 - w publikacjach z badań *Trial 0020* i *Trial 0021* nie podano dokładnych danych umożliwiających ocenę udziału chorych na raka ER+, wiadomo natomiast, że próby te w większości składały się z chorych na raka hormonowrażliwego (ER+ i/lub PgR+ lub wrażliwość na wcześniejszą HTH), stąd na podstawie charakterystyki pozostałych prób z chorymi HR+ uzasadnione jest założenie, że raki HR+ stanowiły większość;
 - do analizy włączono jedno badanie, w którym udział chorych o potwierdzonej hormonowrażliwości był niższy niż 50% - do próby *Rose 2003* włączano chore na raka hormonowrażliwego (ER+ i/lub PgR+) oraz chore na raka o nieznanym statusie receptorów ER i PgR (jednocześnie); nowotwory o potwierdzonym statusie HR+ stanowiły 47,7% próby, przy znacznym (> 50%) udziale pacjentek, u których stan żadnego z receptorów hormonalnych nie został oznaczony; włączenie tego badania do metaanalizy

- zy uznano jednak za niezbędne, ponieważ była to jedyna próba umożliwiająca pośrednie porównanie palboccyklibu z letrozolem;
- populacje badań porównujących hormonoterapie (tj. wszystkich badań w porównaniu sieciowym z wyjątkiem *PALOMA-3*) nie były selekcjonowane pod kątem nadekspresji receptora HER2 (lub jej braku), natomiast populacja badania *PALOMA-3* obejmuje wyłącznie chore na raka HER2-ujemnego; charakterystyka czterech badań, w których podano informacje o rozkładzie stanu receptora HER2 wskazuje jednak na zdecydowaną przewagę chorych na raka HER2-ujemnego w analizowanej populacji (*FINDER 1* - 88%, *FINDER 2* - 74%, *SoFEA* - 59%);
 - do jednego z badań (*Campos 2009*) rekrutowano wyłącznie chore na raka piersi z przerzutami do narządów trzewnych, przez co wyjściowe rokowanie w tym badaniu mogło odbiegać od rokowania chorych włączonych do pozostałych prób - w których uczestniczyły również pacjentki, u których nie doszło jeszcze do rozsiewu choroby (LABC - <20% prób) lub u których przerzuty nie obejmowały narządów trzewnych (ok. połowy prób);
 - włączone badania charakteryzowały się zróżnicowanym udziałem pacjentek z chorobą mierzalną – w trzech badaniach obecność choroby mierzalnej stanowiła kryterium kwalifikacji, a w pozostałych – co najmniej 51% ramion;
 - badania były heterogeniczne pod względem charakterystyki demograficznej – trzy z nich (*FINDER 1*, *Zhang 2016* i *Xu 2011*) przeprowadzono w populacjach pojedynczych krajów azjatyckich (Japonia, Chiny);
 - informacje dotyczące wcześniejszego leczenia oraz okresu, w którym następowała progresja lub wznowa po wcześniejszej hormonoterapii były raportowane w sposób zróżnicowany, co utrudnia ocenę heterogeniczności badań względem wspomnianych charakterystyk; z porównania kryteriów kwalifikacji wynika, że do wszystkich badań włączano chore w progresji lub wznowie raka piersi, po wcześniejszej hormonoterapii, która mogła być stosowana jako leczenie adjuwantowe (uzupełniające) lub jako pierwsza linia hormonoterapii choroby zaawansowanej, natomiast wymogi dotyczące okresu, w którym następowała progresja lub wznowa były bardzo zróżnicowane;
 - trzy badania odbiegały od pozostałych pod względem kryteriów kwalifikacji dotyczących wcześniejszego leczenia chemioterapią – w większości włączonych prób dozwolone było przebycie nie więcej niż jednej linii chemioterapii zaawansowanego raka piersi, natomiast do badań *Trial 0020*, *Trial 0021* i *Xu 2011* włączano również chore po dwóch wcześniejszych liniach CTH;

- w jednym z badań (*CONFIRM*) doszło do zmiany terapii na inną, niż przypisano w wyniku randomizacji (*cross-over*), dotyczyło to jednak nielicznych pacjentek (2,1% chorych z grupy, w której dozwolono zmianę leczenia), w związku z czym znaczący wpływ na wyniki jest mało prawdopodobny;
- możliwość pośredniego porównania prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych była ograniczona, z uwagi ograniczenie w publikacjach raportowania AEs o dowolnym stopniu nasilenia do zdarzeń najczęściej występujących – te zaś były odmienne dla dotychczas stosowanych hormonoterapii i ocenianego leku (palbocyklibu); stąd w badaniach porównujących hormonoterapie nie podawano np. szczegółowego profilu częstości zdarzeń hematologicznych; przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego dla wielu zdarzeń niepożądanych, w tym hematologicznych, nie było wobec tego możliwe;
- w większości włączonych badań nie podano precyzyjnej informacji na temat przeciętnego okresu obserwacji (mediany lub średniej);
- wartości HR dla PFS w badań *FINDER-1* oraz *FINDER-2* zostały obliczone na podstawie krzywych Kaplan-Meiera dostępnych w publikacjach dla tych badań, co może stanowić ograniczenie, niemniej jednak dzięki tym danym możliwe było uwzględnienie w sieci badań oceniających eksemestan 25 mg;
- w badaniu *PALOMA-3* nie przedstawiono HR dla oceny przeżycia całkowitego (zbyt mała liczba odnotowanych zdarzeń), dlatego w celu przeprowadzenia porównania pośredniego wykorzystano HR obliczony na podstawie krzywych Kaplan-Meiera odtworzonych z surowych danych dostarczonych przez Zleceniodawcę w ramach analizy ekonomicznej; w związku z tym należy mieć na uwadze że porównanie przeżycia całkowitego ma charakter orientacyjny.

Ograniczenia analizy:

- do próby *PALOMA-3* włączano chore na raka hormonowrażliwego (ER+ i/lub PgR+), natomiast kryteria włączenia do programu dopuszczają kwalifikację wyłącznie chorych na raka ER+; niemniej udział chorych bez potwierdzonej ekspresji receptora estrogenowego w tej próbie był niski (6,3%);
- do próby *PALOMA-3* włączano pacjentki w 0 i 1 stopniu sprawności, program natomiast zakłada uwzględnienie także chorych ze stopniem 2; z rozkładu stopni upośledzenia sprawności w innych próbach wynika jednak, że chore z oceną 2 mają bardzo niski udział w analizowanej populacji chorych;

- ocena efektywności klinicznej palbocycylibu względem komparatorów innych niż fulwestrant opierała się na wynikach porównania pośredniego, w związku z czym wewnętrzna wiarygodność tych wyników jest niższa niż wyników porównania z fulwestrantem;
- z uwagi na omówioną wyżej heterogeniczność prób klinicznych włączonych do metaanalizy sieciowej, łączna populacja pacjentek uwzględnionych w porównaniu pośrednim obejmuje pewien udział chorych, które nie spełniałyby kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego dla palbocycylibu z fulwestrantem (np. omówiony wyżej, w ograniczeniach dostępnych danych, udział chorych na raka ER-, HER2+ lub u których zastosowano uprzednio >1 linię chemioterapii), co stanowi ograniczenie zewnętrznej wiarygodności wyników przeprowadzonego porównania pośredniego.

1.3. Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Ibrance to innowacyjny, doustnie stosowany lek przeciwnowotworowy zawierający palbocyklib – odwracalny inhibitor kinaz zależnych od cyklin CDK4/6, odgrywających kluczową rolę w regulacji cyklu podziału komórkowego, o synergistycznym działaniu wzmacniającym efekt hormonoterapii i przełamujący oporność na wcześniejsze leczenie hormonalne.

U chorych na zaawansowanego raka piersi bez nadekspresji receptora HER2, wykazujących ekspresję receptora estrogenowego, u których doszło do progresji po wcześniejszej hormonoterapii, palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do monoterapii fulwestrantem istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby – przeciętnie o ok. 5 miesięcy oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jak również uzyskania co najmniej długotrwałej stabilizacji choroby. Całkowita śmiertelność była niższa w grupie leczonej palbocyklibem, różnica względem terapii standardowej nie osiągnęła jednak istotności statystycznej w dostępnym okresie obserwacji. Zastosowanie palbocyklibu prowadziło natomiast do istotnego wydłużenia czasu do pogorszenia jakości życia i czasu do pogłębienia odczuwanego bólu.

Palbocyklib stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem wykazuje wyższą skuteczność także w porównaniu do innych obecnie refundowanych hormonoterapii – wydłuża czas wolny od progresji choroby w porównaniu do anastrozolu, zwiększa szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi w porównaniu do anastrozolu i eksemestanu oraz zwiększa szansę uzyskania co najmniej długotrwałej stabilizacji choroby w porównaniu do anastrozolu, eksemestanu i letrozolu.

Mając na uwadze, że wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentek cierpiących na nowotwór zaawansowany, u których najczęściej doszło już do rozsiewu choroby i które przeszły pierwszą linię hormonoterapii, opisane korzyści zdrowotne należy ocenić jako wysoce istotne klinicznie.

Lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej obserwowane są zdarzenia hematologiczne, takie jak neutropenia oraz leukopenia i niedokrwistość, a wśród zdarzeń niehematologicznych zmęczenie, nudności, łysienie i biegunka. Wyniki analizy pokazały jednak, że intensyfikacja terapii poprzez dodanie palbocyklibu do hormonoterapii nie pogarsza jakości życia chorych, co wskazuje, że wpływ zwiększenia częstości niektórych zdarzeń niepożądanych na komfort życia pacjentek jest ograniczony i nie przeważa nad uzyskiwaną korzyścią zdrowotną.

2. Piśmiennictwo

- AE Ibrance + fulwestrant 2017** ██████████ Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestranem 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).
- AKL Ibrance + letrozol 2017** ██████████ Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej. 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.
- 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.
- Campos 2009** 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.
- Chia 2008** 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.
- 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 – dokument udostępniony 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.

- Cristofanilli 2016** 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
- 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.
- Di Leo 2010** Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella 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 2014** Leo AD, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Malorni L, Garnett S, Rukazekov Y, Martin M. Final Overall Survival: Fulvestrant 500mg vs 250mg in the Randomized CONFIRM Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2013;106(1). doi:10.1093/jnci/djt337.
- 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.nicedsu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%2015April2014.pdf>
- 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>
Dostęp w dniu 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, et al. 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.

- Finn 2016** 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].
- 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.
- 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.
- 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.
- Harbeck 2016** 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. *Ann Oncol* 2016; 27(6):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.
- Howell 2002** Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg 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. *J Clin Oncol* 2002; 20(16):3396-3403.
- Howell 2005** 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. *Cancer* 2005; 104(2):236-239.
- 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.
- Jiang 2014** Jiang Z, Zhang Q, Shao Z, Shen K, Li L, Feng J, et al. A phase III study of fulvestrant 500 mg versus 250 mg in postmenopausal Chinese women with advanced breast cancer and disease progression following failure on prior antiestrogen or aromatase inhibitor therapy: supporting superior clinical benefit for the 500 mg dose [P1-13-07]. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2014;Dec 9-13(San Antonio, Texas).
- Johnston 2013** 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, Folkard 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.
- 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.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet.* 1999;354(9193):1896-900.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCT01942135** Rekord badania PALOMA-3 w rejestrze ClinicalTrials.gov. Study results last updated: March 16, 2017.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01942135?sect=Xkl0156&view=record#outcome14>. Data ostatniego dostępu: 28.04.2017 r.
- 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.
- 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: 18.04.2017 r.
- Ohno 2010** 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 2002** Osborne CK, Pippen 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.
- Parise 2014** Parise CA, Caggiano V. Breast Cancer Survival Defined by the ER/PR/HER2 Subtypes and a Surrogate Classification according to Tumor Grade and Immunohistochemical Biomarkers. *Journal of Cancer Epidemiology* 2014; ID 469251, 11 pages.
- Pritchard 2010** 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 2003** 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.
- 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. *The Adv Med Oncol* 2017; 9(2):83-105.
- Rose 2003** 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.
- 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.
- Tierney 2007** Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials.* 2007;8:16. doi:10.1186/1745-6215-8-16.
- Turner 2015** Turner NC, Ro J, Andre 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
- Verma 2016** 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
- 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.
- Xu 2011** 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.
- Zhang 2016** 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.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim

3.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Tabela 58. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – przeżycie wolne od progresji choroby.

Źródło	Porównanie	HR (95% CI)	lnHR	lnSE
Analiza główna				
CONFIRM	FUL 500 vs FUL 250	0,80 (0,68; 0,94)	-0,2237689	0,082598744
Zhang 2016	FUL 500 vs FUL 250	0,75 (0,54; 1,03)	-0,2933137	0,164730852
Robertson 2003	ANA1 vs FUL 250	nd. [^]	0,0515704	0,074939061
Xu 2011	ANA1 vs FUL 250	nd. [^]	-0,273267	0,166667239
FINDER 1	FUL 500 vs FUL 250	nd. [^]	0,007165	0,24919119
FINDER 1	FUL 500 vs FUL 500/250	nd. [^]	-0,0758594	0,254614491
FINDER 2	FUL 500 vs FUL 250	nd. [^]	0,0051237	0,234967087
FINDER 2	FUL 500 vs FUL 500/250	nd. [^]	-0,1916591	0,232804394
EFFECT	EXE 25 vs FUL 500/250	1,04 (0,88; 1,22)	0,0374011	0,082790862
SoFEA	EXE 25 vs FUL 500/250	1,05 (0,88; 1,27)	0,052347	0,093558825
PALOMA-3	PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	0,46 (0,36; 0,59)	-0,774642	0,126025129
Analiza wrażliwości nr 1				
CONFIRM	FUL 500 vs FUL 250	0,80 (0,68; 0,94)	-0,2237689	0,0825987
Zhang 2016	FUL 500 vs FUL 250	0,75 (0,54; 1,03)	-0,2933137	0,1647309
Robertson 2003	ANA1 vs FUL 250	nd. [^]	0,0515704	0,0749391
Xu 2011	ANA1 vs FUL 250	nd. [^]	-0,273267	0,1666672
FINDER 1	FUL 500 vs FUL 250	nd. [^]	0,007165	0,249191
FINDER 1	FUL 500 vs FUL 500/250	nd. [^]	-0,0758594	0,2546145
FINDER 2	FUL 500 vs FUL 250	nd. [^]	0,0051237	0,2349671
FINDER 2	FUL 500 vs FUL 500/250	nd. [^]	-0,1916591	0,2328044
EFFECT	EXE 25 vs FUL 500/250	1,04 (0,88; 1,22)	0,0374011	0,0827909
SoFEA	EXE 25 vs FUL 500/250	1,05 (0,88; 1,27)	0,052347	0,0935588
PALOMA-3	PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	0,497 (0,398; 0,620)	-0,6996695	0,1130784

[^] lnHR oraz lnSE wyliczono bezpośrednio z krzywych Kaplana-Meiera wczytanych z publikacji, wg metody opisanej w Tierney 2007

3.1.2. Przeżycie całkowite

Tabela 59. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – przeżycie całkowite, analiza główna.

Źródło	Porównanie	HR (95% CI)	lnHR	lnSE
CONFIRM	FUL 500 vs FUL 250	0,81 (0,69; 0,96)	-0,2059428	0,0842453
PALOMA-3	PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500	1,06 (0,48; 2,35)*	0,0602231	0,4052001
Howell 2005	ANA1 vs FUL 250	0,98 (0,84; 1,15)	-0,0172957	0,0801315
Rose 2003	LET 2,5 vs ANA 1	0,95 (nd.) [^]	-0,0512933	-0,1046398

* wartość HR obliczono na podstawie krzywych Kaplana-Meiera, odtworzonych z danych dla indywidualnych pacjentek, pochodzących z modelu ekonomicznego (dane niepublikowane, dostarczone przez Zleceniodawcę analizy);

[^] przedział ufności nie był dostępny w publikacji źródłowej; w celu wyliczenia lnSE posłużono się dostępnymi w publikacji wartościami HR oraz p (p = 0,624), wg następującej formuły: $\ln SE = \ln(HR_{LET\ 2,5\ vs\ ANA\ 1}) / (\text{wartość skumulowanego, odwróconego rozkładu normalnego dla danego } p)$.

3.1.3. Obiektywna odpowiedź na leczenie

Tabela 60. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – obiektywna odpowiedź na leczenie, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25		LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
CONFIRM	38	374	33	362										
FINDER 1	5	45	5	47	9	51								
FINDER 2	4	47	7	46	3	51								
Zhang 2016	12	110	16	111										
PALOMA-3			15	174			66	347						
Robertson 2003	82	428							70	423				
Xu 2011	8	121							12	113				
EFFECT					20	351					18	342		
SoFEA					16	231					9	249		
Campos 2009									10	64	7	64		
Rose 2003									44	357			68	356

Tabela 61. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – obiektywna odpowiedź na leczenie, analiza wrażliwości 1.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25		LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
CONFIRM	38	374	33	362										
FINDER 1	5	45	5	47	9	51								
FINDER 2	4	47	7	46	3	51								
Zhang 2016	12	110	16	111										
PALOMA-3			15	174			73	347						
Robertson 2003	82	428							70	423				
Xu 2011	8	121							12	113				
EFFECT					20	351					18	342		
SoFEA					16	231					9	249		
Campos 2009									10	64	7	64		
Rose 2003									44	357			68	356

Tabela 62. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – obiektywna odpowiedź na leczenie, analiza wrażliwości 2.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25		LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
CONFIRM	38	261	33	240										
FINDER 1	5	45	5	47	9	51								
FINDER 2	4	47	7	46	3	51								
Zhang 2016	11	66	16	57										
PALOMA-3			15	138			66	268						
Robertson 2003	82	245							70	249				
Xu 2011	8	83							12	83				
EFFECT					20	270					18	270		

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25		LET 2,5	
SoFEA					14	178					7	186		
Campos 2009									10	64	7	64		
Rose 2003									44	357			68	356

3.1.4. Korzyść kliniczna

Tabela 63. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – korzyść kliniczna, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25		LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
CONFIRM	148	374	165	362										
FINDER 1	19	45	22	47	28	51								
FINDER 2	15	47	22	46	24	51								
Zhang 2016	36	110	53	111										
PALOMA-3	69	174					231	347						
Robertson 2003	186	428							173	423				
Xu 2011	30	121							40	113				
EFFECT					87	351					85	342		
SoFEA					73	231					67	249		
Campos 2009									21	64	21	64		
Rose 2003									82	357			96	356

Tabela 64. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – korzyść kliniczna, analiza wrażliwości 1.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25		LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
CONFIRM	148	374	165	362										
FINDER 1	19	45	22	47	28	51								
FINDER 2	15	47	22	46	24	51								
Zhang 2016	36	110	53	111										
PALOMA-3	69	174					230	347						
Robertson 2003	186	428							173	423				
Xu 2011	30	121							40	113				
EFFECT					87	351					85	342		
SoFEA					73	231					67	249		
Campos 2009									21	64	21	64		
Rose 2003									82	357			96	356

Tabela 65. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – korzyść kliniczna, analiza wrażliwości 2.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25		LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
CONFIRM	148	261	165	240										
FINDER 1	19	45	22	47	28	51								
FINDER 2	15	47	22	46	24	51								
Zhang 2016	36	66	53	57										
PALOMA-3	50	138					171	268						

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25		LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
Robertson 2003	186	428							173	423				
Xu 2011	30	83							40	83				
EFFECT					87	270					85	270		
SoFEA					73	178					67	186		
Campos 2009									21	64	21	64		
Rose 2003									82	357			96	356

3.1.5. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień

Tabela 66. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zdarzenia niepożądane bez względu na stopień, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
FINDER 2	36	47	32	46	36	50						
Zhang 2016	65	110	68	109								
PALOMA-3			155	172			342	345				
Robertson 2003	381	423							377	423		
Xu 2011	48	121							41	113		
Rose 2003									274	356	289	356

3.1.6. Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego

Tabela 67. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25		LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
CONFIRM	6	374	8	361										
FINDER 1	1	45	1	46	1	51								
FINDER 2	2	47	1	46	3	50								
Zhang 2016	4	110	0	109										
PALOMA-3			3	172			14	345						
Robertson 2003	12	423							8	423				
Xu 2011	2	121							4	113				
EFFECT					7	351					9	340		
Campos 2009									3	64	3	64		
Rose 2003									28	356			28	356

3.1.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 68. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ciężkie zdarzenia niepożądane, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25		LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
CONFIRM	27	374	35	361										
PALOMA-3			30	172			44	345						

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25		LET 2,5	
Xu 2011	5	121							6	113				
SoFEA					17	230					27	247		
Campos 2009									11	64	6	64		
Rose 2003											63	356	68	356

3.1.8. Zmęczenie

Tabela 69. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zmęczenie, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		EXE 25		LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
FINDER 1	7	45	7	46	7	51						
Zhang 2016	7	110	9	109								
PALOMA-3			49	172			135	345				
SoFEA					8	230			11	247		

3.1.9. Uderzenia gorąca

Tabela 70. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – uderzenia gorąca, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
CONFIRM	23	374	30	361								
FINDER 1	8	45	7	46	11	51						
PALOMA-3			29	172			53	345				
Howell 2005	92	428							94	423		
Xu 2011	5	121							4	113		
SoFEA					81	230					83	247

3.1.10. Ból stawów

Tabela 71. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból stawów, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
FINDER 1	2	45	2	46	7	51						
PALOMA-3			27	172			49	345				
Xu 2011	5	121							1	113		
SoFEA					98	230					115	247

3.1.11. Ból pleców

Tabela 72. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból pleców, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
FINDER 1	3	45	3	46	6	51						
Zhang 2016	4	110	8	109								

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
PALOMA-3			29	172			51	345				
Osborne 2002	40	204							37	193		
Xu 2011	1	121							7	113		
SoFEA					23	230					18	247

3.1.12. Zaparcia

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

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
FINDER 1	4	45	5	46	7	51						
Zhang 2016	6	110	2	109								
PALOMA-3			27	127			66	345				
Howell 2002	23	219							17	230		
Osborne 2002	30	204							28	193		
SoFEA					57	230					58	247

3.1.13. Kaszel

Tabela 74. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – kaszel, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		PAL 125 + FUL 500		ANA1	
	n	N	n	N	n	N	n	N
Zhang 2016	6	110	2	109				
PALOMA-3			22	172	51	345		
Osborne 2002	25	204					31	193
Xu 2011	5	121					3	113

3.1.14. Ból głowy

Tabela 75. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból głowy, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
FINDER 1	3	45	4	46	8	51						
PALOMA-3			33	172			80	345				
Robertson 2003	65	423							71	423		
SoFEA					64	230					52	247

3.1.15. Nudności

Tabela 76. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – nudności, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		LET 2,5	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
FINDER 1	11	45	6	46	9	51						
Zhang 2016	7	110	6	109								
PALOMA-3			47	172			112	345				
Robertson 2003	110	423							107	423		

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		LET 2,5	
Rose 2003									39	356	28	356

3.1.16. Ból w miejscu wstrzyknięcia

Tabela 77. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból w miejscu wstrzyknięcia, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
FINDER 1	14	45	14	46	11	51				
Zhang 2016	10	110	8	109						
PALOMA-3			17	172			22	345		
Osborne 2002	34	204							28	193
Xu 2011	5	121							9	113

3.1.17. Gorączka

Tabela 78. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – gorączka, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
FINDER 1	2	45	5	46	4	51				
PALOMA-3			9	172			38	345		
Osborne 2002	12	204							20	193
Xu 2011	5	121							3	113

3.1.18. Zapalenie jamy ustnej

Tabela 79. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zapalenie jamy ustnej, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500	
	n	N	n	N	n	N	n	N
FINDER 1	2	45	5	46	3	51		
PALOMA-3			4	172			43	345

3.1.19. Bezsenność

Tabela 80. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – bezsenność, analiza główna.

Źródło	FUL 250		FUL 500		FUL 500/250		PAL 125 + FUL 500		ANA1		EXE 25	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N
FINDER 1	4	45	1	46	3	51						
PALOMA-3			12	172			33	345				
Osborne 2002	18	204							24	193		
SoFEA					63	230					72	247

3.2. Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.2.1. 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 81. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 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:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • 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.

3.2.2. 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 82. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 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. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Analiza główna – badania RCT	
PALOMA-3 (Turner 2015)	Turner NC, Ro J, Andre 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. <i>The New England journal of medicine</i> 2015; 373(3):209-219
PALOMA-3 (Cristofanilli 2016)	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. <i>Lancet Oncol</i> 2016; 17(4):425-439
PALOMA-3 (Verma 2016)	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). <i>Oncologist</i> 2016; 21(10):1165-1175
PALOMA-3 (Harbeck 2016)	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
Porównanie pośrednie – badania RCT	
CONFIRM (Di Leo 2010)	Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella 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. <i>J Clin Oncol</i> 2010; 28(30):4594-4600.
CONFIRM (Di Leo 2014)	Leo AD, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Malorni L, Garnett S, Rukazenzov Y, Martin M. Final Overall Survival: Fulvestrant 500mg vs 250mg in the Randomized CONFIRM Trial. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2013;106(1). doi:10.1093/jnci/djt337.
FINDER 1 (Ohno 2010)	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 (FINDER 1). <i>Ann Oncol</i> 2010; 21(12):2342-2347.
FINDER 2 (Pritchard 2010)	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). <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2010; 123(2):453-461.
Zhang 2016	Zhang Q, Shao Z, Shen K, Li L, Feng J, Tong Z, Gu K, Wang X, Xu B, Sun G, Chen H, Rukazenzov 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. <i>Oncotarget</i> 2016; 7(35):57301-57309.
Trial 0020 (Howell 2002)	Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg 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.
Trial 0021 (Osborne 2002)	Osborne CK, Pippin 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. <i>J Clin Oncol</i> 2002; 20(16):3386-3395.
połączona analiza Trial 0020/0021	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 ad-

- (Robertson 2003)** vanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003; 98(2):229-238.
- połączona analiza Trial 0020/0021 (Howell 2005)** Howell A, Phipps 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. *Cancer* 2005; 104(2):236-239.
- Xu 2011** 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.
- EFFECT (Chia 2008)** 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 EFFECT. *J Clin Oncol* 2008; 26(10):1664-1670.
- SoFEA (Johnston 2013)** 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, Folkard 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.
- Rose 2003** 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.
- Campos 2009** 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.

3.4. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Abe O, Asaishi K, Izuo 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. *Surg Today* 1995; 25(8):701-710
- 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'. *Ann Oncol* 2004; 15(2):211-217
- Bajetta E, Zilembo N, Dowsett M, Guillemin 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. *Eur J Cancer* 1999; 35(2):208-213.
- 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
- 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
- Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia w skojarzeniu z MPA vs chemioterapia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania EORTC 10951; ocena wpływu eksemestanu 25 mg w porównaniu do tamoksyfenu 20 mg na profil lipidowy u chorych na MBC, w pierwszej linii leczenia choroby przerzutowej
- Nieodpowiedni komparator - badanie porównujące letrozol w dawce 2,5 mg z letrozolem w dawce 0,5 mg
- Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej
- Nieodpowiednia populacja - ocena zmiany tamoksyfenu 20 mg na anastrozol 1 mg u chorych na EBC; nawrót choroby lub choroba przerzutowa stanowiła czynnik wykluczający

treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5138-5147

Boccardo F, Rubagotti A, Rosso R, Santi L. Chemotherapy with or without tamoxifen in postmenopausal patients with late breast cancer. A randomized study. *J Steroid Biochem* 1985; 23(6B):1123-1127

Bonnerterre J, Buzdar A, Nabholz 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. *Cancer* 2001; 92(9):2247-2258

Bonnerterre 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

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. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12(2):383-392

Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, Porter L, Nabholz J, Xiang X, Brady C. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001; 19(14):3357-3366

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

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

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

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

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia w skojarzeniu z TAM vs chemioterapia

Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej

Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia w skojarzeniu z TAM vs chemioterapia

Nieodpowiedni komparator - porównanie letrozolu 2,5 mg z octanem megestrolu 160 mg nie stanowiącym komparatora w niniejszym porównaniu

Nieodpowiedni komparator - porównanie anastrozolu 1 mg z octanem megestrolu 160 mg nie stanowiącym komparatora w niniejszym porównaniu

Nieodpowiedni komparator - porównanie anastrozolu 1 mg z octanem megestrolu 160 mg nie stanowiącym komparatora w niniejszym porównaniu

Nieodpowiedni komparator - porównanie anastrozolu 1 mg z octanem megestrolu 160 mg nie stanowiącym komparatora w niniejszym porównaniu

Nieodpowiedni komparator - medroksyprogesteron 1000 mg stosowany u pacjentek nie otrzymujących wcześniejszej terapii hormonalnej

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia w skojarzeniu z TAM vs chemioterapia

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia w skojarzeniu z TAM vs chemioterapia

Nieodpowiednia interwencja - badanie pierwszej fazy, w którym podawano palbocycylib 125 mg w monoterapii (w ChPL Ibrance 2016 podano, że

palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clin Cancer Res* 2015; 21(5):995-1001

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, 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. *J Clin Oncol* 1998; 16(2):453-461

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. *Clin Cancer Res* 1995; 1(12):1511-1515.

Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Felt D, Dewar JA, Jasiowka M, Hewson N, Rukzenkov 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. *J Clin Oncol* 2015; 33(32):3781-3787

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. *ACTA ONCOL* 1988; 27(3):297-299

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. *Breast Cancer Res* 2016; 18(1)

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* 2014

Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Dieras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(20):1925-1936

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. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138(1):149-155.

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: Ran-

palbocycylib musi być podawany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestranem)

Nieodpowiedni rodzaj badania - próba kliniczna bez randomizacji (sekwencyjny przydział pacjentek do grup leczenia)

Nieodpowiedni komparator - porównanie letrozolu 2,5 mg z octanem megestrolu 160 mg nie stanowiącym komparatora w niniejszym porównaniu

Nieodpowiedni komparator - ocena letrozolu 2,5 mg w porównaniu do letrozolu 0,5 mg

Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia w skojarzeniu z MPA vs chemioterapia

Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej; 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

Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej

Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania CONFIRM, ocena nowej metodologii oceny czasu trwania odpowiedzi oraz korzyści klinicznej

Nieodpowiedni komparator - badanie porównujące letrozol w dawce 2,5 mg z letrozolem

<p>domised 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>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>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 - chemioterapia w skojarzeniu z TAM vs chemioterapia</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>Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej</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; 5(2):155-160</p>	<p>Nieodpowiedni komparator - porównanie octanu megestrolu 150 mg z tamoksyfenem 20 mg</p>
<p>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. <i>Cancer</i> 1997; 80(2):218-224.</p>	<p>Nieodpowiedni komparator - badanie porównujące letrozol w dawce 2,5 mg z letrozolem w dawce 0,5 mg</p>
<p>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. <i>Ann Oncol</i> 2005; 16(9):1458-1462</p>	<p>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)</p>
<p>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</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej</p>
<p>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. <i>Eur J Cancer</i> 1996; 32A(3):404-412</p>	<p>Nieodpowiedni komparator - porównanie letrozolu 2,5 mg z octanem megestrolu 160 mg nie stanowiącym komparatora w niniejszym porównaniu</p>
<p>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. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 1983; 3(4):365-371</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia w skojarzeniu z TAM vs chemioterapia</p>
<p>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. <i>Eur J Cancer</i> 2000; 36 Suppl 4:S86-7</p>	<p>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</p>
<p>Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, Dugardyn</p>	<p>Opracowanie wtórne - notka prasowa dotycząca</p>

- 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
- 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 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
- 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 EFACT trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117(1):69-75
- 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
- Mouridsen H, Chaudri-Ross HA. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Oncologist* 2004; 9(5):497-506
- Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Appfelstaedt 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
- Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier 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
- Nieodpowiedni komparator – porównanie eksemestanu 25 mg z octanem megestrolu 160 mg nie stanowiącym komparatora w niniejszym porównaniu
- 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)
- Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej
- Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej
- Opracowanie wtórne - skrótowy opis badania EORTC 10951
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza z badań 0020 i 0021, prezentująca wyniki w podgrupie chorych z przerzutami trzewnymi
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania EFACT, prezentująca wyniki w podgrupach chorych z lub bez przerzutów trzewnych
- Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania Mouridsen 2001, w podgrupach wiekowych, < 70 lat i ≥ 70 lat
- Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej
- Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie

- 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 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej
- Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej
- 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 - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej
- Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej
- 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 populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po

<p>and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 2008; 26(30):4883-4890</p>	<p>zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej</p>
<p>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</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia + TAM vs chemioterapia</p>
<p>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</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia + TAM vs chemioterapia</p>
<p>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 cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2016; 388(10063):2997-3005</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej</p>
<p>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</p>	<p>Nieodpowiedni komparator - porównanie anastrozolu 1 mg z anastrozolem 10 mg oraz z octanem megestrolu 160 mg nie stanowiącym komparatora w niniejszym porównaniu</p>
<p>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</p>	<p>Nieodpowiedni komparator - porównanie fulwestrantu 250 mg z tamoksyfenem 20 mg; retrospektywna analiza do Howell 2004, ocena wrażliwości guza na dalszą terapię hormonalną po wystąpieniu progresji choroby na pierwszej linii terapii choroby zaawansowanej fulwestranem lub tamoksyfenem</p>
<p>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</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej</p>
<p>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</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej</p>
<p>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</p>	<p>Nieodpowiedni komparator - w badaniu przeprowadzono porównanie z megestrolem w dawce 160 mg, nie ocenianym w niniejszej analizie</p>
<p>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.</p>	<p>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).</p>
<p>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</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - chore na ABC nie otrzymujące wcześniej hormonoterapii w chorobie zaawansowanej lub u których progresja nastąpiła w okresie dłuższym niż 12 miesięcy po zakończeniu hormonoterapii adjuwantowej</p>
<p>Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM, Buzdar A, Bonnetterre J. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywna analiza do badań the North American</p>

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

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, Bonneterre J, Thorlimann 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 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

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

Vuppalanchi R, Saxena R, Storniolo AM, Chalasani N. Pseudocirrhosis and liver failure in patients with metastatic breast cancer after treatment with palbociclib. *Hepatology* 2016

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

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

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 dodatkowego statusu receptorów hormonalnych, nie przedstawiono również charakterystyk pacjentek w zakresie tego parametru ani wyników w podgrupie chorych HR+

Nieodpowiedni komparator - w badaniu przeprowadzono porównanie z medroxyprogesteronem 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

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

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia + TAM vs chemioterapia + MPA vs chemioterapia

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis dwóch przypadków pseudomarskości wątroby po palbocycylibie

Nieodpowiednia interwencja - badanie przedstawia porównanie megestrolu 160 mg z medroxyprogesteronem 1000 mg

Nieodpowiednia interwencja - chemioterapia + TAM vs chemioterapia + MPA vs chemioterapia; oba te leki podawano w niestandardowych dawkach uzależnionych od masy ciała pacjentów

3.5. 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 Can-

cer. 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.

3.6. 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, Gucaip 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>McCain J. First-in-class CDK4/6 inhibitor palbociclib could usher in a new wave of combination therapies for HR+, HER2- breast cancer. P T 2015; 40(8):511-520</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>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 w leczeniu hormonozależnego, HER2-ujemnego przerzutowego raka 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</p> | <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe opisujące palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu hormonozależnego, HER2-ujemnego prze-</p> |

with letrozole (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2014 (4)

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

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

rzutowego raka piersi - nie przedstawiono informacji o systematycznym wyszukiwaniu danych w bazach informacji medycznej

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

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

3.7. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 8 maja 2017 r.

Tabela 83. 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 84. 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 85. 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

3.8. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy

3.8.1. PALOMA-3

Tabela 86. Charakterystyka (critical appraisal) badania PALOMA-3.

PALOMA-3 (publikacje Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016; NCT01942135)	
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	144 (17 krajów)
Okres obserwacji	<p>w badaniu nie założono z góry okresu obserwacji; w momencie analizy wstępnej mediana obserwacji wynosiła 5,6 miesięcy, natomiast w momencie analizy końcowej 8,9 miesięcy, odcięcie danych odpowiednio grudzień 2014 oraz marzec 2015</p> <p>oszacowano, że potrzeba 238 zdarzeń progresji lub zgonu w obu analizowanych grupach, by z mocą 90% wykryć klinicznie istotną poprawę mediany PFS w grupie interwencji z 6,0 miesięcy zakładanych w grupie kontrolnej, do 9,38 miesięcy, co odpowiada HR = 0,64 przy założeniu jednostronnego poziomu istotności $\alpha = 0,025$;</p> <p>zaplanowano przeprowadzenie analizy wstępnej (<i>interim</i>) po wystąpieniu 195 zdarzeń progresji lub zgonu, z możliwością wcześniejszego zakończenia badania w przypadku przekroczenia założonego progu efektywności określonego metodą Haybittle-Peto, który ustalono na $\alpha = 0,00135$; ponieważ próg ten został przekroczony w momencie analizy wstępnej, decyzją komitetu monitorującego badanie zostało zakończone wcześniej (kwiecień 2015);</p> <p>w publikacji Cristofanilli 2016 przedstawiono wyniki ostatecznej analizy (odcięcie danych: 16.03.2015), po wystąpieniu 259 zdarzeń progresji lub zgonu, która miała potwierdzić wynik analizy wstępnej</p>
Oszacowanie wielkości próby	<p>zaplanoowano przeprowadzenie analizy wstępnej (<i>interim</i>) po wystąpieniu 195 zdarzeń progresji lub zgonu, z możliwością wcześniejszego zakończenia badania w przypadku przekroczenia założonego progu efektywności określonego metodą Haybittle-Peto, który ustalono na $\alpha = 0,00135$; ponieważ próg ten został przekroczony w momencie analizy wstępnej, decyzją komitetu monitorującego badanie zostało zakończone wcześniej (kwiecień 2015);</p> <p>w publikacji Cristofanilli 2016 przedstawiono wyniki ostatecznej analizy (odcięcie danych: 16.03.2015), po wystąpieniu 259 zdarzeń progresji lub zgonu, która miała potwierdzić wynik analizy wstępnej</p>
Analiza statystyczna	<p>hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) terapii skojarzonej PAL 125 + FUL 500 nad terapią PBO + FUL 500 w wydłużaniu PFS u kobiet chorych na ABC ER+, HER2-, z progresją po poprzedniej terapii hormonalnej</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 (wg kryteriów RECIST 1.1); 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 Przeżycie 1, 2 oraz 3-letnie Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. <i>duration of response</i>) 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
Punkty końcowe	<p>hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) terapii skojarzonej PAL 125 + FUL 500 nad terapią PBO + FUL 500 w wydłużaniu PFS u kobiet chorych na ABC ER+, HER2-, z progresją po poprzedniej terapii hormonalnej</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 (wg kryteriów RECIST 1.1); 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 Przeżycie 1, 2 oraz 3-letnie Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. <i>duration of response</i>) 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

PALOMA-3 (publikacje Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016; NCT01942135)

(PRO, z ang. *patient-reported outcomes*), przy użyciu kwestionariuszy *EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire (EQ-5D)*, *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Module (QLQ-C30)* i *the EORTC Breast Cancer Module (QLQ-BR23)*

Interwencja i komparatory

- **PAL 125 + FUL 500:** Palbocyklib 125 mg qd (cykl 28-dniowy: 3 tygodnie leku, 1 tydzień przerwy) + Fulwestrant 500 mg IM co 14 dni dla pierwszych 3 iniekcji, potem co 28 dni
- **PBO + FUL 500:** Placebo dopasowane do palbocyklibu + Fulwestrant 500 mg IM co 14 dni dla pierwszych 3 iniekcji, potem co 28 dni
- Leczenie kontynuowano do momentu wykazania progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu
- Pacjentki zdefiniowano jako wrażliwe na wcześniejszą hormonoterapię, jeśli wystąpił u nich nawrót w okresie >24 mies. po zakończeniu HTH adjuwantowej lub gdy uzyskały CBR w czasie poprzedniej HTH w ABC
- Zmiana interwencji pomiędzy grupami (*cross-over*) nie była dozwolona
- Palbocyklib (PAL): dozwolono zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, kolejno do 100 mg, 75 mg oraz do 75 mg w schemacie 2 tygodnie po-dawania/2 tygodnie przerwy
- Redukcja dawki fulwestrantu – zabroniona
- Rozpoczęcie kolejnego cyklu palbocyklibu/placebo – gdy stwierdzono zmniejszenie nasilenia AEs ≤ 2. stopnia; w razie opóźnienia palbocyklibu/placebo – fulwestrant i goserelinę kontynuowano zgodnie z zaplanowanym schematem
- Ocena guza (badania obrazowe – TK lub MRI) wykonywane 4 tygodnie przed randomizacją i powtarzane co 8±1 tygodni; wykonywana do momentu wystąpienia PD

Dodatkowe leczenie: Goserelina u pacjentek przed lub w trakcie menopauzy, terapię tym lekiem rozpoczynano na przynajmniej 4 tygodnie przed randomizacją i kontynuowano podawanie co 28 dni (nie przedstawiono szczegółów odnośnie dawkowania)

Modyfikacja dawkowania (dane z suplementu):

- Neutropenia 3. stopnia bez dodatkowych komplikacji (ANC ≥500 do <1000/mm³) → Dawkowanie bez zmian; Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^], jeśli poprawa neutropenii nie nastąpiła w ciągu 7 dni*[#]
- Neutropenia 3. stopnia (ANC <1000/mm³) wraz z udokumentowaną gorączką ≥38,5°C → Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^]; Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^], jeśli poprawa neutropenii nie nastąpiła w ciągu 7 dni*
- Neutropenia 4. stopnia (ANC <500/mm³) → Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^]; Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^] w przypadku ponownego wystąpienia neutropenii w 4. stopniu ciężkości*
- Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia (liczba płytek <50000/mm³) → Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^]; Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^] w przypadku ponownego wystąpienia trombocytopenii ≥3 stopnia
- Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w ≥3 stopniu ciężkości (w tym nudności, wymioty, biegunka oraz nadciśnienie, jeśli utrzymywały się pomimo optymalnego, odpowiedniego leczenia) → Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^]; Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^] w przypadku ponownego wystąpienia zdarzenia w kolejnym cyklu terapii, lub gdy poprawa nasilenia zdarzenia ≥3. stopnia nie wystąpiła w ciągu 7 dni

[^] obniżenie o 1 stopień – do 100 mg/dzień, obniżenie o dwa stopnie – do 75 mg/dzień; w przypadku dalszej konieczności obniżenia dawki należało rozważyć podawanie 75 mg/dzień przez 2 tygodnie +2 tygodnie przerwy, a w dalszej kolejności wycofanie palbocyklibu/placebo;

* jeśli poprawa ANC do ≥ 1000/mm³ lub liczby płytek do ≥50000/mm³ trwała dłużej niż 2 tygodnie (w tym okresy wstrzymania podawania leku w związku ze zdarzeniami niepożądanymi, opóźnienie cyklu o >7 dni oraz tygodniowy okres w którym planowo nie podawano palbocyklibu), zalecano obniżenie dawkowania o 2 stopnie;

[#] jeśli neutropenia 3 stopnia przebiegająca bez powikłań nawracała w 2 kolejnych cyklach, po poprawie (ANC ≥1000/mm³ oraz brak gorączki) leczenie mogło zostać wprowadzone ponownie na następnej w kolejności niższej dawce, według decyzji lekarza

Populacja

Kryteria włączenia

- zaawansowany rak piersi (ABC), HER2-ujemny, z ekspresją receptorów hormonalnych (ER+ i/lub PgR+)
- uwzględniono kobiety zarówno przed, jak i po menopauzie
- kobiety po menopauzie[^]: progresja po wcześniejszej terapii inhibitorami aromatazy:
 - w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca po terapii w chorobie przerzutowej
 - w ciągu 12 miesięcy od zakończenia lub przerwania terapii adjuwantowej

PALOMA-3 (publikacje Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016; NCT01942135)

- Kryteria wykluczenia**
- kobiety przed lub w trakcie menopauzy: progresja po wcześniejszej terapii hormonalnej:
 - w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca po terapii hormonalnej w chorobie przerzutowej
 - w ciągu 12 miesięcy od zakończenia lub przerwania terapii adjuwantowej tamoksyfenem
 - dozwolono 1 wcześniejszą linię chemioterapii stosowanej w chorobie zaawansowanej
 - nie wymagano, by kwalifikująca terapia hormonalna była ostatnim stosowanym schematem leczenia przed randomizacją, jednak wymagano by progresja nastąpiła w trakcie ostatniego leczenia stosowanego przed randomizacją
 - wiek ≥ 18 lat
 - mierzalna choroba według kryteriów RECIST, lub obecność zmian w kościach (lityczne lub blastyczne), które mogły być ocenione przy użyciu obrazowania CT lub MRI
 - odpowiednia czynność narządów wewnętrznych
 - stan sprawności ECOG 0 lub 1
- [^] kobietę uznawano za pacjentkę w wieku pomenopauzalnym jeśli miała ≥ 60 lat, obustronną ooforektomię, lub gdy miała < 60 lat, ale nie miała miesiączki przez ≥ 12 kolejnych miesięcy, przy braku przyczyn patologicznych oraz przy stężeniach estradiolu oraz FSH w zakresach pomenopauzalnych
- niekontrolowane przerzuty do mózgu
 - objawowe przerzuty trzewne z ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu powikłań
 - wcześniejsza terapia schematami zawierającymi fulwestrant lub ewerolimus, inhibitory CDK lub inhibitory ścieżki PI3K/mTOR

Charakterystyka populacji	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Status receptorów HR, n (%)	Stan sprawności wg ECOG, n (%)	Choroba mierzalna, n (%)	Okres bez wznowy choroby (<i>disease-free interval</i>), n (%)
PAL 125 + FUL 500	347	57 (30-88)	ER+/PgR+: 238 (68,6%) ER+/PgR-: 91 (26,2%)	0: 207 (59,7%) 1: 140 (40,3%)	268 (77,2%)	DFI ≤ 24 mies.: 42/235 (17,9%) DFI > 24 mies.: 186/235 (79,1%)
PBO + FUL 500	174	56 (29-80)	ER+/PgR+: 111 (63,8%) ER+/PgR-: 48 (27,6%)	0: 115 (66,1%) 1: 59 (33,9%)	138 (79,3%)	DFI ≤ 24 mies.: 23/124 (18,5%) DFI > 24 mies.: 95/124 (76,6%)

Wyjściowe różnice między grupami wyjściowe charakterystyki demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami

Przebieg chorych w badaniu PALOMA-3	PAL + FUL	FUL
Skryning		711
▪ wykluczenie		190 (26,7%)
▪ Niespełnienie kryteriów włączenia		185 (26,0%)
▪ Wycofanie zgody na udział w badaniu		5 (0,7%)
Randomizacja		521
Przydział do interwencji	347 (100%)	174 (100%)
▪ otrzymanie przydzielonej interwencji (analiza <i>safety</i>)	345 (99,4%)	172 (98,9%)
Analiza wstępna (odcięcie danych: 05.12.2014)		
Kontynuacja terapii	238 (68,6%)	75 (43,1%)
Zakończenie terapii ogółem	107 (31,0%)	97 (56,4%)
▪ Progresja choroby	85 (79,4%)	87 (89,7%)
▪ Zdarzenia niepożądane	9 (8,4%)	3 (3,1%)
▪ Wycofanie zgody na udział w badaniu	4 (3,7%)	2 (2,1%)
▪ Zgon	0 (0,0%)	1 (1,0%)

PALOMA-3 (publikacje Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016; NCT01942135)

▪ Złamanie protokołu	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Analiza końcowa (odcięcie danych: 16.03.2015)		
Kontynuacja terapii	191 (55%)	51 (29%)
Zakończenie terapii ogółem	154 (44,6%)	121 (70,3%)
▪ Progresja choroby	126 (81,8%)	107 (88,4%)
▪ Zdarzenia niepożądane	14 (9,1%)	3 (2,5%)
▪ Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	8 (5,2%)	4 (3,3%)
▪ Wycofanie zgody na udział w badaniu	4 (2,6%)	3 (2,5%)
▪ Odmowa dalszego leczenia (z powodów innych niż AEs)	1 (0,6%)	2 (1,7%)
▪ Inne przyczyny	1 (0,6%)	1 (0,8%)
▪ Zgon	0 (0,0%)	1 (0,8%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna – PAL+FUL vs PBO+FUL

Analiza wstępna, odcięcie danych: 05.12.2014; populacja ITT (N = 347 vs N = 174); Turner 2015

- **PFS (ocena badaczy);** liczba zdarzeń; mediana (95% CI) [mies.]: 102 (29,4%), 9,2 (7,5; NO) vs 93 (53,4%), 3,8 (3,5; 5,5); HR = 0,42 (0,32; 0,56); p < 0,001
- analizy w podgrupach (zarówno dla analizy wstępnej, jak również analizy końcowej), nie wykazały znamiennych interakcji pomiędzy ocenianymi czynnikami (status menopauzy, umiejscowienie przerzutów, liczba ognisk choroby, okres wolny od choroby, liczba wcześniejszych linii terapii hormonalnej, rodzaj wcześniejszej hormonoterapii, wrażliwość na wcześniejszą hormonoterapię, charakter ostatniej terapii przed randomizacją [adjuwant/neoadjuwant, choroba przerzutowa], wcześniejsza chemioterapia, status ekspresji PIK3CA) a zastosowanym leczeniem
- **PFS (ocena niezależnej zaślepionej komisji) [N = 147 vs N = 64]:** mediana nie osiągnięta vs 3,7 (3,4; 7,2); HR = 0,27 (95% CI: 0,16; 0,46), p < 0,001
- **ORR;** %: 10,4% (95% CI: 7,4; 14,1) vs 6,3% (95% CI: 3,2; 11,0); p = 0,16
- **CBR;** %: 34,0% (95% CI: 29,0; 39,3) vs 19,0% (95% CI: 13,4; 25,6); p < 0,001
- **OS:** w momencie przeprowadzania analizy wstępnej, dane dla oceny przeżycia całkowitego były niewystarczające do przeprowadzenia analizy przeżycia, ogółem odnotowano 28 zgonów: 19 (5,5%) vs 9 (5,2%)

Analiza końcowa, odcięcie danych: 16.03.2015; populacja ITT (N = 347 vs N = 174); Cristofanilli 2016

- **PFS (ocena badaczy);** liczba zdarzeń; mediana (95% CI) [mies.]: 145 (41,8%), 9,5 (9,2; 11,0) vs 114 (65,5%), 4,6 (3,5; 5,6); HR = 0,46 (0,36; 0,59); p < 0,0001
- **ORR;** n (%): 66 (19%) vs 15 (9%); OR = 2,47 (1,36; 4,91), p = 0,0019
- **CBR;** n (%): 231 (67%) vs 69 (40%); OR = 3,05 (2,07; 4,61), p < 0,0001
- **Mediana czasu do odpowiedzi:** 112 (IQR: 58-160) vs 57 (IQR: 52-106) dni
- **OS:** w momencie przeprowadzania analizy końcowej, dane dla oceny przeżycia całkowitego były niewystarczające do przeprowadzenia analizy przeżycia, ogółem odnotowano 57 zgonów (29% z wymaganych do analizy 197 zdarzeń): 36 (10,4%) vs 21 (12,1%)

Analiza końcowa, odcięcie danych: 16.03.2015; populacja z chorobą mierzalną (N = 268 vs N = 138); Cristofanilli 2016

- **ORR;** n (%): 66 (25%) vs 15 (11%); OR = 2,69 (1,43; 5,26), p = 0,0012
- **CBR;** n (%): 171 (64%) vs 50 (36%); OR = 3,10 (1,99; 4,92), p < 0,0001

Ocena jakości życia; populacja PRO (N = 335 vs N = 166); Harbeck 2016

- **Kwestionariusz EORTC QLQ-C30:** w ocenie ogólnej jakości odnotowano niewielkie pogorszenie jakości życia w obu grupach; ale różnica między grupami istotna statystycznie na korzyść PAL+FUL; w obrębie podskal ocenianych funkcjonowanie pacjentek, w większości przypadków nie stwierdzono znamiennych różnic między analizowanymi grupami – jedynie ocena funkcjonowania emocjonalnego uległa znamiennej poprawie w grupie PAL+FUL vs PBO+FUL; w ocenie objawów choroby wykazano, że PAL+FUL znamienne zmniejsza nasilenie nudności i wymiotów oraz bólu, w porównaniu do PBO+FUL; dla pozostałych objawów ocenianych w ramach podskal kwestionariusza, nie stwierdzono znamiennych różnic między grupami
- **Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23:** w większości ocenianych elementów kwestionariusza, w których rozpatrywano funkcjonowanie pacjentki lub objawy choroby, nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic

PALOMA-3 (publikacje Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016; NCT01942135)

między analizowanymi grupami; z wyjątkiem oceny dyskomfortu związanego z utratą włosów: istotna poprawa w grupie PAL+FUL vs PBO+FUL – ocenę tego elementu skali wykonano tylko u chorych, które miały utratę włosów (104 vs 55, interwencja vs kontrola)

- **Czas do pogorszenia jakości życia:** mediana nie została osiągnięta w żadnej z grup
- **Czas do pogorszenia odczuwalnego bólu:** 131 (39,1%) vs 83 (50,0%); mediana 8,0 (5,6; NO) vs 2,8 (2,3; 5,4) miesięcy; wynik istotny statystycznie na korzyść PAL+FUL

Bezpieczeństwo – PAL+FUL vs PBO+FUL

Analiza wstępna, odcięcie danych: 05.12.2014; populacja safety (N = 345 vs N = 172); Turner 2015

- **AEs ogółem:** 97,7% vs 89,0%; 3. lub 4. stopnia: 69,3% vs 18,0%
- **ciężkie (serious) AEs:** 9,6% vs 14,0%, żadne indywidualne ciężkie zdarzenie niepożądane nie wystąpiło u więcej niż 1% pacjentek otrzymujących palboccyklib
- **przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs:** 2,6% vs 1,7%
- **zgony:** w trakcie leczenia 1 zgon w grupie fulwestrantu z przyczyn innych niż progresja choroby (jeden przypadek wylewu), nie określono jednak związku tego zdarzenia z leczeniem
- **hematologiczne AEs bez względu na stopień nasilenia:** neutropenia (78,8% vs 3,5%), niedokrwistość (26,1% vs 9,9%), leukopenia (45,5% vs 4,1%), trombocytopenia (19,4% vs 0%)
- **hematologiczne AEs 3. lub 4. stopnia:** neutropenia (62,0% vs 0,6%), niedokrwistość (2,6% vs 1,7%), leukopenia (25,2% vs 0,6%), trombocytopenia (2,3% vs 0%)
- **niehematologiczne AEs bez względu na stopień nasilenia:** zmęczenie (38,0% vs 26,7%), nudności (29,0% vs 26,2%), ból głowy (21,2% vs 17,4%), zakażenia górnych dróg oddechowych (19,4% vs 16,3%), biegunka (19,1% vs 17,4%), zaparcia (16,8% vs 14,0%), łysienie (14,8% vs 5,8%), uderzenia gorąca (14,8% vs 16,3%), wymioty (14,5% vs 12,2%), bóle stawów (13,0% vs 16,3%), kaszel (13,0% vs 10,5%), utrata apetytu (12,8% vs 7,6%), zapalenie jamy ustnej (11,6% vs 2,3%), ból pleców (11,3% vs 15,1%), zawroty głowy (10,7% vs 9,3%), duszność (10,7% vs 6,4%), bóle kończyn (9,9% vs 11,0%)
- **niehematologiczne AEs 3. lub 4. stopnia:** zmęczenie (2,0% vs 1,2%), wymioty (0,3% vs 0,6%), ból pleców (0,9% vs 2,3%), duszność (0,3% vs 0,6%)
 - **odnotowane tylko w grupie PAL+FUL:** ból głowy (0,3%), zakażenia górnych dróg oddechowych (0,3%), bóle stawów (0,3%), utrata apetytu (0,9%), zapalenie jamy ustnej (0,6%), zawroty głowy (0,3%)
 - **odnotowane tylko w grupie PBO+FUL:** bóle kończyn (1,7%), biegunka (0,6%), nudności (0,6%)

Analiza wstępna, odcięcie danych: 16.03.2015; populacja safety (N = 345 vs N = 172); Cristofanilli 2016

- **ciężkie (serious) AEs:** 12,8% vs 17,4%
- **przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs:** 4,1% vs 1,7%
- **zgony:** w trakcie leczenia oraz w okresie 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku, nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu wynikającego z toksyczności związanej z leczeniem
- **hematologiczne AEs bez względu na stopień nasilenia:** neutropenia (80,9% vs 3,5%), niedokrwistość (27,8% vs 11,0%), leukopenia (49,6% vs 4,1%), trombocytopenia (21,2% vs 0%)
- **hematologiczne AEs 3. lub 4. stopnia:** neutropenia (64,6% vs 0,6%), niedokrwistość (2,9% vs 1,7%), leukopenia (27,5% vs 1,2%), trombocytopenia (2,3% vs 0%), limfopenia (0,6% vs 0,6%)
- **niehematologiczne AEs bez względu na stopień nasilenia:** zakażenia (41,7% vs 30,2%), zmęczenie (39,1% vs 28,5%), nudności (32,5% vs 27,3%), ból głowy (23,2% vs 19,2%), biegunka (21,4% vs 18,6%), zaparcie (19,1% vs 15,7%), łysienie (16,8% vs 6,4%), wymioty (16,8% vs 14,5%), uderzenia gorąca (15,4% vs 16,9%), utrata apetytu (15,1% vs 8,1%), wysypka (15,1% vs 5,2%), ból pleców (14,8% vs 16,9%), kaszel (14,8% vs 12,8%), ból stawów (14,2% vs 15,7%), bóle kończyn (12,5% vs 12,2%), zapalenie jamy ustnej (12,5% vs 2,3%), zawroty głowy (11,9% vs 9,3%), duszność (11,6% vs 8,1%), gorączka (11,0% vs 5,2%), bezsenność (9,6% vs 7,0%), ból brzucha (7,8% vs 5,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (7,8% vs 7,0%), ból mięśniowo-szkieletowy (7,5% vs 7,0%), zwiększona aktywność AST (7,0% vs 4,7%), ból w miejscu wstrzyknięcia (6,4% vs 9,9%), depresja (6,1% vs 5,8%), nadciśnienie (6,1% vs 2,3%), zwiększona aktywność ALT (5,5% vs 3,5%), ból kości (4,9% vs 4,1%), ból (4,9% vs 8,1%), rozdęcie brzucha (4,6% vs 4,7%), refluks żołądkowo-przełykowy (4,6% vs 1,7%), ból w nadbrzuszu (4,1% vs 7,6%), złe samopoczucie (3,5% vs 4,1%), ból szyi (3,2% vs 3,5%), ból w klatce piersiowej (2,3% vs 6,4%), odwodnienie (2,3% vs 1,2%), płyn w jamie opłucnej (1,7% vs 2,9%), hiperkalcemia (1,4% vs 1,2%), migrena (1,4% vs 1,2%), hiponatremia (1,2% vs 1,2%), próchnica zębów (0,9% vs 1,2%), gorączka neutropeniczna (0,9% vs 1,2%), hiperglikemia (0,9% vs 1,7%), zapalenie płuc (0,9% vs

PALOMA-3 (publikacje Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016; NCT01942135)

- 1,7%), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (0,6% vs 1,7%), infekcja wirusowa (0,6% vs 0,6%), hiperkaliaemia (0,3% vs 2,9%), nieprawidłowy wynik testów czynności wątroby (0,3% vs 0,6%)
- **odnotowane tylko w grupie PAL+FUL:** zapalenie tkanki łącznej (0,9%), zatorowość płucna (0,9%), migotanie przedsionków (0,6%), zakrzepica żył głębokich (0,6%), zator urządzenia medycznego (0,6%), róża (0,6%), progresja choroby (0,6%), niewydolność wątroby (0,6%), próba samobójcza (0,6%), dysplazja odbytu i narządów płciowych (0,3%), bakteriemia (0,3%), wzrost masy piersi (0,3%), zespół ogona końskiego (0,3%), kamica żółciowa (0,3%), przewlekła obturacyjna choroba płuc (0,3%), zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (0,3%), polekowe uszkodzenie wątroby (0,3%), wydłużenie odstępu QT (0,3%), rak endometrium (0,3%), pogorszenie ogólnej sprawności fizycznej (0,3%), granulocytopenia (0,3%), zaburzenia czynności wątroby (0,3%), obturacyjna przepuklina rozworu przełykowego (0,3%), niedrożność jelit (0,3%), infekcje dolnych dróg oddechowych (0,3%), neutrofilia (0,3%), ból opłucnowy (0,3%), zaburzenia psychiatryczne (0,3%), uspokojenie polekowe (0,3%), syringomielia (0,3%), zwiększone stężenie troponiny (0,3%), owrzodzenie nowotworowe (0,3%), infekcja rany (0,3%)
 - **niehematologiczne AEs 3. lub 4. stopnia:** zakażenia (2,0% vs 2,9%), zmęczenie (2,3% vs 1,2%), wymioty (0,3% vs 0,6%), utrata apetytu (0,9% vs 0,6%), ból pleców (1,2% vs 1,7%), duszność (0,3% vs 1,2%), ból brzucha (0,6% vs 0,6%), ból mięśniowo-szkieletowy (0,3% vs 0,6%), zwiększona aktywność AST (2,6% vs 1,7%), depresja (0,6% vs 0,6%), nadciśnienie tętnicze (2,0% vs 0,6%), ból kości (0,6% vs 1,2%), ból (0,3% vs 1,2%), odwodnienie (0,3% vs 0,6%), płyn w jamie opłucnej (0,3% vs 0,6%), migrena (0,3% vs 0,6%), hiponatremia (0,6% vs 0,6%), gorączka neutropeniczna (0,9% vs 1,2%)
 - **odnotowane tylko w grupie PAL+FUL:** ból głowy (0,6%), wysypka (0,6%), ból stawów (0,3%), zapalenie jamy ustnej (0,6%), zawroty głowy (0,3%), gorączka (0,3%), bezsenność (0,3%), zakażenia górnych dróg oddechowych (0,6%), ból w miejscu wstrzyknięcia (0,3%), zwiększona aktywność ALT (1,7%), rozdęcie brzucha (0,3%), refluks żołądkowo-przełykowy (0,6%), ból w nadbrzuszu (0,3%), złe samopoczucie (0,9%), ból szyi (0,3%), ból w klatce piersiowej (0,3%), hiperkalcemia (0,3%), zapalenie tkanki łącznej (0,3%), próchnica zębów (0,3%), hiperglikemia (0,3%), zatorowość płucna (0,9%), zapalenie płuc (0,3%), migotanie przedsionków (0,3%), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (0,6%), zakrzepica żył głębokich (0,3%), zator urządzenia medycznego (0,3%), róża (0,3%), niewydolność wątroby (0,3%), próba samobójcza (0,6%), infekcja wirusowa (0,3%), dysplazja odbytu i narządów płciowych (0,3%), bakteriemia (0,3%), wzrost masy piersi? (0,3%), zespół ogona końskiego (0,3%), kamica żółciowa (0,3%), przewlekła obturacyjna choroba płuc (0,3%), polekowe uszkodzenie wątroby (0,3%), wydłużenie odstępu QT (0,3%), rak endometrium (0,3%), granulocytopenia (0,3%), zaburzenia czynności wątroby (0,3%), obturacyjna przepuklina rozworu przełykowego (0,3%), hiperkaliemia (0,3%), niedrożność jelit (0,3%), nieprawidłowy wynik testów czynności wątroby (0,3%), infekcje dolnych dróg oddechowych (0,3%), neutrofilia (0,3%), ból opłucnowy (0,3%), zaburzenia psychiatryczne (0,3%), uspokojenie polekowe (0,3%), syringomielia (0,3%), zwiększone stężenie troponiny (0,3%), owrzodzenie nowotworowe (0,3%), infekcja rany (0,3%)
 - **odnotowane tylko w grupie PBO+FUL:** nudności (0,6%), biegunka (0,6%), uderzenia gorąca (0,6%), bóle kończyn (1,7%)

Uwagi

- ramy czasowe badania: 07.10.2013 – 26.08.2014 (Turner 2015)
- data odcięcia danych: 05.12.2014 dla analizy wstępnej (Turner 2015), 16.03.2015 dla analizy końcowej (Cristofanilli 2016), 23.10.2015 z nowszego punktu odcięcia w ChPL Ibrance 2017
- z uwagi na charakter badania, które miało na celu głównie ocenę punktów typu czas do zdarzenia, nie określono z góry okresu obserwacji – pacjentki pozostawały w obserwacji do momentu uzyskania odpowiedniej liczby zdarzeń, pozwalającej przeprowadzić analizę PFS lub OS (obserwacja w kierunku przeżycia całkowitego trwa nadal, gdyż aktualnie nie uzyskano wystarczającej liczby zdarzeń)
- badanie prowadzono w 17 krajach: Australia, Belgia, Kanada, Niemcy, Włochy, Holandia, Portugalia, Rumunia, Irlandia, Japonia, Korea Południowa, Rosja, Turcja, Tajwan, Ukraina, Wielka Brytania, USA
- randomizacja: do grup w stosunku 2:1; czynniki stratyfikacji: ze względu na brak lub obecność przerzutów trzewnych, status menopauzalny (pomenopauzalne vs przed lub okołomenopauzalne), oraz ze względu na wrażliwość względem wcześniejszej terapii hormonalnej, którą definiowano przez wystąpienie nawrotu choroby najwcześniej po 2 latach od terapii adjuwantowej, lub gdy chora uzyskiwała korzyść kliniczną w trakcie wcześniejszej terapii hormonalnej choroby zaawansowanej
- zaślepienie: podwójne, placebo dopasowane do palbocycylibu; podwójne zaślepienie zostało utrzymane

PALOMA-3 (publikacje Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016; NCT01942135)

- celem umożliwienia oceny OS w dalszym okresie obserwacji
- populacja ITT – wszyscy chorzy poddani randomizacji
- populacja *safety* – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- populacja PRO – chore z wyjściowo ocenioną jakością życia oraz ≥ 1 wynikiem późniejszej oceny
- dostępny jest protokół badania PALOMA-3

3.8.2. CONFIRM

Tabela 87. Charakterystyka (critical appraisal) badania CONFIRM.

CONFIRM (NCT00099437; publikacje Di Leo 2010, Di Leo 2014)	
Metodyka	
Rodzaj badania	wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, w układzie grup równoległych
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	128 (17 krajów)
Okres obserwacji	obserwacja do zgonu 75% pacjentek; korzyść kliniczna obejmowała stwierdzenie stabilizacji choroby przez ≥ 24 tyg.; nie podano mediany ani średniej czasu obserwacji
Oszacowanie wielkości próby	tak (PFS)
Analiza statystyczna	hipoteza <i>superiority</i> FUL 500 vs FUL 250 (PFS)
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowy/e:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS – czas od daty randomizacji do dnia pierwszego udokumentowania obiektywnej progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę, który nastąpił przed udokumentowaniem progresji choroby <p>Drugorzędowe i pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR – CR + PR • CBR – CR + PR + StD utrzymująca się ≥ 24 tyg. • odpowiedź z podziałem na kategorie: CR, PR, StD utrzymująca się ≥ 24 tyg., StD utrzymująca się < 24 tyg., PR, odpowiedź niemożliwa do oceny (<i>not evaluable</i>) • czas trwania odpowiedzi – od dnia randomizacji lub pierwszego udokumentowania odpowiedzi na leczenie do dnia wystąpienia progresji • czas trwania korzyści klinicznej – od dnia randomizacji do wystąpienia progresji • czas do wystąpienia odpowiedzi, w 12. i 24. tyg. leczenia • OS – liczba dni od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę, pierwsza analiza po zgonie 50% pacjentek (jednocześnie z analizą PFS), analiza końcowa – po zgonie 75% pacjentek; • QOL (ocena w podgrupie) – FACT-B (przy każdej wizycie co 4 tyg., przez 24 tyg. lub do progresji), analizowano w pierwszym rzędzie wskaźnik TOI (<i>Trial Outcome Index</i>) • najlepsza odpowiedź na kolejną linię leczenia systemowego, wdrożonego po przerwaniu leczenia przypisanego randomizacją (CR, PR, StD, PD lub brak możliwości oceny) • bezpieczeństwo – zdarzenia niepożądane (SAEs – w okresie leczenia i <i>follow-up</i>, śmiertelne AEs związane z leczeniem i predefiniowane AEs), parametry laboratoryjne
	<p>Klasyfikacja AOTMiT IIA</p> <p>Sponsor AstraZeneca Pharmaceuticals</p>

CONFIRM (NCT00099437; publikacje Di Leo 2010, Di Leo 2014)

Interwencja i komparatory

- **FUL 500:** fulwestrant 500 mg - 2 podania IM po 5 ml roztworu zawierającego 250 mg; w dniach 0, 14, 28, a następnie co 28 ± 3 dni
 - **FUL 250:** fulwestrant 250 mg - 2 podania IM po 5 ml roztworu – 1 zawierające 250 mg fulwestrantu i 1 zawierające placebo; w dniach 0, 14 (2 iniekcje placebo) i 28, a następnie co 28 ± 3 dni
- Leczenie kontynuowano do progresji choroby, o ile wcześniej nie spełniono kryteriów wczesnego przerwania leczenia. Kolejne linie leczenia wdrażano decyzją lekarza. *Cross-over* z grupy FUL 250 do FUL 500 w momencie progresji choroby nie było dozwolone.

Czas trwania leczenia, mediana (zakres) [dni]: FUL 500 – 174 (10 - 1441); FUL 250 - 145 (7 - 1387).

Populacja

- Kryteria włączenia**
 - stan pomenopauzalny
 - miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi ER+
 - wznowa w trakcie lub w okresie ≤1 roku od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej lub wcześniejsza hormonoterapia antyestrogenowa lub inhibitorem aromatazy, jako leczenie pierwszej linii (jeżeli wznowa nastąpiła po >1 roku od ukończenia uzupełniającej hormonoterapii lub rozpoznano zaawansowanego raka piersi *de novo*)
 - choroba mierzalna (*measurable*) lub możliwa do oceny (*evaluable*) na podstawie kryteriów RECIST
- Kryteria wykluczenia**
 - rozległe zajęcie wątroby lub płuc
 - wcześniejsze lub obecne przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych
 - >1 linia chemioterapii lub hormonoterapii choroby zaawansowanej

Charakterystyka populacji

Charakterystyka kliniczna i demograficzna	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	ER+, n (%)	PgR+, n (%)‡	HER2+, n (%)	LABC, n (%)	Przerzuty odległe, n (%)	Ch. mierzalna, n (%)	Przerzuty do n. trzewnych, n (%)	Stan sprawności, n (%)
FUL 500	362	61 (bd)	362 (100)†	241 (66,6)	bd	4 (1,1)	358 (98,9)	240 (66,3)	239 (66,0)	bd
FUL 250	374	61 (bd)	362 (100)†	266 (71,1)	bd	11 (2,9)	363 (97,1)	261 (69,8)	232 (62,0)	bd

Wcześniejsze leczenie i DFI	Wcześniejsze leczenie		Wznowa/ progresja w trakcie adj. HTH		Wznowa/ progresja 0-12 mies. po ukończeniu u adj. HTH		Wznowa/ progresja >12 mies. od ukończenia adj. HTH i po PD w trakcie HTH ABC 1. linii		Inne
	HTH, n (%)	Ostatnia HTH [§] , n (%)	CTH, n (%)	Wznowa/ progresja w trakcie adj. HTH	Wznowa/ progresja 0-12 mies. po ukończeniu u adj. HTH	Wznowa/ progresja >12 mies. od ukończenia adj. HTH i po PD w trakcie HTH ABC 1. linii	ABC <i>de novo</i> , progresja w trakcie HTH 1. linii		
FUL 500	≥1† [KW]	IA: bd (42,5)	0-1† [KW]	175 (48,3)	16 (4,4)	36 (9,9)	130 (35,9)	5 (1,4)	
FUL 250	≥1† [KW]	AE: bd (57,5)	0-1† [KW]	169 (45,2)	27 (7,2)	52 (13,9)	125 (33,4)	1 (0,3)	

Wyjściowe różnice między grupami [KW] brak danych liczbowych w charakterystyce wyjściowej, ale oceniany parametr stanowił kryterium włączenia
 † kryterium włączenia do badania
 ‡ stan PgR nieznan u 29 (8,0%) i 12 (3,2%) chorych w grupie, odpowiednio, FUL 500 i FUL 250
 § IA – inhibitor aromatazy, AE - antyestrogen

CONFIRM (NCT00099437; publikacje Di Leo 2010, Di Leo 2014)

wg autorów nie obserwowano znaczącego niezrównoważenia charakterystyk wyjściowych

Liczba chorych:	Skryning	Randominizacja	Wynik randominizacji	Otrzymanie przypisanego leczenia, n (%)	Analiza skuteczności, n (%)	Analiza bezpieczeństwa, n (%)	Kontynuacja leczenia w momencie 1. / 2. odcięcia danych do analizy, n (%)
FUL 500	nd	nd	362	361 (99,7)	362 (100,0)	361 (99,7)	41 (11,3) / 13 (3,6)
FUL 250	nd	nd	374	374 (100,0)	374 (100,0)	374 (100,0)	31 (8,3) / 8 (2,1)
łącznie	834	736	736	735 (99,9)	736 (100,0)	735 (99,9)	72 (9,8) / 21 (2,9)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, FUL 500 vs FUL 250

Wyniki z publikacji Di Leo 2010 (data odcięcia: 28 lutego 2009 r.):

- PFS, mediana (95% CI) [mies.]: 6,5 vs 5,5; HR = 0,80 (95% CI: 0,68; 0,94), p = 0,006
- PFS w 12. mies. / w 24 mies., n (%): bd (34) vs bd (25) / bd (16) vs bd (11)
- OS, mediana (95% CI) [mies.]: 25,1 vs 22,8; HR = 0,84 (95% CI: 0,69; 1,03); p = 0,091
- zgon, n (%): 175 (48,3) vs 203 (54,3)
- ORR, n (%): 33 (9,1) vs 38 (10,2); p = 0,795
- ORR w subpopulacji z chorobą mierzalną, n (%): 33 (13,8%) vs 38 (14,6%)
- CBR, n (%): 165 (45,6) vs 148 (39,6); p = 0,100
- odpowiedź, z podziałem na kategorie:
 - CR, n (%): 4 (1,1) vs 1 (0,3)
 - PR, n (%): 29 (8,0) vs 37 (9,9)
 - StD utrzymująca się \geq 24 tyg. , n (%): 132 (36,5) vs 110 (29,4)
 - StD utrzymująca się $<$ 24 tyg. , n (%): 47 (13,0) vs 52 (13,9)
 - PD, n (%): 140 (38,7) vs 167 (44,7)
 - odpowiedź niemożliwa do oceny (*not evaluable*), n (%): 10 (2,8) vs 7 (1,9)
- czas trwania odpowiedzi od dnia randomizacji, mediana (95% CI) [mies.]: 19,4 vs 16,4
- czas trwania odpowiedzi od dnia stwierdzenia odpowiedzi, mediana (95% CI) [mies.]: 8,5 vs 12,0
- czas trwania korzyści klinicznej, mediana (95% CI) [mies.]: 16,6 vs 13,9
- czas do wystąpienia odpowiedzi, w 12. / 24. tyg. leczenia, n (%): 3 (9,1%) vs 7 (18,4%) / 18 (55%) vs 22 (58%)
- QOL – wskaźnik TOI, średnia (SD) [pkt]: bd vs bd, różnica NS (wyniki pokazane wyłącznie na wykresie)

Wyniki z publikacji Di Leo 2014 (data odcięcia: 31 października 2011 r.):

- OS, mediana (95% CI) [mies.]: 26,4 vs 22,3; HR = 0,81 (95% CI: 0,69; 0,96), p = 0,02
- zgon, n (%): 261 (72,1) vs 293 (78,3)
- najlepsza odpowiedź na kolejną linię leczenia systemowego:
 - CR, n (%): 2 (0,9) vs 0 (0,0)
 - PR, n (%): 17 (7,4) vs 20 (8,4)
 - StD, n (%): 57 (24,8) vs 77 (32,2)
 - PD, n (%): 77 (33,5) vs 68 (28,5)
 - odpowiedź niemożliwa do oceny (*not evaluable*), n (%): 77 (33,5) vs 74 (31,0)

Bezpieczeństwo, FUL 500 vs FUL 250

Wyniki z publikacji Di Leo 2010 (data odcięcia: 28 lutego 2009 r.):

- dysplazja endometrium w \geq 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- dysplazja endometrium w st. 1-4, n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe w \geq 3 st., n (%): 8 (2,2) vs 1 (0,3)
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe w st. 1-4, n (%): 73 (20,2) vs 76 (20,3)
- uderzenia gorąca w \geq 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- uderzenia gorąca w st. 1-4, n (%): 30 (8,3) vs 23 (6,1)

CONFIRM (NCT00099437; publikacje *Di Leo 2010*, *Di Leo 2014*)

- reakcje w miejscu wkłucia w ≥ 3 st., n (%): 1 (0,3) vs 0 (0,0)
- reakcje w miejscu wkłucia w st. 1-4, n (%): 49 (13,6) vs 50 (13,4)
- niedokrwienność choroby sercowo-naczyniowej w ≥ 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 3 (0,8)
- niedokrwienność choroby sercowo-naczyniowej w st. 1-4, n (%): 5 (1,4) vs 7 (1,9)
- zaburzenia stawów w ≥ 3 st., n (%): 8 (2,2) vs 8 (2,1)
- zaburzenia stawów w st. 1-4, n (%): 68 (18,8) vs 70 (18,7)
- osteoporoza w ≥ 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- osteoporoza w st. 1-4, n (%): 1 (0,3) vs 0 (0,0)
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w ≥ 3 st., n (%): 2 (0,6) vs 4 (1,1)
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w st. 1-4, n (%): 3 (0,8) vs 6 (1,6)
- zakażenie dróg moczowych w ≥ 3 st., n (%): 1 (0,3) vs 1 (0,3)
- zakażenie dróg moczowych w st. 1-4, n (%): 8 (2,2) vs 8 (2,1)
- zapalenie pochwy w ≥ 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- zapalenie pochwy w st. 1-4, n (%): 3 (0,8) vs 1 (0,3)
- zwiększenie masy ciała w ≥ 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- zwiększenie masy ciała w st. 1-4, n (%): 1 (0,3) vs 1 (0,3)
- SAE - zapalenie oskrzeli, n (%): 2 (0,6) vs 0 (0,0)
- SAE - duszność, n (%): 2 (0,6) vs 0 (0,0)
- SAE - wymioty, n (%): 3 (0,8) vs 0 (0,0)
- SAEs związane z badanym leczeniem, n (%): 1 (0,3) vs 1 (0,3)
- SAEs związane z badanym leczeniem, prowadzące do zgonu, n (%): 1 (0,3) vs 0 (0,0)

Wyniki z publikacji *Di Leo 2014* (data odcięcia: 31 października 2011 r.):

- SAE - jakiegokolwiek, n (%): 35 (9,7) vs 27 (7,2)
- SAE - ze skutkiem śmiertelnym, n (%): 5 (1,4) vs 7 (1,9)
- SAE - jakiegokolwiek, bez skutku śmiertelnego, n (%): 32 (8,9) vs 22 (5,9)
- SAE - związane z leczeniem, n (%): 8 (2,2) vs 4 (1,1)
- SAE - ostry zawał serca, n (%): 0 (0,0) vs 2 (0,5)
- SAE - niedokrwistość, n (%): 3 (0,8) vs 1 (0,3)
- SAE - zapalenie płuc, n (%): 2 (0,6) vs 0 (0,0)
- SAE - duszność, n (%): 2 (0,6) vs 1 (0,3)
- SAE - złamanie kości udowej, n (%): 1 (0,3) vs 2 (0,5)
- SAE - hiperglikemia, n (%): 2 (0,6) vs 0 (0,0)
- SAE - zapalenie płuc, n (%): 2 (0,6) vs 0 (0,0)
- SAE - wymioty, n (%): 2 (0,6) vs 1 (0,3)
- zgon z powodu ostrego zawału serca, n (%): 0 (0,0) vs 2 (0,5)
- zgon z powodu ostrej niewydolności nerek, n (%): 0 (0,0) vs 1 (0,3)
- zgon z powodu aspiracji, n (%): 0 (0,0) vs 1 (0,3)
- zgon z powodu niewydolności krążeniowo-oddechowej, n (%): 1 (0,3) vs 0 (0,0)
- zgon z powodu samobójstwa, n (%): 0 (0,0) vs 1 (0,3)
- zgon z nieznanego przyczyny, n (%): 1 (0,3) vs 0 (0,0)
- zgon z powodu duszności, n (%): 2 (0,6) vs 0 (0,0)
- zgon z powodu nadciśnienia tętniczego, n (%): 0 (0,0) vs 1 (0,3)
- zgon z powodu gruczolakoraka jelita, n (%): 1 (0,3) vs 0 (0,0)
- zgon z powodu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, n (%): 0 (0,0) vs 1 (0,3)

Uwagi

- wyniki badania opublikowano w 2 pełnotekstowych artykułach: *Di Leo 2010* i *Di Leo 2014*
- ramy czasowe badania: randomizacja pierwszej pacjentki - 8 lutego 2005 r., randomizacja ostatniej pacjentki - 31 sierpnia 2007 r., analiza pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS) i wstępna analiza OS - 28 lutego 2009 r. (publikacja *Di Leo 2010*), końcowa analiza OS - 31 października 2011 r. (publikacja *Di Leo 2014*).
- czas trwania badania: do wystąpienia 75% zgonów w badanej próbie (kończąca analiza OS)
- randomizacja: do dwóch grup, w proporcji 1:1, komputerowa, blokowa (*balanced blocks*), ze stratyfikacją

CONFIRM (NCT00099437; publikacje Di Leo 2010, Di Leo 2014)

- względem ośrodka, przeprowadzona przez personel zaślepiiony względem przypisywanych terapii
- zaślepienie: podwójne (pacjentki i personel medyczny); w obu grupach pacjentki otrzymywały 2 wstrzyknięcia domięśniowe o objętości 5 ml płynu, w grupie FUL 500 obie zawierające lek, a w grupie FUL 250 – jedna zawierająca leki i jedna – placebo; każda strzykawka z lekiem („aktywna”) zawierała 250 mg fulwestrantu w stężeniu 50 mg/ml w roztworze o objętości 5 ml, a strzykawka „placebo” była identyczna do „aktywnej” i również zawierała 5 ml płynu
 - pierwotnie *cross-over* z grupy FUL 250 do FUL 500 w momencie progresji choroby nie było dozwolone, ale po analizie PFS protokół został zmieniony, poprzez dodanie opcji *cross-over* dla chorych przypisanych do grupy FUL 250; możliwość *cross-over* dotyczyła 34 z 736 pacjentek, ale ostatecznie skorzystało z niej tylko 8/374 (2,1%) chorych z grupy FUL 250
 - u wszystkich pacjentek, niezależnie od tego, czy wciąż otrzymywały leczenie przypisane w randomizacji, włączano do fazy obserwacji przeżycia (*survival follow-up phase*), w której monitorowano status przeżycia co 12±2 tyg., do momentu odcięcia danych do końcowej analizy OS
 - pacjentki pozostające w terapii przypisanej randomizacją w okresie *follow-up* kontynuowały leczenie zaślepienie do momentu wystąpienia progresji i były oceniane pod kątem ciężkich zdarzeń niepożądanych i statusu przeżycia, a pacjentki, które przerwały przypisane leczenie oceniano pod kątem statusu przeżycia
 - data odcięcia danych do analizy: (1) 28 lutego 2009 r. (analiza PFS i wstępna analiza OS, po zgonie > 50% chorych) i (2) 31 października 2011 r. (końcowa analiza OS, przy > 75% zgonów w całej badanej próbie)
 - bezpieczeństwo analizowano w grupach zgodnych z otrzymanym leczeniem, a skuteczność i QOL – zgodnie z wynikiem randomizacji; w ocenie odpowiedzi wyodrębniono również subpopulację z chorobą wyjściowo mierzalną

3.8.3. FINDER 1

Tabela 88. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania FINDER 1.

FINDER 1 (NCT00305448; publikacja Ohno 2010)	
Metodyka	
Rodzaj badania	wieloośrodkowe, prospektywne badanie II fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, w układzie grup równoległych
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	3 (R1; B1; W1)
Liczba ośrodków	40 (Japonia)
Okres obserwacji	<p>pierwotną analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono, gdy każdy pacjent pozostający w terapii było obserwowany przez ≥ 24 tyg.; nie podano mediany ani średniej czasu obserwacji</p> <p>Oszacowanie wielkości próby: tak (dla wyboru optymalnego schematu dawkowania na podst. ORR)</p> <p>Analiza statystyczna: brak formalnego testu hipotez (celem badania był wybór optymalnego dawkowania fulwestrantu spośród 3 porównywanych schematów)</p> <p>Pierwszorzędowy/e: <ul style="list-style-type: none"> • ORR – CR + PR Drugorzędowe i pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> • TTP – czas do progresji choroby (brak dokładnej definicji) • CBR – CR + PR + StD utrzymująca się ≥ 24 tyg. (wg RECIST) • odpowiedź z podziałem na kategorie: CR, PR, StD utrzymująca się ≥ 24 tyg., StD utrzymu- </p>
Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Sponsor	AstraZeneca

FINDER 1 (NCT00305448; publikacja Ohno 2010)

- jąca się < 24 tyg., PD, odpowiedź niemożliwa do oceny (*not assessable*)
- bezpieczeństwo – zdarzenia niepożądane (AEs śmiertelne, AEs powodujące przerwanie leczenia, AEs raportowane u ≥5% pacjentek, poważne AEs w miejscu wkłucia)
- parametry farmakokinetyczne

Interwencja i komparatory

- **FUL 250:** fulwestrant 250 mg – iniekcje fulwestrantu 250 mg w dniach 0 i 28, a następnie co 28 dni; w 14. dniu cyklu 2 iniekcje placebo
 - **FUL 500/250:** fulwestrant 500 mg (dawka nasycająca), a następnie fulwestrant 250 mg – po pierwszej iniekcji fulwestrantu w dawce 500 mg w dniu 0, fulwestrant 250 mg w dniach 14 i 28, a następnie co 28 dni
 - **FUL 500:** fulwestrant 500 mg - iniekcje fulwestrantu 500 mg w dniach 0, 14 i 28, a następnie co 28 dni
- Leczenie kontynuowano do progresji choroby, o ile wcześniej nie spełniono kryteriów wczesnego przerwania leczenia.

Czas trwania leczenia, mediana: 197 dni, 225 dni i 213 dni, odpowiednio w grupach FUL 250, FUL 500/250 i FUL 500.

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety po menopauzie • miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi • ER+ w tkance guza pierwotnego lub przerzutu (dodatnie barwienie w ≥10% komórek w badaniu IHC, wg oceny w lokalnym laboratorium) • wznowa w trakcie lub w okresie ≤1 roku od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej <u>lub</u> progresja w trakcie hormonoterapii rozpoczętej po >1 roku od poprzedniej hormonoterapii uzupełniającej <u>lub</u> progresja w trakcie hormonoterapii prowadzonej z powodu choroby zaawansowanej rozpoznanej <i>de novo</i> • choroba mierzalna (<i>measurable</i>) wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST
Kryteria wykluczenia	-
Charakterystyka populacji	

Charakterystyka kliniczna i demograficzna	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	ER+, n (%)	PgR+, n (%)	HER2+, n (%)‡	LABC, n (%)	Przerzuty odległe, n (%)	Ch. mierzalna, n (%)	Przerzuty do n. trzewnych, n (%)	Stan sprawności wg WHO, n (%)
FUL 250	45	61 (50–77)	45 (100,0)†	32 (71,7)	6 (13,3)	1 (2,2)	44 (97,8)	[KW]†	26 (57,8)	0: 39 (86,7) 1: 6 (13,3) 2: 0
FUL 500/250	51	62 (43–86)	51 (100,0)†	36 (70,6)	1 (2,0)	2 (3,9)	49 (96,1)	[KW]†	28 (54,9)	0: 44 (86,3) 1: 6 (11,8) 2: 1 (2,0)
FUL 500	47	61 (45–83)	47 (100,0)†	30 (63,8)	7 (14,9)	0	47 (100,0)	[KW]†	27 (57,4)	0: 40 (85,1) 1: 7 (14,9) 2: 0
		Wcześniejsze leczenie				DFS, n (%)				
Wcześniejsze leczenie i DFI	HTH, n (%)	Ostatnia HTH§, n (%)	CTH, n (%)	Wznowa/progresja w trakcie adj. HTH	Wznowa/progresja 0-12 mies. po ukończeniu adj. HTH	Wznowa/progresja na HTH ABC rozpoczętej >12 mies. od ukończenia adj. HTH	ABC <i>de novo</i> , progresja w trakcie HTH 1. linii	Inne		

FINDER 1 (NCT00305448; publikacja Ohno 2010)

FUL 250	45 (100,0)†	bd	25 (55,6)	18 (40,0)	5 (11,1)	10 (22,2)	12 (26,7)	0
FUL 500/250	51 (100,0)†	bd	37 (72,5)	17 (33,3)	2 (3,9)	15 (29,4)	17 (33,3)	0
FUL 500	47 (100,0)†	bd	33 (70,2)	28 (59,6)	0	6 (12,8)	12 (25,5)	1 (2,1)

Wyjściowe różnice między grupami

[KW] brak danych liczbowych w charakterystyce wyjściowej, ale oceniany parametr stanowił kryterium włączenia
 † kryterium włączenia do badania
 ‡ stan HER2 nieznan w przypadku 3 (6,7%) w grupie FUL 250
 wg autorów charakterystyka wyjściowa grup była generalnie dobrze zrównoważona

Liczba chorych:	Skryning	Randominizacja	Wynik randominizacji	Otrzymanie przypisanego leczenia, n (%)	Analiza skuteczności, n (%)	Analiza bezpieczeństwa, n (%)	Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia danych do analizy, n (%)
FUL 250	nd	nd	45	45 (100,0)	45 (100,0)	45 (100,0)	bd
FUL 500/250	nd	nd	51	51 (100,0)	51 (100,0)	51 (100,0)	bd
FUL 500	nd	nd	47	46 (97,9)	47 (100,0)	46 (97,9)	bd
łącznie	bd	143	143	142 (99,3)	143 (100,0)	142 (99,3)	bd

Wyniki

Skuteczność kliniczna, FUL 250 vs FUL 500/250 vs FUL 500

- ORR, n (%): 5 (11,1) [95% CI: 3,7; 24,1] vs 9 (17,6) [95% CI: 8,4; 30,9] vs 5 (10,6) [95% CI: 3,5; 23,1]
- TTP, mediana (95% CI) [mies.]: 6,0 vs 7,5 vs 6,0
- CBR, n (%): 19 (42,2) [95% CI: 27,7; 57,8] vs 28 (54,9) [95% CI: 40,3; 68,9] vs 22 (46,8) [95% CI: 32,1; 61,9]
- odpowiedź, z podziałem na kategorie:
 - CR, n (%): 2 (4,4) vs 0 (0,0) vs 0 (0,0)
 - PR, n (%): 3 (6,7) vs 9 (17,6) vs 5 (10,6)
 - StD utrzymująca się ≥ 24 tyg., n (%): 14 (31,1) vs 19 (37,3) vs 17 (36,2)
 - StD utrzymująca się < 24 tyg., n (%): 9 (20,0) vs 5 (9,8) vs 10 (21,3)
 - PD, n (%): 17 (37,8) vs 17 (33,3) vs 14 (29,8)
 - odpowiedź niemożliwa do oceny (*not assessable*), n (%): 0 (0,0) vs 1 (2,0) vs 1 (2,1)

Bezpieczeństwo, FUL 250 vs FUL 500/250 vs FUL 500

- AEs ze skutkiem śmiertelnym, n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- AEs powodujące przerwanie leczenia, n (%): 1 (2,2) vs 1 (2,0) vs 1 (2,2)
- poważne AEs w miejscu wkłucia (w ≥3 st. nasilenia), n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- bezsenność, n (%): 4 (8,9) vs 3 (5,9) vs 1 (2,2)
- ból w miejscu wkłucia, n (%): 14 (31,1) vs 11 (21,6) vs 14 (30,4)
- bóle głowy, n (%): 3 (6,7) vs 8 (15,7) vs 4 (8,7)
- bóle kręgosłupa, n (%): 3 (6,7) vs 6 (11,8) vs 3 (6,5)
- bóle stawów, n (%): 2 (4,4) vs 7 (13,7) vs 2 (4,3)
- gorączka, n (%): 2 (4,4) vs 4 (7,8) vs 5 (10,9)
- jadłowstręt, n (%): 2 (4,4) vs 4 (7,8) vs 3 (6,5)
- nudności, n (%): 11 (24,4) vs 9 (17,6) vs 6 (13,0)
- stwardnienie w miejscu wkłucia, n (%): 9 (20,0) vs 6 (11,8) vs 10 (21,7)
- świąd, n (%): 2 (4,4) vs 3 (5,9) vs 4 (8,7)
- świąd w miejscu wkłucia, n (%): 4 (8,9) vs 2 (3,9) vs 4 (8,7)
- uderzenia gorąca, n (%): 8 (17,8) vs 11 (21,6) vs 7 (15,2)

FINDER 1 (NCT00305448; publikacja Ohno 2010)

- zapalenie jamy ustnej, n (%): 2 (4,4) vs 3 (5,9) vs 5 (10,9)
- zapalenie nosogardła, n (%): 17 (37,8) vs 15 (29,4) vs 16 (34,8)
- zaparcia, n (%): 4 (8,9) vs 7 (13,7) vs 5 (10,9)
- zmęczenie, n (%): 7 (15,6) vs 7 (13,7) vs 7 (15,2)

Uwagi

- czas trwania badania: pierwotną analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono, gdy każdy pacjent pozostający w terapii było obserwowany przez ≥ 24 tyg.
- randomizacja: do 3 grup, w proporcji 1:1:1 (brak precyzyjnego opisu zastosowanej metody randomizacji)
- zaślepienie: podwójne, pacjentki w grupie FUL 250 otrzymywały 2 iniekcje placebo w 14. dniu cyklu leczenia (brak bardziej precyzyjnego opisu metody zaślepienia)
- w analizie skuteczności uwzględniono wszystkie pacjentki poddane randomizacji (*full analysis set*), a z analizy bezpieczeństwa wykluczono 1 chorą, która nie otrzymała leczenia przypisanego w wyniku randomizacji
- wg autorów badania wyjściowa charakterystyka porównywanych grup była zasadniczo zrównoważona; analizując przedstawione parametry kliniczne można jednak zauważyć, że grupa FUL 500/250 charakteryzowała się niższym udziałem chorych na HER2-dodatniego raka piersi niż grupy FUL 250 i FUL 500 (odpowiednio 2,0% vs 13,3% i 14,9%)

3.8.4. FINDER2

Tabela 89. Charakterystyka (critical appraisal) badania FINDER2.

FINDER2 (NCT00313170; publikacja Pritchard 2010)

Metodyka

Rodzaj badania	wieloośrodkowe, prospektywne badanie II fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie grup równoległych	
Zaślepienie	podwójne	
Skala Jadad	3 (R1; B1; W1)	Klasyfikacja AOTMiT IIA
Liczba ośrodków	34 (8 krajów)	Sponsor AstraZeneca Pharmaceuticals
Okres obserwacji	bezpieczeństwo oceniano w okresie leczenia i do 8 tyg. od ostatniej iniekcji badanego leku; korzyść kliniczna obejmowała stwierdzenie stabilizacji choroby przez ≥ 24 tyg.; nie podano innych informacji dotyczących okresu obserwacji	
Oszacowanie wielkości próby	tak (dla wyboru optymalnego schematu dawkowania na podst. ORR)	
Analiza statystyczna	brak formalnego testu hipotez (celem badania był wybór optymalnego dawkowania fulwestrantu spośród 3 porównywanych schematów)	
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowy/e:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR – CR + PR (najlepsza uzyskana odpowiedź, ocena wg RECIST) <p>Drugorzędowe i pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CBR – CR + PR + StD utrzymująca się ≥ 24 tyg. • odpowiedź z podziałem na kategorie: CR, PR, StD utrzymująca się ≥ 24 tyg., PD, odpowiedź niemożliwa do oceny (<i>not assessable</i>) • TTP - czas do progresji choroby (brak dokładnej definicji) • DoR – czas trwania odpowiedzi (CR lub PR) • bezpieczeństwo – zdarzenia niepożądane (AEs ogółem; AEs powodujące przerwanie leczenia; AEs związane z leczeniem, raportowane u $\geq 3\%$ pacjentek w ≥ 1 z grup), paramet- 	

FINDER2 (NCT00313170; publikacja Pritchard 2010)

- try laboratoryjne, parametry życiowe, EKG, badanie przedmiotowe
- parametry farmakokinetyczne

Interwencja i komparatory

- **FUL 250:** fulwestrant 250 mg – 250 mg / mies., zgodnie z zaleceniami (dawka zarejestrowana)
- **FUL 500/250:** fulwestrant 500 mg (dawka nasycająca), a następnie fulwestrant 250 mg – fulwestrant 500 mg w dniu 0., 250 mg w dniach 14 i 28 – w 1. mies., a następnie 250 mg co 28 dni
- **FUL 500:** fulwestrant 500 mg – 500 mg / mies. oraz 500 mg w dniu 14. pierwszego mies.

Leczenie kontynuowano do progresji choroby, o ile wcześniej nie spełniono kryteriów wczesnego przerwania leczenia (przerwanie leczenia decyzją pacjentki, konieczność przerwania leczenia w związku z bezpieczeństwem, niestosowanie się do zaleceń lub utrata z obserwacji).

Populacja

- Kryteria włączenia**
- kobiety po menopauzie
 - miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi
 - ER+ (dodatni barwienie w $\geq 10\%$ komórek w badaniu IHC)
 - wznowa w trakcie lub w okresie ≤ 1 roku od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej lub progresja po hormonoterapii rozpoczętej po >1 roku od ukończenia uzupełniającej hormonoterapii lub progresja po hormonoterapii 1. linii prowadzonej z powodu choroby zaawansowanej rozpoznanej *de novo*
- Kryteria wykluczenia**
- choroba mierzalna (*measurable*)
 - zagrażające życiu przerzuty do narządów trzewnych
 - przebycie >1 wcześniejszej systemowej terapii przeciwnowotworowej (inne niż 1 hormonoterapia choroby zaawansowanej)
 - rozległa radioterapia lub systemowe leczenie przeciwnowotworowe w ciągu 4 tygodni poprzedzających randomizację
 - nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
 - poważne stany współistniejące

Charakterystyka populacji

Charakterystyka kliniczna i demograficzna	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	ER+, n (%)	PgR+, n (%) [‡]	HER2+, n (%) [§]	LABC, n (%)	Przerzuty odległe, n (%)	Ch. mierzalna, n (%)	Przerzuty do n. trzewnych, n (%)	Stan sprawności wg WHO, n (%)
FUL 250	47	63 (42–88)	47 (100) [†]	30 (63,8)	2 (4,3)	1 (2,1)	46 (97,9)	[KW] [†]	34 (72,3)	0: 26 (55,3) 1: 20 (42,6) 2: 0
FUL 500/250	51	69 (38–85)	51 (100) [†]	32 (62,7)	1 (2,0)	3 (5,9)	48 (94,1)	[KW] [†]	41 (80,4)	0: 31 (60,8) 1: 16 (31,4) 2: 4 (7,8)
FUL 500	46	67 (49–85)	46 (100) [†]	32 (69,6)	3 (6,5)	2 (4,3)	44 (95,7)	[KW] [†]	37 (80,4)	0: 31 (67,4) 1: 14 (30,4) 2: 1 (2,2)

Wcześniejsze leczenie

DFI, n (%)

Wcześniejsze leczenie i DFI

	HTH, n (%)	Ostatnia HTH [§] , n (%)	CTH, n (%)	Wznowa/ progresja w trakcie adj. HTH	Wznowa/ progresja 0-12 mies. po ukończeniu adj. HTH	Wznowa/ progresja na HTH ABC rozpoczętej >12 mies. od ukończenia adj. HTH	ABC <i>de novo</i> , progresja w trakcie HTH 1. linii	Inne
FUL 250	≥ 1 [KW] [†]	bd	28 (59,6)	24 (51,1)	2 (4,3)	5 (10,6)	16 (34,0)	0

FINDER2 (NCT00313170; publikacja Pritchard 2010)

FUL 500/250	≥1 [KW]†	bd	25 (49,0)	18 (35,3)	3 (5,9)	12 (23,5)	18 (35,3)	0
FUL 500	≥1 [KW]†	bd	26 (56,5)	15 (32,6)	1 (2,2)	9 (19,6)	20 (43,5)	1 (2,2)

Wyjściowe różnice między grupami

[KW] brak danych liczbowych w charakterystyce wyjściowej, ale oceniany parametr stanowił kryterium włączenia
 † kryterium włączenia do badania
 ‡ stan PgR nieznan w przypadku 1 (2,1%) i 1 (2,0%) pacjentek, odpowiednio w grupach FUL 250 i FUL 500/250
 § stan HER2 nieznan w przypadku 8 (17,0%), 13 (25,5%) i 11 (23,9%) pacjentek, odpowiednio w grupach FUL 250, FUL 500/250 i FUL 500

wg autorów charakterystyka wyjściowa grup była generalnie dobrze zrównoważona

Liczba chorych:	Skryning	Randominizacja	Wynik randominizacji	Otrzymanie przypisanego leczenia, n (%)	Analiza skuteczności, n (%)	Analiza bezpieczeństwa, n (%)	Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia danych do analizy, n (%)
FUL 250	nd	nd	47	47 (100,0)	47 (100,0)	47 (100,0)	11 (23,4)
FUL 500/250	nd	nd	51	50 (98,0)	51 (100,0)	50 (98,0)	16 (31,4)
FUL 500	nd	nd	46	46 (100,0)	46 (100,0)	46 (100,0)	14 (30,4)
łącznie	161	144	144	143 (99,3)	144 (100,0)	143 (99,3)	41 (28,5)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, FUL 250 vs FUL 500/250 vs FUL 500

- ORR, n (%): 4 (8,5) [95% CI: 2,4; 20,4] vs 3 (5,9) [95% CI: 1,2; 16,2] vs 7 (15,2) [95% CI: 6,3; 28,9]
- TTP, mediana [mies.]: 3,1 vs 6,1 vs 6,0
- TTP, n zdarzeń (%): 35 (74,5) vs 34 (66,7) vs 31 (67,4)
- CBR, n (%): 15 (31,9) [95% CI: 19,1; 47,1] vs 24 (47,1) [95% CI: 32,9; 61,5] vs 22 (47,8) [95% CI: 32,9; 63,1]
- odpowiedź, z podziałem na kategorie:
 - CR, n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0) vs 0 (0,0)
 - PR, n (%): 4 (8,5) vs 3 (5,9) vs 7 (15,2)
 - StD utrzymująca się ≥ 24 tyg., n (%): 11 (23,4) vs 21 (41,2) vs 15 (32,6)
 - PD, n (%): 24 (51,1) vs 20 (39,2) vs 19 (41,3)
- DoR: nie oceniono, z powodu zbyt niskiej liczby pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie

Bezpieczeństwo, FUL 250 vs FUL 500/250 vs FUL 500

- AEs, jakiegokolwiek, n (%): 36 (76,6) vs 36 (72,0) vs 32 (69,6)
- AEs powodujące przerwanie leczenia, n (%): 2 (4,3) vs 3 (6,0) vs 1 (2,2)
- SAE, bez skutku śmiertelnego, n (%): 4 (8,5) vs 9 (18,0) vs 4 (8,7)
- SAE związane z leczeniem, n (%): 1 (2,1) vs 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- zgon związany z leczeniem, n (%): 1 (2,1) vs 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- AEs związane z leczeniem:
 - astenia, n (%): 2 (4,3) vs 0 (0,0) vs 1 (2,2)
 - ból w miejscu wkłucia, n (%): 5 (10,6) vs 5 (10,0) vs 3 (6,5)
 - bóle głowy, n (%): 2 (4,3) vs 0 (0,0) vs 1 (2,2)
 - bóle kręgosłupa, n (%): 1 (2,1) vs 0 (0,0) vs 2 (4,3)
 - bóle mięśniowe, n (%): 2 (4,3) vs 0 (0,0) vs 0 (0,0)
 - łysienie, n (%): 0 (0,0) vs 1 (2,0) vs 2 (4,3)
 - nudności, n (%): 3 (6,4) vs 1 (2,0) vs 0 (0,0)
 - uderzenia gorąca, n (%): 6 (12,8) vs 2 (4,0) vs 1 (2,2)
 - zmęczenie, n (%): 2 (4,3) vs 4 (8,0) vs 2 (4,3)
 - zwiększenie ciśnienia krwi, n (%): 2 (4,3) vs 0 (0,0) vs 0 (0,0)

FINDER2 (NCT00313170; publikacja Pritchard 2010)

Uwagi

- czas trwania badania: bezpieczeństwo oceniano w okresie leczenia i do 8 tyg. od ostatniej iniekcji badanego leku; nie podano innych informacji dotyczących czasu trwania badania lub obserwacji, niemniej z przyjętej definicji CBR wynika, że obserwacja pod kątem oceny skuteczności musiała trwać co najmniej 24 tygodnie
- randomizacja: do 3 grup, w proporcji 1:1:1 (brak precyzyjnego opisu zastosowanej metody randomizacji)
- zaślepienie: podwójne (brak precyzyjnego opisu metody zaślepienia)
- w analizie skuteczności uwzględniono wszystkie pacjentki poddane randomizacji (populacja ITT), a z analizy bezpieczeństwa wykluczono 1 pacjentkę z grupy FUL 500/250, która nie została poddana leczeniu

3.8.5. Zhang 2016

Tabela 90. Charakterystyka (critical appraisal) badania Zhang 2016.

Zhang 2016 (NCT01300351; publikacja Zhang 2016)

Metodyka

Rodzaj badania	wieloośrodkowe, prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, w układzie grup równoległych		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	23 (Chiny)	Sponsor	AstraZeneca
Okres obserwacji	obserwację do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego prowadzono do progresji, a ocenę bezpieczeństwa – do końca trwania badania; korzyść kliniczna obejmowała stwierdzenie stabilizacji choroby przez ≥ 24 tyg.; nie podano mediany ani średniej czasu obserwacji		
Oszacowanie wielkości próby	nie (liczebność próby ustalono arbitralnie, odpowiednio do wymogów rejestracyjnych w Chinach)		
Analiza statystyczna	brak formalnego testu hipotez, ale zakładano przewagę FUL 500 nad FUL 250 (celem badania było uzyskanie wyniku PFS zbliżonego do uzyskanego w badaniu CONFIRM, tj. HR FUL 500 vs FUL 250 < 1); badanie nie miało mocy wystarczającej do statystycznego wykrycia różnic pomiędzy grupami		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowy/e:		
	<ul style="list-style-type: none"> • PFS – czas od pierwszej wizyty w ramach badania (moment randomizacji) do pierwszego stwierdzenia obiektywnej progresji choroby, w tym zgonu bez względu na przyczynę 		
	Drugorzędowe i pozostałe:		
	<ul style="list-style-type: none"> • ORR – CR + PR w subpopulacji pacjentek z chorobą wyjściowo mierzalną oraz w całej populacji • CBR - CR + PR + StD utrzymująca się ≥ 24 tyg. • odpowiedź z podziałem na kategorie: CR, PR, StD utrzymująca się ≥ 24 tyg., StD utrzymująca się < 24 tyg., PD, odpowiedź niemożliwa do oceny (<i>not evaluable</i>) • DoR – czas trwania odpowiedzi, od momentu jej uzyskania do progresji lub zgonu, w subpopulacji chorych, u których uzyskano CR lub PR • DoCB – czas trwania korzyści klinicznej, od randomizacji do progresji lub zgonu, w subpopulacji chorych, u których uzyskano CR, PR lub StD utrzymującą się ≥ 24 tyg. • bezpieczeństwo – zdarzenia niepożądane (AEs ogółem, SAEs związane z leczeniem, zgony, AEs raportowane u $\geq 5\%$ pacjentek) • parametry farmakokinetyczne 		

Zhang 2016 (NCT01300351; publikacja Zhang 2016)

FUL 500	[KW]†	IA: 53 (47,7) AE: 58 (52,3)	adj: 98 (88,3) adv: 25 (22,5)	[KW]†
FUL 250	[KW]†	IA: 47 (42,7) AE: 63 (57,3)	adj: 94 (85,5) adv: 20 (18,2)	[KW]†

Wyjściowe różnice między grupami

[KW] brak danych liczbowych w charakterystyce wyjściowej, ale oceniany parametr stanowił kryterium włączenia
 † kryterium włączenia do badania
 ‡ adj – uzupełniająca CTH, adv – CTH w chorobie zaawansowanej
 § IA – inhibitor aromatazy, AE - antyestrogen

wg autorów charakterystyka wyjściowa grup była dobrze zrównoważona

Liczba chorych:	Skryning	Randominizacja	Wynik randominizacji	Otrzymanie przypisanego leczenia, n (%)	Analiza skuteczności, n (%)	Analiza bezpieczeństwa, n (%)	Kontynuacja leczenia w momencie odciążenia danych do analizy, n (%)
FUL 500	nd	nd	111	109 (98,2)	111 (100,0)	109 (98,2)	27 (24,3)
FUL 250	nd	nd	110	110 (100,0)	110 (100,0)	110 (100,0)	23 (20,9)
łącznie	249	221	221	219 (99,1)	221 (100,0)	219 (99,1)	50 (22,6)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, FUL 500 vs FUL 250

- PFS, mediana (95% CI) [mies.]: 8,0 (5,5; 10,9) vs 4,0 (2,9; 5,7); HR = 0,75 (95% CI: 0,54; 1,03), p = 0,078
- PFS w 12. mies. / w 24. mies., n (%): bd (32) vs bd (25) / bd (18) vs bd (17)
- ORR, n(%): 16 (14,4) vs 12 (10,9)
- ORR w subpopulacji z chorobą mierzalną, n (%): 16 (28,1) vs 11 (16,7); p = 0,107
- CBR, n (%): 53 (47,7) vs 36 (32,7); p = 0,023
- odpowiedź, z podziałem na kategorie:
 - CR, n (%): 2 (1,8) vs 2 (1,8)
 - PR, n (%): 14 (12,6) vs 10 (9,1)
 - StD utrzymująca się ≥ 24 tyg., n (%): 37 (33,3) vs 24 (21,8)
 - StD utrzymująca się < 24 tyg., n (%): 18 (16,2) vs 21 (19,1)
 - PD, n (%): 37 (33,3) vs 48 (43,6)
 - odpowiedź niemożliwa do oceny (*not evaluable*), n (%): 4 (3,6) vs 6 (5,5)
- DoR, mediana [mies.]: 16,6 vs 22,2
- DoCB, mediana [mies.]: 14,3 vs 13,8

Bezpieczeństwo, FUL 500 vs FUL 250

- AEs, jakiegokolwiek, n (%): 68 (62,4) vs 65 (59,1)
- AEs powodujące przerwanie leczenia, n (%): 0 (0,0) vs 4 (3,6)
- SAEs związane z leczeniem, n (%): 0 (0,0) vs 1 (0,9)
- ból kręgosłupa, n (%): 8 (7,3) vs 4 (3,6)
- ból w miejscu wkłucia, n (%): 8 (7,3) vs 10 (9,1)
- gorączka, n (%): 11 (10,1) vs 6 (5,5)
- kaszel, n (%): 2 (1,8) vs 6 (5,5)
- nudności, n (%): 6 (5,5) vs 7 (6,4)
- reakcja w miejscu wkłucia, n (%): 12 (11,0) vs 13 (11,8)
- zmęczenie, n (%): 9 (8,3) vs 7 (6,4)
- zgon z powodu AE, n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- zgon (bez względu na przyczynę), n (%): 3 (2,8) vs 3 (2,7)

Zhang 2016 (NCT01300351; publikacja Zhang 2016)

Uwagi

- ramy czasowe badania: randomizacja – od 9 marca 2011 r. do 30. grudnia 2013 r.; analiza PFS i OS - 25 marca 2014 r.
- czas trwania badania: do wystąpienia ≥ 150 zdarzeń PFS i ukończenie wstępnej oceny odpowiedzi wg RECIST u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji
- randomizacja: do dwóch grup, w proporcji 1:1, ze stratyfikacją względem rodzaju poprzedniej hormonoterapii (antyestrogen vs inhibitor aromatazy); pacjentki włączone do badania otrzymywały kod wygenerowany przez sponsora badania (randomizacja centralna) i odpowiadający mu zestaw z lekiem
- włączenie chorych, które były poprzednio leczone inhibitorem aromatazy było ograniczone do 45%, aby uzyskać próbę zbliżoną pod względem charakterystyki pacjentek do próby badania *CONFIRM*
- zaślepienie: podwójne; pacjentki w obu grupach otrzymywały po 2 wstrzyknięcia (w grupie FUL 500 każde wstrzyknięcie zawierało lek, a w grupie FUL 250 – część wstrzyknięć zawierało placebo); odślepienie pacjentek i zaprzestanie iniekcji placebo nastąpiło po zamknięciu bazy danych (leczenie kontynuowano w formule *open-label*)
- data odcięcia danych do analizy: 25 marca 2014 r. (kryterium odcięcia: wystąpienie ≥ 150 zdarzeń PFS i ukończenie wstępnej oceny odpowiedzi wg RECIST u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji)
- do analizy skuteczności włączono wszystkie pacjentki poddane randomizacji (*full analysis set*), a analizę bezpieczeństwa – w populacji wszystkich pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę fulwestrantu (wykluczono 2 pacjentki z grupy FUL 500); wyodrębniono także subpopulację pacjentek z chorobą wyjściowo mierzalną (*evaluable for response analysis set*), w której oceniono ORR i DoR

3.8.6. Trial 0020/0021

Tabela 91. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Trial 0020.

Trial 0020 (publikacja Howell 2002)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie 3 fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	1 (R1; B0; W0)
Liczba ośrodków	83 (Australia, Europa, Płd. Afryka)
Okres obserwacji	mediana 14,4 mies.
Oszacowanie wielkości próby	Tak
Analiza statystyczna	hipoteza <i>superiority</i> FUL 250 nad ANA 1 w wydłużaniu TTP; przyjęto standardowy 5% poziom istotności, z wyj. Analizy TTP i ORR, dla których założono poziom istotności 4,86% (na podstawie danych z analizy <i>interim</i>), przedział ufności 95,14%; wykonano retrospektywną analizę – hipoteza <i>noninferiority</i> FUL 250 wobec ANA 1 dla ORR, TTP i TTF
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTP – czas od daty randomizacji do daty obiektywnej PD lub zgonu <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR – CR + PR
	<p>Klasyfikacja AOTMiT IIA</p> <p>Sponsor AstraZeneca</p>

Trial 0020 (publikacja Howell 2002)

- CBR – CR + PR + StD \geq 24 tyg.
- DoR – w pop. chorych z odpowiedzią – czas od randomizacji do najwcześniejszej daty PD lub zgonu
- 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 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
- TTD – czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – zaplanowano wykonanie analizy po stwierdzeniu zgonów u \geq 50% chorych (w momencie analizy dla głównego punktu końcowego odnotowano 36,7% zgonów)
- jakość życia – za pomocą kwestionariusza FACT-B, składającego się z FACT-G
- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- Fulwestrant (FUL) 250 mg IM 1 raz w miesiącu (co 28 \pm 3 dni)
- Anastrozol (ANA) 1 mg qd doustnie

Leczenie kontynuowano do wystąpienia PD lub wystąpienia innych przyczyn wymagających zakończenia terapii. W tym momencie leczenie kończono i rozpoczynano standardową terapię. Po czym chore były obserwowane aż do zgonu. Chore, które zakończyły leczenie przedwcześnie bez stwierdzenia PD były obserwowane do objektywnej PD lub zgonu.

Dodatkowe leczenie: dozwolone stosowanie bisfosfonianów, ale nie zachęcano aby w trakcie badania rozpocząć ich stosowanie.

Bisfosfoniany stosowało 11,8% chorych z grupy FUL 250 i 7,5% chorych z grupy ANA 1

Populacja

Kryteria włączenia

Kryteria wykluczenia

- ABC – MBC lub LABC nie podlegające terapii z zamiarem wyleczenia, potwierdzone histologicznie lub cytologicznie
- nowotwór wrażliwy na hormonoterapię (wcześniejsza wrażliwość na HTH lub ER+ lub PgR+)
- dozwolone 2 wcześniejsze CTH w ABC
- kobiety po menopauzie:
 - obustronna ooforektomia
 - wiek \geq 60 lat
 - wiek \geq 45 lat \rightarrow brak miesiączki \geq 12 mies. lub stężenie FSH w zakresie pomenopauzalnym
- objektywna progresja lub nawrót w czasie adjuwantowej terapii hormonalnej lub pierwszej linii HTH w ABC
- \geq 1 mierzalny lub ocenialny (niemierzalny) przerzut
- oczekiwana długość życia $>$ 3 mies.
- spełnienie kryteriów dla otrzymania kolejnej linii terapii hormonalnej
- WHO: 0-2
- dozwolona terapia bisfosfonianami, ale przerzuty do kości nie podlegały ocenie odpowiedzi, ale podlegały ocenie PD
- masywne przerzuty trzewne zagrażające życiu lub objawowy rozsiew limfatyczno-płuczny (zdef. jako znaczące zajęcie wątroby) lub rozsiew do mózgu lub opon mózgowych lub objawowy rozsiew limfatyczno-płuczny
- wcześniejsze stosowanie fulwestrantu lub AI w BC
- $>$ 1 wcześniejsza HTH w ABC
- intensywne RTH lub CTH w okresie 4 tyg. przed skryningiem
- hormonalna terapia zastępcza estrogenem w okresie 4 tyg. przed randomizacją
- leczenie analogami LHRH w okresie 3 mies. przed randomizacją
- istotne schorzenia kliniczne lub nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych

Trial 0020 (publikacja Howell 2002)

Charakterystyka populacji	mogące zaburzać ocenę bezpieczeństwa lub interpretację wyników				
	N	Średnia wieku (zakres) [lata]	ER+ i/lub PgR+	HER2-	Choroba mierzalna (mieralne przerzuty)
FUL 250	222	63 (35-86)	163 (73,4%)	bd.	131 (59,0%)
ANA 1	229	64 (33-89)	183 (79,9%)	bd.	142 (62,0%)

Wyjściowe różnice między grupami

wyjściowe charakterystyki pacjentek były porównywalne 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
FUL 250	-	222	222 (100%)	219 (98,6%)	bd.	bd.
ANA 1	-	229	229 (100%)	230 (100,4%)	bd.	bd.
łącznie	451	451	451 (100%)	449 (99,6%)	bd.	bd.

Wyniki

Skuteczność kliniczna, FUL 250 vs ANA 1, N = 222 vs N = 229

Wyniki z Howell 2002:

- **TTP**, mediana [miesiące]: 183 (82,4%) vs 191 (83,4%) zdarzeń; 5,5 vs 5,1, HR = 0,98 (95,14% CI: 0,80; 1,21), p = 0,84 – spełnione kryterium *noninferiority*
- **TTF**: 188 (84,7%) vs 196 (85,6%) zdarzeń; mediana 4,6 vs 4,1 miesięcy; HR = 0,97 (95% CI: 0,80; 1,19), p = 0,81 – spełnione kryterium *noninferiority*
– spośród chorych z niepowodzeniem leczenia, u 94,7% vs 95,4% spowodowane było PD, u 1,1% vs 2,0% AEs, u 1,1% vs 0,5% wycofaniem zgody
- **DoR**, mediana [miesiące], N = 48 vs N = 39: 15,0 vs 14,5 – w dłuższym okresie obserwacji (mediana 22,6 mies.)
- **DoCBR**, mediana [miesiące], N = 100 vs N = 104: 11,7 vs 11,4
- **TTD** – niewystarczające dane do przeprowadzenia analizy – w momencie analizy stwierdzono 82 (36,9%) vs 83 (36,2%) zgonów
- **ORR**: 46 (20,7%) vs 36 (15,7%), OR = 1,38 (0,84; 2,29), p = 0,20 – spełnione kryterium *noninferiority*
- **CBR**: 99 (44,6%) vs 103 (45,0%)
- **Jakość życia**: utrzymywana w czasie na podobnym poziomie, brak istotnych różnic między grupami, p = 0,3846

Bezpieczeństwo, FUL 250 vs ANA 1, N = 219 vs N = 230

- zakończenie leczenia z powodu AEs: 7 (3,2%) vs 3 (1,3%)
- AEs w większości o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
- AEs z częstością ≥10%:
 - nudności: 48 (21,9%) vs 42 (18,3%)
 - rozszerzenie naczyń: 35 (16,0%) vs 30 (13,0%)
 - astenia: 33 (15,1%) vs 43 (18,7%)
 - wymioty: 28 (12,8%) vs 18 (7,8%)
 - ból kości: 28 (12,8%) vs 26 (11,3%)
 - zapalenie gardła: 26 (11,9%) vs 13 (5,7%)
 - zaparcia: 23 (10,5%) vs 17 (7,4%)

Trial 0020 (publikacja Howell 2002)

- ból głowy: 22 (10,0%) vs 25 (10,9%)
- ból: 21 (9,6%) vs 28 (12,2%)
- TRAEs z częstością $\geq 2\%$:
- rozszerzenie naczyń: 26 (11,9%) vs 29 (12,6%)
- nudności: 19 (8,7%) vs 20 (8,7%)
- pocenie się: 6 (2,7%) vs 8 (3,5%)
- ból głowy: 6 (2,7%) vs 7 (3,0%)
- astenia: 5 (2,3%) vs 11 (4,8%)
- jadłowstręt: 2 (0,9%) vs 9 (3,9%)

Uwagi

- nie przedstawiono opisu procesu randomizacji
- zaślepienie: brak
- rekrutacja do badania w okresie od maja 1997 do września 1999
- badanie prowadzone równoległe do badania *Howell 2002 (trial 0020)*, podobny protokół, opublikowane 15.08.2002 w tym samym czasopiśmie; obydwa badania zaplanowano w taki sposób, aby można je było oceniać indywidualnie lub łącznie
- w badaniu zaplanowano 3 grupy: FUL 125, FUL 500 i ANA 1; w związku z brakiem dowodów naukowych o skuteczności FUL w dawce 125, zaplanowano wykonanie analizy *interim*, po leczeniu 30 chorych (łącznie w obu badaniach) FUL 125 i obserwacji ≥ 3 miesiące – analiza *interim* wykazała niewystarczające dowody aktywności klinicznej dawki 125 mg dla FUL, bez obiektywnej odpowiedzi nowotworu; niezależna komisja monitorująca dane zaleciła zaprzestanie rekrutacji do tej grupy; grupa została zamknięta – a chore do niej włączone mogły dalej otrzymywać FUL 125, lub zostać wycofane z badania i otrzymać inną terapię (decyzja badacza) – te pacjentki nie były dalej monitorowane pod względem skuteczności; nastąpiła zmiana w protokole badań – porównanie FUL 500 vs ANA 1
- analiza *interim* – przeprowadzona po wystąpieniu 170 zdarzeń PD lub zgonów
- populacja ITT – wszystkie chore poddane randomizacji

Tabela 92. Charakterystyka (critical appraisal) badania Trial 0021.

Trial 0021 (publikacja Osborne 2002)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	2 (R0; B2; W0)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Ameryka Płn.)	Sponsor	AstraZeneca
Okres obserwacji	mediana 16,8 mies.		
Oszacowanie wielkości próby	Tak		
Analiza statystyczna	hipoteza <i>superiority</i> FUL 250 nad ANA 1 w wydłużaniu TTP; przyjęto standardowy 5% poziom istotności, z wyj. Analizy TTP i ORR, dla których założono poziom istotności 4,86% (na podstawie danych z analizy <i>interim</i>), przedział ufności 95,14%; hipoteza <i>noninferiority</i> FUL 250 wobec ANA 1 dla ORR, TTP i TTF		
Punkty końcowe	Główne:		

Trial 0021 (publikacja Osborne 2002)

- TTP – czas od daty randomizacji do daty obiektywnej PD lub zgonu
- Dodatkowe:**
 - ORR – CR + PR
 - CBR – CR + PR + StD \geq 24 tyg.
 - DoR – w pop. chorych z odpowiedzią – czas od randomizacji do najwcześniejszej daty PD lub zgonu
 - 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 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
 - TTD – czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – zaplanowano wykonanie analizy po stwierdzeniu zgonów u \geq 50% chorych (w momencie analizy dla głównego punktu końcowego odnotowano 36,7% zgonów)
 - jakość życia – za pomocą kwestionariusza FACT-B, składającego się z FACT-G
 - bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- Fulwestrant (FUL) 250 mg IM 1 raz w miesiącu (co 28 \pm 3 dni) + placebo dopasowane do ANA
- Anastrozol (ANA) 1 mg qd doustnie + placebo dopasowane do FUL

Leczenie kontynuowano do wystąpienia PD lub wystąpienia innych przyczyn wymagających zakończenia terapii. W tym momencie leczenie kończono i rozpoczynano standardową terapię. Po czym chore były obserwowane aż do zgonu. Chore, które zakończyły leczenie przedwcześnie bez stwierdzenia PD były obserwowane do obiektywnej PD lub zgonu.

Dodatkowe leczenie: dozwolone stosowanie bisfosfonianów, ale nie zachęcano aby w trakcie badania rozpocząć ich stosowanie.

Populacja

Kryteria włączenia

- ABC – MBC lub LABC nie podlegające terapii z zamiarem wyleczenia, potwierdzone histologicznie lub cytologicznie
- nowotwór wrażliwy na hormonoterapię (wcześniejsza wrażliwość na HTH lub ER+ lub PgR+)
- dozwolone 2 wcześniejsze CTH w ABC
- kobiety po menopauzie:
 - obustronna ooforektomia
 - wiek \geq 60 lat
 - wiek \geq 45 lat \rightarrow brak miesiączki \geq 12 mies. lub stężenie FSH w zakresie pomenopauzalnym
- obiektywna progresja lub nawrót w czasie adjuwantowej terapii hormonalnej lub pierwszej linii HTH w ABC
- \geq 1 mierzalny lub ocenialny (niemierzalny) przerzut
- oczekiwana długość życia $>$ 3 mies.
- spełnienie kryteriów dla otrzymania kolejnej linii terapii hormonalnej
- WHO: 0-2

Kryteria wykluczenia

- dozwolona terapia bisfosfonianami, ale przerzuty do kości nie podlegały ocenie odpowiedzi, ale podlegały ocenie PD
- masywne przerzuty trzewne zagrażające życiu lub objawowy rozsiew limfatyczno-płucny (zdef. jako znaczące zajęcie wątroby) lub rozsiew do mózgu lub opon mózgowych lub objawowy rozsiew limfatyczno-płucny
- wcześniejsze stosowanie TAM lub AI w BC
- $>$ 1 wcześniejsza HTH w ABC
- intensywna RTH lub CTH w okresie 4 tyg. przed skryningiem
- hormonalna terapia zastępcza estrogenem w okresie 4 tyg. przed randomizacją

Trial 0021 (publikacja Osborne 2002)

Charakterystyka populacji		<ul style="list-style-type: none"> leczenie analogami LHRH w okresie 3 mies. przed randomizacją istotne schorzenia kliniczne lub nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych mogące zaburzać ocenę bezpieczeństwa lub interpretację wyników 			
	N	Średnia wieku (zakres) [lata]	ER+ i/lub PgR+	HER2-	Choroba mierzalna
	FUL 250	206	63 (33-89)	179 (86,9%)	bd.
ANA 1	194	62 (36-94)	169 (87,1%)	bd.	107 (55,2%)

Wyjściowe różnice między grupami

wyjściowe charakterystyki pacjentek były porównywalne pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chore włączone do badania	Chore poddane randomizacji	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa (populacja <i>safety</i>)	Ukończenie badania
FUL 250	bd.	206	206 (100%)	204 (99,0%)	bd.
ANA 1	bd.	194	194 (100%)	193 (99,5%)	bd.
łącznie	400	400	400 (100%)	397 (99,3%)	bd.

Wyniki

Skuteczność kliniczna, FUL 250 vs ANA 1, N = 206 vs N = 194

- TTP**, mediana (zakres) [miesiące]: 83,5% vs 86,1% zdarzeń, 5,4 vs 3,4; HR = 0,92 (95,14% CI: 0,74; 1,14), p = 0,43 – spełnione kryterium *noninferiority*
- ORR**: 36 (17,5%) vs 34 (17,5%) – spełnione kryterium *noninferiority*
- CBR**: 87 (42,2%) vs 70 (36,1%)
- DoR**, mediana [miesiące], N = 36 vs N = 34: 19,0 vs 10,8 – w dłuższym okresie obserwacji (mediana 21,3 mies.)
- DoCBR**, mediana [miesiące], N = 87 vs N = 70: 12,9 vs 10,9
- TTF**: mediana 4,6 vs 3,3 miesiący, HR = 0,96 (95% CI: 0,77; 1,19), p = 0,69 – 94% niepowodzeń w wyniku PD: 164 (79,6%) vs 163 (84,0%) – spełnione kryterium *noninferiority*
- TTD** – niewystarczające dane do przeprowadzenia analizy – w momencie analizy stwierdzono 73 (35,4%) vs 65 (33,5%) zgonów
- Jakość życia**: utrzymywana w czasie na podobnym poziomie, brak istotnych różnic między grupami

Bezpieczeństwo, FUL 250 vs ANA 1, N = 204 vs N = 193

- zakończenie leczenia z powodu AEs: 5 (2,5%) vs 5 (2,6%)
- AEs w większości o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
- AEs z częstością $\geq 10\%$:
 - astenia: 63 (30,9%) vs 71 (36,8%)
 - nudności: 62 (30,4%) vs 65 (33,7%)
 - ból: 59 (28,9%) vs 58 (30,1%)
 - duszności: 46 (22,5%) vs 32 (16,6%)
 - ból głowy: 43 (21,1%) vs 46 (23,8%)
 - zapalenie gardła: 42 (20,6%) vs 36 (18,7%)
 - rozszerzenie naczyń: 40 (19,6%) vs 43 (22,3%)
 - ból pleców: 40 (19,6%) vs 37 (19,2%)
 - ból kości: 39 (19,1%) vs 32 (16,6%)
 - ból w miejscu iniekcji: 34 (16,7%) vs 28 (14,5%)
 - ból brzucha: 33 (16,2%) vs 32 (16,6%)

Trial 0021 (publikacja Osborne 2002)

- ból miednicy: 32 (15,7%) vs 28 (14,5%)
- biegunka: 32 (15,7%) vs 40 (20,7%)
- zaparcia: 30 (14,7%) vs 28 (14,7%)
- obrzęk obwodowy: 29 (14,2%) vs 30 (15,5%)
- wymioty: 27 (13,2%) vs 32 (16,6%)
- kaszel: 25 (12,3%) vs 31 (16,1%)
- jadłowstręt: 25 (12,3%) vs 28 (14,5%)
- zawroty głowy: 24 (11,8%) vs 16 (8,3%)
- wysypka: 23 (11,3%) vs 29 (15,0%)
- bezsenność: 18 (8,8%) vs 24 (12,4%)
- parestezje: 18 (8,8%) vs 23 (11,9%)
- gorączka: 12 (5,9%) vs 20 (10,4%)
- TRAEs z częstością $\geq 3\%$:
- rozszerzenie naczyń: 32 (15,7%) vs 30 (15,5%)
- nudności: 21 (10,3%) vs 18 (9,3%)
- astenia: 16 (7,8%) vs 14 (7,3%)
- ból głowy: 10 (4,9%) vs 13 (6,7%)
- ból kości: 7 (3,4%) vs 0
- ból pleców: 7 (3,4%) vs 2 (1,0%)
- pocenie się: 5 (2,5%) vs 7 (3,6%)
- wysypka: 3 (1,5%) vs 7 (3,6%)
- ból: 4 (2,0%) vs 6 (3,1%)

Uwagi

- nie przedstawiono opisu procesu randomizacji
- podwójne zaślepienie: *double-blind, double-dummy*
- rekrutacja do badania w okresie od maja 1997 do września 1999
- badanie prowadzone równoległe do badania *Howell 2002 (trial 0020)*, podobny protokół, opublikowane 15.08.2002 w tym samym czasopiśmie; obydwa badania zaplanowano w taki sposób, aby można je było oceniać indywidualnie lub łącznie
- w badaniu zaplanowano 3 grupy: FUL 125, FUL 500 i ANA 1; w związku z brakiem dowodów naukowych o skuteczności FUL w dawce 125, zaplanowano wykonanie analizy *interim*, po leczeniu 30 chorych (łącznie w obu badaniach) FUL 125 i obserwacji ≥ 3 miesiące – analiza *interim* wykazała niewystarczające dowody aktywności klinicznej dawki 125 mg dla FUL, bez obiektywnej odpowiedzi nowotworu; niezależna komisja monitorująca dane zaleciła zaprzestanie rekrutacji do tej grupy; grupa została zamknięta – a chore do niej włączone mogły dalej otrzymywać FUL 125, lub zostać wycofane z badania i otrzymać inną terapię (decyzja badacza) – te pacjentki nie były dalej monitorowane pod względem skuteczności; nastąpiła zmiana w protokole badań – porównanie FUL 500 vs ANA 1
- analiza *interim* – przeprowadzona po wystąpieniu 170 zdarzeń PD lub zgonów
- analiza końcowa – zaplanowana po wystąpieniu 340 zdarzeń PD lub zgonu

Tabela 93. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Trial 0020/0021 – łączna analiza badań Trial 0020 i Trial 0021.

Trial 0020 i 0021 – łączna analiza (publikacje Robertson 2003 i Howell 2005)

Metodyka

Rodzaj badania

skumulowana analiza danych (zaplanowana prospektywnie) z dwóch prospektywnych, wielośrodkowych badań RCT 3 fazy – *trial 0020 (Howell 2002)* i *trial 0021 (Osborne 2002)* – porównujących FUL 250 vs ANA 1 u kobiet po menopauzie chorych na ABC, HR+, z progresją po terapii hormonalnej

Trial 0020 i 0021 – łączna analiza (publikacje Robertson 2003 i Howell 2005)

Okres obserwacji	mediana 15,1 mies. w <i>Robertson 2003</i> ; mediana 27,0 mies. (zakres: 0-66,9) w <i>Howell 2005</i>				
Charakterystyka populacji	N	Średnia wieku (zakres) [lata]	ER+ i/lub PgR+	HER2-	Choroba mierzalna (mierzalne przerzuty)
FUL 250	428	63 (33-89)	342 (79,9%)	bd.	245 (57,2%)
ANA 1	423	63 (33-94)	352 (83,2%)	bd.	249 (58,9%)
Wyjściowe różnice między grupami	wyjściowe charakterystyki pacjentek były porównywalne pomiędzy grupami				
Liczba chorych:	Chore włączone do badania	Chore poddane randomizacji	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa (populacja <i>safety</i>)	Ukończenie badania
FUL 250	bd.	428	428 (100%)	423 (98,8%)	bd.
ANA 1	bd.	423	423 (100%)	423 (100%)	bd.
łącznie	bd.	851	851 (100%)	846 (99,4%)	bd.

Wyniki

Skuteczność kliniczna, FUL 250 vs ANA 1, N = 428 vs N = 423

łączna analiza badań trial 0020 i 0021; N = 428 vs N = 423; mediana okresu obserwacji 15,1 mies., wyniki z Robertson 2003

- **TTP**, mediana (zakres) [miesiące]: 355 (82,9%) vs 358 (84,6%) zdarzeń, 5,5 vs 4,1; HR = 0,95 (95,14% CI: 0,82; 1,10), p = 0,48 – spełnione kryterium *noninferiority*
- **ORR**: 82 (19,2%) vs 70 (16,5%) – spełnione kryterium *noninferiority*
- **CBR**: 186 (43,5%) vs 173 (40,9%)
- **DoR**, mediana [miesiące], N = 84 vs N = 73: 16,7 vs 13,7 – w dłuższym okresie obserwacji (mediana 22,1 mies.)
- **DoCBR**, mediana [miesiące], N = 187 vs N = 174: 11,8 vs 11,2
- **TTF**: mediana 4,6 vs 3,6 miesiące, HR = 0,96 (95% CI: 0,83; 1,11), p = 0,61 – większość niepowodzeń w wyniku PD: 342 (93,4%) vs 350 (95,6%)
- **TTD**: w momencie analizy odnotowano 303 (35,6%) zgonów: 155 (36,2%) vs 148 (35,0%) – niewystarczające dane do przeprowadzenia analizy

łączna analiza badań trial 0020 i 0021; mediana okresu obserwacji 27,0 mies., wyniki z Howell 2005

- **OS** – 319 (74,5%) vs 322 (76,1%) zgonów; mediana 27,4 vs 27,7 mies.; HR = 0,98 (95% CI: 0,84; 1,15), p = 0,809
– *trial 0020*: mediana OS 26,4 vs 24,2 mies.
– *trial 0021*: mediana OS 27,7 vs 30,0 mies.

Bezpieczeństwo, FUL 250 vs ANA 1

łączna analiza badań trial 0020 i 0021; N = 423 vs N = 423; mediana okresu obserwacji 15,1 mies., wyniki z Robertson 2003

- AEs ogółem: 381 (90,1%) vs 377 (89,1%)
- najczęstsze AEs: nudności (26,0% vs 25,3%), astenia (22,7% vs 27,0%), ból (18,9% vs 20,3%), rozszerzenie naczyń (17,7% vs 17,3%), ból głowy (15,4% vs 16,8%)
- TRAEs: 195 (46,1%) vs 171 (40,4%)
- Zakończenie leczenia z powodu AEs (w tym TRAEs): 2,8% (0,9%) vs 1,9% (1,2%)
- SAEs prawdopodobnie związane z leczeniem: 7 (1,7%) vs 5 (1,2%)

Trial 0020 i 0021 – łączna analiza (publikacje Robertson 2003 i Howell 2005)

- Zgony w wyniku AEs: 8 vs 6; 1 zgon w grupie ANA 1 w wyniku AE związanego z leczeniem (udar mózgu i zakrzepowe zapalenie żył)
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty): 196 (46,3%) vs 185 (43,7%)
- uderzenia gorąca: 89 (21,0%) vs 87 (20,6%)
- zaburzenia stawów: 23 (5,4%) vs 45 (10,6%)
- choroba zakrzepowo-zatorowa: 15 (3,5%) vs 17 (4,0%)
- zakażenie dróg moczowych: 31 (7,3%) vs 18 (4,3%)
- zapalenie pochwy: 11 (2,6%) vs 8 (1,9%)
- zwiększenie masy ciała: 4 (0,9%) vs 7 (1,7%)

łączna analiza badań trial 0020 i 0021; N = 428 vs N = 423; mediana okresu obserwacji 27,0 mies., wyniki z Howell 2005

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty): 206 (48,7%) vs 192 (45,4%)
- uderzenia gorąca: 92 (21,7%) vs 94 (22,2%)
- zaburzenia stawów (ból stawów, artroza, zapalenie stawów): 35 (8,3%) vs 54 (12,8%)
- choroba zakrzepowo-zatorowa: 15 (3,5%) vs 19 (4,5%)
- zakażenie dróg moczowych: 37 (8,7%) vs 25 (5,9%)
- zapalenie pochwy: 11 (2,6%) vs 8 (1,9%)
- zwiększenie masy ciała: 6 (1,4%) vs 9 (2,1%)

3.8.7. Xu 2011

Tabela 94. Charakterystyka (critical appraisal) badania Xu 2011.

Xu 2011 (NCT00327769)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	4 (R1; B2; W1)
Liczba ośrodków	19 (Chiny)
Okres obserwacji	bd.
Oszacowanie wielkości próby	nie
Analiza statystyczna	hipoteza <i>superiority</i> FUL 250 nad ANA 1 w wydłużaniu TTP
Punkty końcowe	Główne:
	• TTP – czas do daty randomizacji do obiektywnej PD lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Punkty końcowe	Dodatkowe:
	• ORR – w populacji leczonych chorych z chorobą mierzalną – CR + PR
	• DoR – w pop. chorych z ORR – czas od daty pierwszej udokumentowanej ORR do PD lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, lub czas od daty randomizacji do PD lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Punkty końcowe	• CBR – w populacji leczonych chorych z chorobą mierzalną – CR + PR + StD ≥ 24 tyg.

Xu 2011 (NCT00327769)

- TTF – czas do najwcześniejszej wystąpienia PD, zakończenia leczenia z jakiegokolwiek powodu, luz zgonu z jakiegokolwiek powodu
- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- Fulwestrant (FUL) 250 mg IM 1 raz w miesiącu + placebo dopasowane do ANA
- Anastrozol (ANA) 1 mg qd + placebo dopasowane do FUL

Leczenie kontynuowano do wystąpienia PD lub wystąpienia innych przyczyn wymagających zakończenia terapii.

Dodatkowe leczenie: bd.

Średni czas ekspozycji na lek: 152,3 dni dla FUL 250 vs 174,3 dni dla ANA 1

Populacja

	Populacja				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • ABC – MBC lub LABC nie podlegające terapii z zamiarem wyleczenia, potwierdzone histologicznie lub cytologicznie • ER+ • dozwolone 2 wcześniejsze CTH w ABC • kobiety po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> – obustronna ooforektomia – wiek ≥60 lat – wiek <60 lat → brak miesiączki ≥12 mies. lub stężenie FSH i estradiolu w osoczu w zakresie pomenopauzalnym • nawrót po wcześniejszej adjuwantowej terapii antyestrogenowej lub progresja choroby w trakcie pierwszej linii antyestrogenowej terapii w ABC • WHO: 0-2 • masywne przerzuty trzewne zagrażające życiu lub objawowy rozsiew limfatyczno-płucny • >1 wcześniejsza HTH w ABC • >2 wcześniejsze CTH w ABC • intensywna RTH lub CTH w okresie 4 tyg. przed skryningiem • aktualny nowotwór lub w okresie poprzednich 3 lat (inny niż BC lub odpowiednio leczony płaskonabłonkowy lub podstawniokomórkowy rak skóry lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>) • stosowanie niezarejestrowanego leku lub leku będące w fazie badań w okresie 4 tyg. przed randomizacją • wartości parametrów laboratoryjnych wskazujące na upośledzenie czynności wątroby lub nerek • skaza krwotoczna w historii • istotne schorzenia kliniczne lub nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie niezarejestrowanego leku lub leku będące w fazie badań w okresie 4 tyg. przed randomizacją • wartości parametrów laboratoryjnych wskazujące na upośledzenie czynności wątroby lub nerek • skaza krwotoczna w historii • istotne schorzenia kliniczne lub nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych 				
Charakterystyka populacji	N	Średnia wieku (zakres) [lata]	ER+ i/lub PgR+	HER2-	Choroba mierzalna
FUL 250	121	53,4 (33-78)	bd.*	bd.	83 (69%)
ANA 1	113	54,8 (31-77)	bd.*	bd.	83 (73%)

* włączano chore ER+

Wyjściowe różnice między grupami wyjściowe charakterystyki pacjentek były porównywalne pomiędzy grupami, z wyjątkiem większego odsetka chorych otrzymujących wcześniej 2 linie chemioterapii ratującej życie w grupie FUL 250 vs ANA 1 (32% vs 24%)

Liczba chorych:	Chore poddane randomizacji (ITT), analiza	Analiza bezpieczeństwa (populacja <i>safety</i>)	Zakończenie leczenia	Przyczyny zakończenia leczenia	Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia
------------------------	---	---	----------------------	--------------------------------	--

Xu 2011 (NCT00327769)

	skuteczności			danych	
FUL 250	121 (100%)	121 (100%)	93 (76,9%)	AEs: 2, PD: 80, Inne: 11	28 (23,1%)
ANA 1	113 (100%)	113 (100%)	73 (64,6%)	AEs: 4, PD: 61, Inne: 8	40 (35,4%)
łącznie	234 (100%)	234 (100%)	166 (70,9%)	AEs: 6, PD: 141, Inne: 19	68 (29,1%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, FUL 250 vs ANA 1, N = 121 vs N = 113

- **TTP**, mediana [dni]: 110 vs 159, HR = 1,314 (0,948; 1,822), p = 0,101
– **podgrupa z chorobą mierzalną**: 110 vs 115, HR = 1,161 (0,796; 1,693), p = 0,438
- **ORR**, N = 83 vs N = 83: 8 (10%) vs 12 (14%), OR = 0,631 (0,244; 1,635), p = 0,343
- **DoR (od randomizacji do PD)**, mediana [dni], N = 8 vs N = 12: 436 vs 432
- **DoR (od odpowiedzi do PD)**, mediana [dni], N = 8 vs N = 12: 266 vs 376
- **CBR**, N = 83 vs N = 83: 30 (36,1%) vs 40 (48,2%), OR = 0,608 (0,327; 1,133), p = 0,117
- **TTF**, mediana [dni]: 110 vs 147, HR = 1,307 (0,961; 1,778), p = 0,088

Bezpieczeństwo, FUL 250 vs ANA 1, N = 121 vs N = 113

- AEs ogółem: 48 (40%) vs 41 (36%)
- TRAEs ogółem: 32 (26%) vs 25 (22%)
- SAEs: 5 (4%) vs 6 (5%)
- SAEs prowadzące do zgonu: 1 (1%) vs 4 (4%)
- SAEs nie prowadzące do zgonu: 4 (3%) vs 3 (3%)
- SAEs związane z leczeniem: 2 (2%) vs 0 (0%)
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: 2 (2%) vs 4 (4%)
- Inne istotne AEs: 3 (2%) vs 0 (0%)
- Astenia: 14 (12%) vs 12 (11%)
- Ból w miejscu wstrzyknięcia: 5 (4%) vs 9 (8%)
- Nudności: 8 (7%) vs 3 (2%)
- Uderzenia gorąca: 5 (4%) vs 4 (3%)
- Ból pleców: 1 (1%) vs 7 (6%)
- Kaszel: 5 (4%) vs 3 (3%)
- Ból w kończynach: 4 (3%) vs 4 (3%)
- Gorączka: 5 (4%) vs 3 (3%)
- Nadmierne pocenie się: 5 (4%) vs 2 (2%)
- Bóle stawów: 5 (4%) vs 1 (1%)
- Hipoestezja (niedoczulica): 5 (4%) vs 1 (1%)
- Jadłowstręt: 4 (3%) vs 0 (0%)

Uwagi

- chorych włączano do badania: 07.11.2005 – 10.09.2007
- zaślepienie podwójne – *double-blind, double-dummy*
- randomizacja – do grup w stosunku 1:1, nie przedstawiono opisu procesu randomizacji
- wykonanie analizy zaplanowano po wystąpieniu PD lub zgonu u >50% chorych
- populacja ITT – wszystkie chore poddane randomizacji
- populacja PP – leczone chore, bez naruszeń protokołu
- populacja *safety* – chore poddane randomizacji, które otrzymały ≥ 1 dawkę leku

3.8.8. EFECT

Tabela 95. Charakterystyka (critical appraisal) badania EFECT.

EFECT (publikacja Chia 2008)	
Metodyka	
Rodzaj badania	wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, w układzie grup równoległych
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	4 (R1; B2; W1)
Liczba ośrodków	138
Okres obserwacji	nie podano (chorzy byli obserwowani do momentu zgonu)
Oszacowanie wielkości próby	tak (dla obiektywnej progresji choroby lub zgonu)
Analiza statystyczna	hipoteza <i>superiority</i> FUL 500/250 vs EXE 25 (ocena czasu do wystąpienia progresji)
Punkty końcowe	Pierwszorzędowy/e: <ul style="list-style-type: none"> TTP – czas do progresji choroby: liczba dni od daty randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby wg kryteriów RECIST
	Drugorzędowe i pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> ORR – CR + PR (wg RECIST) CBR – CR + PR + StD (brak odpowiedzi częściowej lub progresji choroby przez ≥ 24 tyg.) utrzymująca się ≥ 24 tyg. (wg RECIST) DOR – czas trwania odpowiedzi: liczba dni od daty randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu czas do uzyskania odpowiedzi OS – przeżycie całkowite, analizowane w momencie wystąpienia $> 50\%$ zgonów w obu analizowanych grupach (w momencie odcięcia danych zmarło 34% pacjentek, więc nie przeprowadzono formalnej oceny statystycznej tego punktu końcowego) jakość życia (oceniana za pomocą FACT-ES i TOI) bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> FUL 500/250: domięśniowy zastrzyk dawki 500 mg w 1. dniu, następnie 250 mg w 14. i 28. dniu, a następnie 250 mg co 28 (± 3) dni; dopasowane do eksemestanu placebo było podawane doustnie codziennie EXE 25: eksemestan podawany w dawce 25 mg doustnie codziennie, placebo dopasowane do fulwestranu w 1. dniu, następnie w 14. i 28. dniu, a następnie 250 mg co 28 (± 3) dni <p>Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub innego zdarzenia, które powodowało wykluczenie pacjentek z badania.</p>	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie (≥ 60 lat lub ≥ 45 lat bez miesiączki od > 12 miesięcy lub stężenie hormonu folikulotropowego w zakresie pomenopauzalnym lub wcześniejsza dwustronna ooforektomia) nieuleczalny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi nawrót choroby podczas leczenia (lub w ciągu 6 miesięcy od jego zakończenia) niesteroidowymi inhibitorami aromatazy w adjuwancie lub progresja choroby zaawansowanej podczas leczenia niesteroidowymi inhibitorami aromatazy

EFFECT (publikacja Chia 2008)

Charakterystyka kliniczna i demograficzna	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	ER+ i/lub PgR+, n (%)	ER+ i PgR+, n (%)	Oporność na inhibitory aromatazy, n (%)	Choroba miejscowo zaawansowana, n (%)	Przerzuty odległe, n (%)	Ch. mierzalna, n (%)	Przerzuty do n. trzewnych, n (%)	Stan sprawności wg WHO, n (%)
FUL 500/250	351	63 (38-88)	345 (98,3%)	237 (67,5%)	127 (36,2%)	8 (2,3%)	342 (97,4%)	270 (76,9%)	197 (56,1%)	0: 194 (55,3%) 1: 133 (37,9%) 2: 23 (6,8%)
EXE 25	342	63 (32-91)	336 (92,8%)	193 (56,4%)	132 (38,6%)	10 (2,9%)	332 (97,1%)	270 (78,9%)	198 (57,9%)	0: 181 (52,9%) 1: 149 (43,6%) 2: 12 (3,5%)
Wcześniejsze leczenie										
Wcześniejsze leczenie i DFI	adjuwantowa hormonoterapia, n (%)	hormonoterapia choroby zaawansowanej, n (%)	1 wcześniejsza hormonoterapia, n (%)	> 1 wcześniejsza hormonoterapia, n (%)	chemioterapia adjuwantowa, n (%)	chemioterapia choroby zaawansowanej, n (%)	adjuwantowa radioterapia, n (%)	radioterapia choroby zaawansowanej, n (%)	inne terapie raka piersi, n (%)	
FUL 500/250	217 (61,8%)	313 (89,2%)	145 (41,3%)	206 (58,7%)	147 (41,9%)	87 (24,8%)	190 (54,1%)	129 (36,8%)	35 (10,0%)	
EXE 25	199 (58,2%)	294 (86,%)	147 (43,0%)	195 (57,0%)	168 (49,1%)	74 (21,6%)	171 (50,0%)	142 (41,5%)	29 (8,5%)	
Wyjściowe różnice między grupami	wg autorów charakterystyka wyjściowa grup była ogółem dobrze zrównoważona - zaznaczono jednak, że w grupie pacjentek otrzymujących FUL 500/250 było nieco więcej chorych z ER+/PgR+ niż w grupie EXE 25 (odpowiednio 67,5% vs 56,4%)									
Liczba chorych:	Randomizacja	Otrzymanie przypisanego leczenia, n (%)	Analiza skuteczności, n (%)	Analiza bezpieczeństwa, n (%)	Chorzy kończący przedwcześnie leczenie, n (%)	Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia danych do analizy, n (%)				
FUL 500/250	351	351 (100%)	351 (100%)	351 (100%)	314 (89,5%)	37 (10,5%)				
EXE 25	342	340 (99%)	342 (100%)	340 (99%)	312 (91,2%)	28 (8,2%)				
Łącznie	693	691 (99,7%)	693 (100%)	691 (99,7%)	626 (90,3%)	65 (9,4%)				

Wyniki

EFFECT (publikacja Chia 2008)

Skuteczność kliniczna, FUL 500/250 vs EXE 25, n (%):

- TTP, mediana (95% CI) [mies.]: 3,7 vs 3,7, HR = 0,93 (95% CI: 0,819; 1,133), p = 0,65
- zdarzenia progresji, n (%): 288 (82,1%) vs 299 (87,4%)
- CBR, w subpopulacji z chorobą mierzalną, n (%): 32,2% vs 31,5%, OR = 1,03 (95% CI: 0,72; 1,487), p = 0,853
- ORR w subpopulacji z chorobą mierzalną, n (%): 20 (7,4%) vs 18 (6,7%), OR = 1,12 (95% CI: 0,578; 2,186), p = 0,736
- DOR, mediana [mies.]: 13,5 vs 9,8
- DOR od momentu pierwszej odpowiedzi na leczenie, mediana [mies.]: 7,5 vs 5,5
- nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie jakości życia pacjentek w wyróżnionych grupach

Bezpieczeństwo, FUL 500/250 vs EXE 25, n (%):

- ból w miejscu iniekcji: 33 (9,4%) vs 28 (8,2%)
- uderzenia gorąca: 31 (8,8%) vs 39 (11,5%)
- nudności: 24 (6,8%) vs 27 (7,9%)
- zmęczenie: 22 (6,3%) vs 34 (10,0%)
- ból mięśni: 14 (4,0%) vs 14 (4,1%)
- ból stawów: 13 (3,7%) vs 19 (5,6%)
- biegunka: 12 (3,4%) vs 10 (2,9%)
- astenia: 11 (3,1%) vs 7 (2,1%)
- reakcje w miejscu iniekcji: 8 (2,3%) vs 7 (2,1%)
- łysienie: 8 (2,3%) vs 5 (1,5%)
- ból głowy: 7 (2,0%) vs 10 (2,9%)
- jadłowstręt: 7 (2,0%) vs 7 (2,15)
- niestrawność: 3 (0,9%) vs 7 (2,1%)
- ból kończyn: 1 (0,3%) vs 8 (2,4%)
- ciężkie AEs związane z leczeniem: 1,1% vs 0,6%
- zakrzepica żylna: 1,1% vs 0,9%
- żadne chory nie umarł z powodu AEs związanych z leczeniem

Uwagi

- próbę opisano jako *double-blind* i *double-dummy*
- w badaniu nie podano szczegółów na temat procesu randomizacji
- ramy czasowe badania: sierpień 2003 – listopad 2005
- w przypadku kiedy chora zmarła bez udokumentowanej progresji choroby i data zgonu była nie dalsza niż 6 miesięcy od ostatniej oceny RECIST, zgon uznawano za zdarzenie progresji; dla pacjentek bez progresji choroby w momencie odcięcia danych, dane były cenzorowane na datę ostatniej oceny RECIST
- chorzy, którzy zostali wykluczeni z badania przed wystąpieniem progresji byli nadal obserwowani w celu oceny odpowiedzi do momentu stwierdzenia progresji lub zgonu
- bezpieczeństwo analizowano w grupach zgodnych z otrzymanym leczeniem, a skuteczność zgodnie z wynikiem randomizacji
- z powodu AEs z badania wykluczono 2% chorych z grupy FUL 500/250 i 2,6% pacjentek z grupy EXE 25
- podano, że w grupie FUL 500/250 badanie ukończyło 119 chorych, a w grupie EXE 25 117 pacjentek

3.8.9. SoFEA

Tabela 96. Charakterystyka (critical appraisal) badania SoFEA.

SoFEA (NCT00253422 [Wielka Brytania] i NCT00944918 [Korea Południowa]; publikacje Johnston 2013)

Metodyka

Rodzaj badania wielośrodkowe, prospektywne badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie

SoFEA (NCT00253422 [Wielka Brytania] i NCT00944918 [Korea Południowa]; publikacje *Johnston 2013*)

Zaślepienie	grup równoległych brak (zaślepienie nie dotyczyło interwencji analizowanych w niniejszym raporcie; chorzy i badacze byli świadomi przydzielenia do grupy fulwestrantu czy eksemestanu; zaślepienie z wykorzystaniem placebo dotyczyło anastrozolu podawanego z fulwestrantem)		
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	86 (82 Wielka Brytania; 4 Korea Południowa)	Sponsor	Cancer Resarch UK i AstraZeneca
Okres obserwacji	mediana: 37,9 (IQR: 23,1; 50,8) miesiąca (wartość podana przy ocenie liczby zgonów)		
Oszacowanie wielkości próby	tak (PFS)		
Analiza statystyczna	hipoteza <i>superiority</i> FUL 500/250 vs EXE 25		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowy/e:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS – czas od daty randomizacji do momentu progresji choroby istniejącej, wystąpienia nowego miejsca choroby, pojawienia się drugiego raka pierwotnego wymagającego zmiany leczenia systemowego lub zgonu z jakiegokolwiek powodu <p>Drugorzędowe i pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR – CR + PR CBR – CR + PR + StD utrzymująca się ≥ 24 tyg. czas trwania ORR lub CBR (PFS u chorych, u których stwierdzono ORR lub CBR) czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (nieopisany we włączonej publikacji) OS – czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu; ocena bezpieczeństwa i tolerancji leku 		

Interwencja i komparatory

- EXE 25:** podawany raz dziennie w dawce 25 mg
- FUL 500/250:** podawany w miesiąc pośladowy wielki w dawce inicjującej 500 mg w 1. dniu, następnie w 15. i 29. dniu w dawce 250 mg, a następnie co 28 dni w dawce 250 mg; lek podawano wolno (przez co najmniej 2 minuty); chorzy otrzymywali także placebo

Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub wykluczenia z badania.

W przypadku stosowania fulwestrantu dopuszczano opóźnienie podawania leku w celu uzyskania kontroli zdarzeń niepożądanych. W badaniu nie dopuszczano redukcji dawek analizowanych leków.

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> stan pomenopauzalny hormonozależny rak piersi (ER+ i/lub PgR+) progresja lub nawrót choroby w czasie terapii niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (podawanymi jak terapia adjuwantowa przez co najmniej 12 miesięcy lub jako pierwsza linia terapii zaawansowanego lokalnie lub przerzutowego raka piersi przez co najmniej 6 miesięcy) prawidłowa czynność wątroby, nerek i układu krwionośnego stopień sprawności wg WHO w zakresie 0-2 do badania włączano pacjentki, które otrzymywały stabilne leczenie bisfosfonianami przez co najmniej 6 miesięcy lub te, które taką terapię otrzymywały w związku z przerzutami do kości z innym ocenialny (<i>assessable</i>) miejscem występowania choroby chore mogły otrzymywać wcześniej także tamoksyfen i chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego lub chemioterapię jako I linię leczenia prze-
---------------------------	--

SoFEA (NCT00253422 [Wielka Brytania] i NCT00944918 [Korea Południowa]; publikacje *Johnston 2013*)

Kryteria wykluczenia	<p>rzutowego raka piersi po monoterapii niesteroidowymi inhibitorami aromatazy przez co najmniej 6 miesięcy</p> <ul style="list-style-type: none"> • szybka progresja w obrębie narządów trzewnych • nowotwór złośliwy inny niż rak piersi w ciągu 5 poprzednich lat (z wyjątkiem właściwie leczonego raka szyjki macicy <i>in-situ</i> bądź raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry • trombocytopenia (z uwagi na zwiększone ryzyko krwawienia podczas domięśniowych iniekcji fulwestrantu) • otrzymywania ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez więcej niż 15 dni w ciągu 4 tygodni przed randomizacją
-----------------------------	---

Charakterystyka kliniczna i demograficzna	N	Wiek, mediana (IQR) [lata]	ER+/PgR+, n (%)	ER+/PgR-, n (%)	ER+/PgR nieokreślony, n (%)	ER- lub nieokreślony/PgR+, n (%)	ER nieokreślony/PgR nieokreślony, n (%)	HER2-, n (%)	Choroba mierzalna, n (%)	Czas od pierwszej diagnozy do pierwszego nawrotu, mediana (IQR) [lata]
										FUL 500/250
EXE 25	249	66,0 (59,2; 75,0)	132 (53)	23 (9)	91 (37)	2 (1)	1 (< 1%)	142 (57)	186 (75)	5,2 (2,0; 10,2)

Charakterystyka kliniczna i demograficzna (c.d.)	Czas trwania leczenia NSAİ przed randomizacją, mediana (IQR) [miesiące]		Schemat leczenia NSAİ				Tamoksyfen stosowany w leczeniu adjuwantowym, n (%)
	adjuwantowe	w ramach raka miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego	adjuwantowe	w ramach raka miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, < 1 rok	w ramach raka miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, 1 rok do < 2 lat	w ramach raka miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, ≥ 2 lata	
FUL 500/250	24,9 (17,4; 41,9)	18,6 (11,7; 33,1)	50 (22%)	49 (21%)	61 (26%)	71 (31%)	170 (74%)
EXE 25	24,2 (18,5; 41,9)	19,3 (12,1; 31,0)	42 (17%)	51 (20%)	88 (35%)	68 (27%)	166 (67%)

Wyjściowe różnice między grupami autorzy nie ocenili różnic w wyjściowych charakterystykach klinicznych i demograficznych między analizowanymi grupami

Liczba chorych:	Randomizacja	Otrzymanie przypisanego leczenia, n (%)	Analiza skuteczności, n (%)	Analiza bezpieczeństwa, n (%)	Chorzy kończący przedwcześnie leczenie, n (%)	Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia danych do analizy, n (%)
FUL 500/250	231	230 (99,6%)	231 (100%)	230 (99,6%)	222 (96,1%)	8 (3,5%)

SoFEA (NCT00253422 [Wielka Brytania] i NCT00944918 [Korea Południowa]; publikacje *Johnston 2013*)

EXE 25	249	247 (99,2%)	249 (100%)	247 (99,2%)	237 (95,2%)	10 (4,0%)
łącznie	480	477 (99,4%)	480 (100%)	477 (99,4%)	459 (95,6%)	18 (3,8%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, FUL 500/250 vs EXE 25, n (%):

- PFS: HR = 0,92 (95% CI: 0,77; 1,11)
- PFS w populacji chorych z: ER+/PgR+ - HR = 0,94 (95% CI: 0,71; 1,23), ER+/PgR- - HR = 0,85 (95% CI: 0,49; 1,48), ER+/PgR nieokreślony - HR = 0,93 (95% CI: 0,67; 1,29), HER2- - HR = 1,06 (95% CI: 0,83; 1,34)
- liczba chorych z progresją: 221 vs 233
- OS: mediana 19,4 mies. (95% CI: 16,8; 22,8) vs mediana 21,6 mies. (95% CI: 19,4; 23,9), HR = 1,05 (95% CI: 0,84; 1,29), p = 0,68
- zgon, n (%): 167 (72%) vs 173 (69%)
- ORR, n (%): 16 (7%) vs 9 (4%); p = 0,27
 - CR, n (%): 0 (0%) vs 2 (1%)
 - PR, n (%): 16 (7%) vs 7 (3%)
- ORR w subpopulacji z chorobą mierzalną, n (%): 14 (8%) vs 7 (4%); p = 0,17
- mediana trwania ORR [mies.]: 16,5 (IQR: 7,8; 29,2) vs 17,2 (IQR: 9,6; 26,9)
- CBR, n (%): 73 (32%) vs 67 (27%); p = 0,27
- CBR w subpopulacji z chorobą mierzalną, n (%): 55 (31%) vs 43 (23%); p = 0,16
- mediana trwania CBR [mies.]: 13,0 (IQR: 8,3; 17,5) vs 13,0 (IQR: 9,3; 21,7)

Bezpieczeństwo, FUL 500/250 vs EXE 25 – ogółem; 3.-4. stopnia ciężkości, n (%):

- ciężkie AEs (l. zdarzeń): 22 vs 29
- ból górnej części brzucha: 1 (< 1%) vs 5 (2%), p = 0,22; 0 (0%) vs 1 (< 1%)
- łysienie: 31 (13%) vs 32 (13%), p = 0,89; 1 (< 1%) vs 0 (0%)
- niedokrwistość: 3 (1%) vs 6 (2%), p = 0,51; 1 (< 1%) vs 2 (1%)
- ból stawów: 98 (43%) vs 115 (47%), p = 0,41; 7 (3%) vs 8 (3%)
- ból pleców: 23 (10%) vs 18 (7%), p = 0,33; 0 (0%) vs 1 (< 1%)
- ból kości: 13 (6%) vs 17 (7%), p = 0,71; 3 (1%) vs 3 (1%)
- ból piersi: 3 (1%) vs 7 (3%), p = 0,34; 0 (0%) vs 0 (0%)
- zapalenie tkanki łącznej: 1 (< 1%) vs 1 (< 1%), p = 1,00; 0 (0%) vs 0 (0%)
- ból w klatce piersiowej: 8 (3%) vs 11(4%), p = 0,65; 4 (2%) vs 0 (0%)
- zaparcia: 57 (25%) vs 58 (23%), p = 0,75; 0 (0%) vs 1 (< 1%)
- kaszel: 20 (9%) vs 17 (7%), p = 0,50; 1 (< 1%) vs 0 (0%)
- spadek apetytu: 63 (27%) vs 70 (28%), p = 0,84; 3 (1%) vs 3 (1%)
- biegunka: 53 (23%) vs 47 (19%), p = 0,31; 2 (1%) vs 0 (0%)
- zawroty głowy: 9 (4%) vs 16 (6%), p = 0,23; 0 (0%) vs 0 (0%)
- suchość skóry: 6 (3%) vs 3 (1%), p = 0,32; 0 (0%) vs 0 (0%)
- zaburzenie smaku: 4 (2%) vs 1 (< 1%), p = 0,20; 0 (0%) vs 0 (0%)
- niestrawność: 59 (26%) vs 72 (29%), p = 0,41; 1 (< 1%) vs 0 (0%)
- dysfagia: 3 (1%) vs 1 (< 1%), p = 0,36; 0 (0%) vs 0 (0%)
- dysfonia: 3 (1%) vs 2 (1%), p = 0,68; 0 (0%) vs 0 (0%)
- duszności: 35 (15%) vs 26 (11%), p = 0,13; 5 (2%) vs 2 (1%)
- zmęczenie: 8 (3%) vs 11 (4%), p = 0,65; 2 (1%) vs 0 (0%)
- ból głowy: 64 (28%) vs 52 (21%), p = 0,09; 2 (1%) vs 1 (< 1%)
- uderzenia gorąca: 81 (35%) vs 83 (34%), p = 0,77; 5 (2%) vs 1 (< 1%)
- nadmierne pocenie się: 1 (< 1%) vs 1 (< 1%), p = 1,00; 0 (0%) vs 0 (0%)
- nadciśnienie: 3 (1%) vs 0 (0%), p = 0,11; 1 (< 1%) vs 0 (0%)
- niedociśnienie: 3 (1%) vs 1 (< 1%), p = 0,36; 0 (0%) vs 1 (< 1%)
- zakażenia: 1 (< 1%) vs 8 (3%), p = 0,04; 0 (0%) vs 0 (0%)

SoFEA (NCT00253422 [Wielka Brytania] i NCT00944918 [Korea Południowa]; publikacje Johnston 2013)

- bezsenność: 63 (27%) vs 72 (29%), p = 0,69; 5 (2%) vs 3 (1%)
- obrzęk stawów: 4 (2%) vs 1 (< 1%), p = 0,20; 0 (0%) vs 0 (0%)
- letarg: 144 (63%) vs 134 (54%), p = 0,08; 11 (5%) vs 11 (5%)
- zakażenie miejscowe: 1 (< 1%) vs 4 (2%), p = 0,37; 0 (0%) vs 0 (0%)
- zakażenie dolnych dróg oddechowych: 15,7% vs 13 (5%), p = 0,57; 0 (0%) vs 2 (1%)
- obrzęk limfatyczny: 2 (1%) vs 4 (2%), p = 0,69; 0 (0%) vs 0 (0%)
- zmieniony nastrój: 56 (24%) vs 60 (24%), p = 1,00; 3 (1%) vs 1 (< 1%)
- zapalenie błony śluzowej: 22 (10%) vs 15 (6%), p = 0,17; 0 (0%) vs 0 (0%)
- osłabienie mięśniowe: 0 (0%) vs 2 (1%), p = 0,50; 0 (0%) vs 0 (0%)
- mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej: 7 (3%) vs 5 (2%), p = 0,57; 0 (0%) vs 1 (< 1%)
- ból mięśniowo-szkieletowy: 6 (3%) vs 6 (2%), p = 1,00; 1 (< 1%) vs 1 (< 1%)
- ból mięśni: 5 (2%) vs 5 (2,0%), p = 1,00; 1 (< 1%) vs 0 (0%)
- nudności lub wymioty: 100 (43%) vs 92 (37%), p = 0,19; 2 (1%) vs 8 (3%)
- ból szyi: 1 (< 1%) vs 4 (2%), p = 0,37; 0 (0%) vs 0 (0%)
- neuropatia obwodowa: 6 (3%) vs 5 (2%), p = 0,77; 1 (< 1%) vs 0 (0%)
- obrzęk obwodowy: 3 (1%) vs 6 (2%), p = 0,51; 0 (0%) vs 0 (0%)
- kandydoza jamy ustnej: 3 (15) vs 0 (0%), p = 0,11; 0 (0%) vs 0 (0%)
- ból jamy ustnej i gardła: 4 (2%) vs 0 (0%), p = 0,05; 0 (0%) vs 0 (0%)
- ból: 15 (7%) vs 10 (4%), p = 0,30; 3 (1%) vs 2 (1%)
- ból kończyn: 6 (3%) vs 13 (5%), p = 0,16; 0 (0%) vs 0 (0%)
- parestezja: 1 (< 1%) vs 3 (1%), p = 0,62; 0 (0%) vs 0 (0%)
- świąd: 3 (1%) vs 6 (2%), p = 0,51; 0 (0%) vs 0 (0%)
- wysypka: 4 (2%) vs 9 (4%), p = 0,26; 0 (0%) vs 0 (0%)
- rwa kulszowa: 2 (1%) vs 1 (< 1%), p = 0,61; 0 (0%) vs 0 (0%)
- zapalenie zatok: 0 (0%) vs 3 (1%), p = 0,25; 0 (0%) vs 0 (0%)
- obrzęk: 1 (< 1%) vs 4 (2%), p = 0,37; 0 (0%) vs 0 (0%)
- zakażenia zębów: 3 (1%) vs 0 (0%), p = 0,11; 0 (0%) vs 0 (0%)
- zakażenie dróg moczowych: 14 (6%) vs 8 (3%), p = 0,19; 0 (0%) vs 2 (1%)
- krwawienie z pochwy: 2 (1%) vs krwotok pochwoy, p = 0,23; 0 (0%) vs 0 (0%)
- rozmazane widzenie: 1 (< 1%) vs 3 (1%), p = 0,62; 0 (0%) vs 1 (< 1%)
- suchość środy i pochwy: 7 (3%) vs 2 (1%), p = 0,10; 0 (0%) vs 0 (0%)
- utrata wagi: 3 (1%) vs 5 (2%), p = 0,73; 0 (0%) vs 1 (< 1%)

Uwagi

- w badaniu wyróżniono jeszcze grupę chorych otrzymujących fulwestrant w skojarzeniu z anastrozolem, jednak taki schemat nie stanowił komparatora w niniejszej analizie, więc nie został opisany
- ramy czasowe badania: 26 marca 2004 r. – 6 sierpnia 2010 r.
- randomizacja: do trzech grup, w stosunku 1:1:1, komputerowa, blokowa (*permuted blocks*), ze stratyfikacją względem ośrodka i wcześniejszego stosowania niesteroidowych inhibitorów aromatazy, a także z uwagi na stopień zaawansowania choroby (miejscowo zaawansowana lub przerzutowa)
- zaślepienie: zarówno badacze, jak i chorzy wiedzieli czy otrzymują eksemestan czy fulwestrant, podwójne zaślepienie dotyczyło anastrozolu i placebo
- bezpieczeństwo analizowano w grupach zgodnych z otrzymanym leczeniem, a skuteczność zgodnie z wynikiem randomizacji
- w grupie FUL 500/250 przedwcześnie leczenie przerwało 222 chorych (207 z powodu progresji, 8 z powodu AEs i 7 z uwagi na decyzję badacza lub własną), natomiast w grupie EXE 25 237 pacjentek (213 z powodu progresji, 6 zmarło, 9 z powodu AEs i 9 z uwagi na decyzję badacza lub własną)

3.8.10. Rose 2003

Tabela 97. Charakterystyka (critical appraisal) badania Rose 2003.

Rose 2003	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie 3B/4 fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)
Liczba ośrodków	112 (19 krajów)
Okres obserwacji	12 mies. + 18 mies. fazy wydłużonej (łącznie max 30 miesięcy)
Oszacowanie wielkości próby	Tak
Analiza statystyczna	hipoteza <i>superiority</i> LET 2,5 nad ANA 1 w wydłużaniu TTP
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> TTP – czas do progresji – brak precyzyjnej definicji <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR – CR + PR CBR – CR + PR + StD ≥ 24 tyg. DoR – czas trwania odpowiedzi – brak precyzyjnej definicji Czas trwania CBR – brak precyzyjnej definicji TTF – czas do niepowodzenia leczenia – brak precyzyjnej definicji OS – czas do zgonu – brak precyzyjnej definicji bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> Letrozol (LET) 2,5 mg qd doustnie Anastrozol (ANA) 1 mg qd doustnie <p>Dodatkowe leczenie: bd.</p> <p>mediana czasu trwania leczenia: 5,9 mies. dla LET, 5,6 mies. dla ANA</p>	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ABC – MBC lub LABC, potwierdzone histologicznie lub cytologicznie ER+ i/lub PgR+ lub nieznan dozwolona 1 wcześniejsza CTH w adj lub ABC kobiety po menopauzie choroba mierzalna lub ocenialna (<i>measurable and/or evaluable</i>) wg kryteriów <i>International Union Against Cancer (UICC)</i> obiektywna progresja w trakcie 1 linii HTH wiek ≥ 18 lat WHO: 0-2 w mniejszym stopniu: kliniczna oporność na leczenie adjuwantowe TAM podawanym przez ≥ 6 mies., z lub bez chemioterapii adjuwantowej, z nawrotem w trakcie terapii lub w okresie 12 mies. od jej zakończenia
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> przerzuty do OUN obustronne rozproszone zapalenie naczyń, nowotworowe zajęcie płuc obejmujące >50%, zapalny rak piersi masywne przerzuty do wątroby lub tylko przerzuty blastyczne do kości

Rose 2003

Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	ER+ i/lub PgR+	HER2-	Choroba mierzalna (mieralne przerzuty)
LET 2,5	356	64 (32-92)	173 (48,6%)	bd.	bd.
ANA 1	357	63 (27-88)	167 (46,8%)	bd.	bd.

Wyjściowe różnice między grupami

wyjściowe charakterystyki pacjentek były porównywalne pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chore włączone do badania	Chore poddane randomizacji, analiza skuteczności	Populacja <i>per-protocol</i> (PP)	Analiza bezpieczeństwa (populacja <i>safety</i>)	Zakończenie leczenia ogółem	kontynuacja terapii w momencie odcięcia danych
LET 2,5	-	356 (100,0%)	353 (99,2%)	356 (100,0%)	316 (88,7%)	37 (10,4%)
ANA 1	-	357 (100,0%)	352 (98,6%)	356 (99,7%)	323 (90,5%)	30 (8,4%)
łącznie	713	713 (100,0%)	705 (98,9%)	712 (99,9%)	639 (89,6%)	67 (9,4%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, LET 2,5 vs ANA 1, N = 356 vs N = 357

- **TTP**, mediana (90% CI) [miesiące]: 5,7 (5,1; 6,0) vs 5,7 (4,6; 6,1); p = 0,92
– podgrupa z ER+ i/lub PgR+: mediana 5,8 vs 6,5 mies.
- **ORR**: 68 (19,1%) vs 44 (12,3%), OR = 1,70; p = 0,013
– podgrupa z ER+ i/lub PgR+: 30/173 (17,3%) vs 28/167 (16,8%)
- **DoR**, mediana [miesiące]: 22 vs 25, p = 0,645
- **CBR**: 96 (27,0%) vs 82 (23,0%), OR = 1,24; p = 0,216
- **TTF**, mediana (90% CI) [miesiące]: 315 (88,5%) vs 322 (90,2%) zdarzeń; 5,6 (4,4; 5,8) vs 5,6 (4,0; 6,0); p = 0,761
- **OS**, mediana (90% CI) [miesiące]: 22,0 (19,6; 24,6) vs 20,3 (18,0; 23,1), p = 0,624

Bezpieczeństwo, FUL 250 vs ANA 1, N = 356 vs N = 356

- SAEs: 68 (19%) vs 63 (18%)
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: 28 (8%) vs 28 (8%)
- Zgony nie związane z chorobą: 7 (2%) vs 10 (3%)
- Zgony o nieznanym przyczynie: 1 vs 4
- AEs z częstością ≥10%:
 - ogółem: 289 (81%) vs 274 (77%)
 - ból kości: 53 (15%) vs 47 (13%)
 - duszności: 37 (10%) vs 40 (11%)
 - nudności: 28 (8%) vs 39 (11%)
- AEs potencjalnie związane z HTH:
 - ogółem: 58 (16%) vs 71 (20%)
 - nudności: 28 (8%) vs 39 (11%)
 - wymioty: 23 (6%) vs 19 (5%)
 - ból brzucha: 15 (4%) vs 20 (6%)
 - krwawienie z pochwy: 3 (1%) vs 3 (1%)
 - zawał mięśnia sercowego: 3 (1%) vs 1 (<1%)
 - zapalenie skóry: 1 (<1%) vs 3 (1%)

Rose 2003

- udar mózgu: 2 (1%) vs 1 (<1%)
- zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna: 2 (1%) vs 1 (<1%)

Uwagi

- nie przedstawiono opisu procesu randomizacji; stratyfikacja: ośrodek
- zaślepienie: brak
- badanie zaplanowano w 2 etapach: główna faza przez pierwsze 12 miesięcy i w przypadku wykazania korzyści w populacji ogólnej w 12. miesiącu → faza wydłużona: dodatkowe 18 miesięcy
- badanie zakończono: pod koniec 2001 roku
- rekrutacja do badania w okresie od grudnia 1997 do listopada 1999
- kraje biorące udział w badaniu: Austria, Brazylia, Kanada, Kolumbia, Dania, Francja, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Meksyk, Polska, Portugalia, Rumunia, Rosja, Hiszpania, Szwajcaria, Tunezja, Wielka Brytania
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – wykonywana do momentu wystąpienia progresji choroby lub odcięcia danych po 30 miesiącach
- przerzuty do kości były uznawane jako ocenialne, ale nie mierzalne
- 84 chore spośród 112 wykazujących odpowiedź została oceniona przez niezależną, zaślepioną komisję – spośród 73% chorych wykazujących odpowiedź, u 83% stwierdzono zgodność z oceną badaczy
- jedna chora z grupy ANA nie otrzymała leku (nie spełnione kryteria selekcji) – wykluczono ją z analizy bezpieczeństwa
- populacja ITT – wszystkie chore poddane randomizacji
- populacja *safety* – chore, które otrzymały leczenie

3.8.11. Campos 2009

Tabela 98. Charakterystyka (critical appraisal) badania Campos 2009.

Campos 2009 (publikacja Campos 2009)	
Metodyka	
Rodzaj badania	wieloośrodkowe, prospektywne badanie pilotażowe z randomizacją i aktywną kontrolą, w układzie grup równoległych
Zaślepienie	brak (<i>open-label</i>)
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)
Liczba ośrodków	39 (Europa i USA, nie podano liczby krajów)
Okres obserwacji	ocenę korzyści z terapii prowadzono przez ≥ 180 dni; nie podano średniej ani mediany okresu obserwacji
Oszacowanie wielkości próby	nie (zaplanowano włączenie 200 pacjentek, do oceny różnicy w odpowiedzi ze strony przerzutów trzewnych, ale rekrutacja została przerwana po włączeniu 130 pacjentek)
Analiza statystyczna	pierwotnie hipoteza <i>superiority</i> EXE 25 vs ANA 1 (odpowiedź ze strony przerzutów trzewnych); ostatecznie hipoteza nie została poddana formalnym testom ze względu na przedwcześnie przerwana rekrutację (brak mocy statystycznej)
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowy/e:</p> <ul style="list-style-type: none"> • najlepsza odpowiedź ze strony przerzutów trzewnych, w populacji chorych, u których możliwa była ocena odpowiedzi wg RECIST (<i>efficacy-evaluable</i>), po ≥ 8 tyg. leczenia – ocena poprzez pomiar zdefiniowanych zmian (<i>target lesions</i>) w narządach trzewnych (wątrobie i płucach) i ocena progresji choroby w innych narządach (np. kościach); sklasy-

Campos 2009 (publikacja Campos 2009)

fikowana jako CR, PR, StD, PD lub niemożliwa do oceny/nieznana (*not evaluable/unknown*)

Drugorzędowe i pozostałe:

- najlepsza odpowiedź ze strony przerzutów trzewnych, w populacji ITT, po ≥ 8 tyg. leczenia – ocena poprzez pomiar zdefiniowanych zmian (*target lesions*) w narządach trzewnych (wątrobie i płucach) i ocena progresji choroby w innych narządach (np. kościach); sklasyfikowana jako CR, PR, StD, PD lub niemożliwa do oceny/nieznana (*not evaluable/unknown*)
- ORR ze strony narządów trzewnych – CR + PR
- ORR ogółem – CR (ze strony zmian zdefiniowanych i innych) + PR (CR/PR w zmianach zdefiniowanych + brak PD w zmianach niezdefiniowanych), po ≥ 8 tyg. leczenia i potwierdzeniu w kolejnej ocenie ≥ 4 tyg. później, z uwzględnieniem oceny zmian w narządach trzewnych i pozostałych
- CBR ze strony przerzutów do narządów trzewnych – CR + PR + StD utrzymująca się przez ≥ 180 dni (ocena zmian w narządach trzewnych)
- CBR ogółem – CR + PR + StD utrzymująca się przez ≥ 180 dni (ocena wszystkich zmian chorobowych)
- DoR – czas trwania odpowiedzi, od momentu spełnienia kryteriów CR lub PR (którekolwiek zarejestrowano wcześniej), ze strony zmian w narządach trzewnych lub obiektywnej odpowiedzi, do daty pierwszego obiektywnego udokumentowania PD
- TTP - czas do progresji choroby, zdefiniowanych jako czas od pierwszego dnia leczenia do daty udokumentowanej PD lub zgonu
- OS – czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
- bezpieczeństwo – AEs w ≥ 2 stopniu nasilenia, zarejestrowane po rozpoczęciu leczenia (*treatment-emergent* – w okresie leczenia lub 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku), AEs związane z leczeniem, SAEs, zgony

Interwencja i komparatory

- **EXE 25:** eksemestan 25 mg dziennie, po., przez ≥ 8 tyg.
- **ANA 1:** anastrozol 1 mg dziennie, po., przez ≥ 8 tyg.

Leczenie prowadzono przez ≥ 8 tygodni, a następnie kontynuowano do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Czas trwania leczenia, mediana: 17 tygodni vs 18,5 tygodnia, odpowiednio w grupie EXE 25 i ANA 1.

Populacja

Kryteria włączenia

- kobiety po menopauzie (stan pomenopauzalny zdefiniowano jako uprzednie obustronne usunięcie jajników lub brak miesiączki z dowolnej przyczyny, niezależnie od wieku; potwierdzenia stanu pomenopauzalnego poprzez oznaczenie poziomu FSH wymagano u chorych < 56 rż., z brakiem miesiączki od < 5 lat lub przebyłą histerektomią bez obustronnego usunięcia jajników; pacjentki w wieku ≥ 56 lat uznawano za chore po menopauzie, jeżeli doszło u nich do zaniku miesiączki z przyczyn naturalnych - od ≥ 1 roku, w wyniku CTH – od ≥ 2 lat lub w wyniku RTH; RTH musiała zostać zakończona ≥ 3 mies. przed włączeniem do badania)
- rak piersi ER+ i/lub PgR+
- przerzuty do narządów trzewnych*, zmiany w trzewiach mierzalne (*measurable disease*), zgodnie z RECIST (obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany o najdłuższej średnicy w co najmniej jednym kierunku wynoszącej ≥ 2 cm w pomiarze konwencjonalnym lub ≥ 1 cm w spiralnej TK)
- stan sprawności ECOG ≤ 2
- rak piersi oporny na tamoksyfen (*tamoxifen-refractory*)
- udokumentowana PD, dopuszczalna jeżeli progresja nastąpiła w trakcie antyestrogenowej HTH choroby przerzutowej trwającej ≥ 8 tygodni lub wystąpiła wznowa w trakcie lub po uzupełniającej antyestrogenowej HTH

Campos 2009 (publikacja Campos 2009)

Kryteria wykluczenia

- ≤ 1 wcześniejsza linia CTH była dozwolona jako ostatnia terapia poprzedzająca, jeżeli przed włączeniem do badania pacjentka była w stanie choroby stabilnej lub progresji, terapia została przerwana na ≥ 4 tygodnie i ustąpiły wszystkie ostre AEs związane z CTH (z wyłączeniem łusienia)
- oczekiwane przeżycie ≥ 3 mies.
- towarzyszące leczenie kortykosteroidami lub bisfosfonianami było dozwolone, o ile pacjentka była mu poddawana już przed włączeniem do badania
- * po zmianie protokołu zawężona została definicja przerzutów do narządów trzewnych – z obejmującej wątrobę i płuca/opłucną i węzły chłonne głębokie do uwzględniającej wyłączenie wątroby i płuca
- nadwrażliwość na badane leki
- wcześniejsza HTH wyłącznie w leczeniu neoadjuwantowym
- wcześniejsze leczenie raka piersi:
 - systemowa HTH, inna niż antyestrogenowa
 - przebycie leczenia ≥1 lekiem antyestrogenowym
 - przebycie leczenia eksperymentalnego selektywnym modulatorem receptora estrogenowego
- współistniejący nowotwór złośliwy (inny niż rak szyjki macicy in situ lub kolczystokomórkowy rak skóry)

Charakterystyka populacji

Charakterystykę próby podano dla populacji *safety*.

Charakterystyka kliniczna i demograficzna

N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	ER+,‡ n (%)	PgR+, n (%)£	HER2+, n (%)	LABC, n (%)	Przerzuty odległe, n (%)	Ch. mierzalna, n (%)	Przerzuty do n. trzewnych, n (%)	Stan sprawności, n (%)
EXE 25	64	61 (43-88)	61 (95,3)	47 (73,4)	bd.	0 [KW]†	64 (100) [KW]†	64 (100) [KW]††	0: 41 (64,1) 1: 17 (26,6) 2: 6 (9,4)
ANA 1	64	64,5 (42-84)	60 (93,8)	40 (62,5)	bd.	0 [KW]†	64 (100) [KW]†	64 (100) [KW]††	0: 31 (48,4) 1: 30 (46,9) 2: 3 (4,7)

Wcześniejsze leczenie

DFI, n (%)

Wcześniejsze leczenie i DFI

	HTH, n (%)	Ostatnia HTH, n (%)	CTH, n (%)	Progresja w trakcie ≥8 tygodni antyestrogenowej HTH MBC	Wznowa w trakcie lub po antyestrogenowej adj. HTH
EXE 25	adj: 44 (68,8) MBC: 25 (39,1)	antystrogenowa: 100% [KW]†	adj: 34 (53,1) MBC: 19 (29,7)	[KW]†	
ANA 1	adj: 39 (60,9) MBC: 32 (50)		adj: 26 (40,6) MBC: 24 (37,5)	[KW]†	

Wyjściowe różnice między grupami

[KW] brak danych liczbowych w charakterystyce wyjściowej, ale oceniany parametr stanowił kryterium włączenia
 † kryterium włączenia do badania
 †† warunkiem włączenia do badania była obecność choroby mierzalnej w narządach trzewnych
 ^ warunkiem włączenia do badania była obecność choroby mierzalnej w narządach trzewnych, ale u 7 pacjentek nie stwierdzono przerzutów do narządów trzewnych w końcowej ocenie radiograficznej; dodatkowo 6 chorych włączono do badania przed zmianą protokołu zawężającą definicję przerzutów do narządów trzewnych
 ‡ stan ER nieznan dla 1 (1,6%) pacjentki w grupie EXE 25
 £ stan PgR nieznan dla 8 (12,5%) i 4 (6,3%) chorych, odpowiednio w grupie EXE 25 i ANA 1

wg autorów badania wyjściowe charakterystyki grup były porównywalne

Liczba chorych:

Skryning	Randominizacja	Wynik randomizacji	Otrzymanie przypisanego	Analiza skuteczności	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Kontynuacja leczenia
----------	----------------	--------------------	-------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	----------------------

Campos 2009 (publikacja Campos 2009)

			mizacji	leczenia, n (%)	w populacji ITT*, n (%)	w populacji EE, n (%)	stwa, n (%)	w momencie odcięcia danych do analizy, n (%)
EXE 25	nd	nd	65	64 (98,5)	64 (98,5)	53 (81,5)	64 (98,5)	bd.
ANA 1	nd	nd	65	64 (98,5)	64 (98,5)	54 (83,1)	64 (98,5)	bd.
łącznie	bd	130	130	128 (98,5)	128 (98,5)	107 (82,3)	128 (98,5)	bd

* liczebność populacji ITT była zróżnicowana, z zależności od punktu końcowego; w tabeli powyżej podano liczebność populacji ITT, w której oceniono punkty końcowe włączane własnej metaanalizy sieciowej (OS, TTP, ORR ogółem, CBR ogółem)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, EXE 25 vs ANA 1

- ORR ze strony przerzutów do narządów trzewnych w populacji EE, n (%): bd. (16) [95% CI: 7,17; 29,11] vs bd. (16) [7,17; 29,11]
- ORR ze strony przerzutów do narządów trzewnych w populacji ITT, n (%): 9 (14,75) vs 9 (15,0%)
- najlepsza odpowiedź ze strony przerzutów do narządów trzewnych, z podziałem na kategorie (populacja ITT, z wyłączeniem chorych wyjściowo bez przerzutów do narządów trzewnych):
 - CR, n (%): 3 (4,9) [95% CI: 1,03; 13,71] vs 3 (5,0) [95% CI: 1,04; 13,92]
 - PR, n (%): 6 (9,8) [95% CI: 3,7; 20,19] vs 6 (10,0) [95% CI: 3,76; 20,51]
 - StD, n (%): 26 (42,6) [95% CI: 30,04; 55,94] vs 18 (30,0) [95% CI: 18,85; 43,21]
 - PD, n (%): 18 (29,5) [95% CI: 18,52; 42,57] vs 28 (46,7) [95% CI: 33,67; 60]
 - odpowiedź niemożliwa do oceny/nieznana, n (%): 8 (13,1) [95% CI: 5,84; 24,22] vs 5 (8,3) [95% CI: 2,76; 18,39]
- CBR ze strony przerzutów do narządów trzewnych w populacji ITT, n (%): 23 (37,7) [95% CI: 25,6; 51] vs 19 (31,7) [20,3; 45]
- ORR ogółem w populacji ITT, n (%): bd. (10,9) [95% CI: 4,5; 21,3] vs bd. (15,6) [7,8; 26,9]
- CBR ogółem w populacji ITT, n (%): 21 (32,8) [95% CI: 21,6; 45,7] vs 21 (32,8) [21,6; 45,7]
- DoR w populacji ITT, mediana (zakres) [tyg.]: 109,9 (21,6; 131,3) [95% CI: 29,9; 131,3] vs 85,1 (22,9; 166,7+) [53,4; 128,7]
- TTP w populacji ITT, mediana (zakres) [mies.]: 3,7 (0,7; 34,3) [95% CI: 2,2; 5,8] vs 4,2 (0,9; 0,2+) [3,6; 10]
- OS w populacji ITT, mediana (zakres) [mies.]: 30,5 (1,1; 41,3+) [95% CI: 22,2; 37] vs 33,3 (2,6; 44,7+) [28,4; 43,3]

Bezpieczeństwo, EXE 25 vs ANA 1

- AEs w trakcie leczenia – jakiegokolwiek, n (%): 45 (70,3) vs 45 (70,3)
- AEs związane z leczeniem, n (%): bd. (31,3) vs bd. (40,6)
- AEs powodujące przerwanie leczenia, n (%): 3 (4,7) vs 3 (4,7)
- AEs związane z leczeniem, powodujące przerwanie leczenia, n (%): 0 vs 0
- SAEs, n (%): 6 (9,4) vs 11 (17,2)
- SAEs związane z leczeniem, n: 0 vs 1 [incydent mózgowo-naczyniowy w 3. stopniu nasilenia]
- zgon, n (%): 37 (57,8) vs 32 (50,0)
- zgon z przyczyn innych niż progresja choroby lub jej powikłania, n: 2 [nagły zgon sercowy i przyczyna nieznana] vs 2 [chłoniak i zawał serca]
- AEs w trakcie leczenia, w 2-4 st. nasilenia:
 - bezsenność w 2 st., n (%): 1 (1,6) vs 0 (0,0)
 - bezsenność w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
 - bezsenność w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
 - biegunka w 2 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
 - biegunka w 3 st., n (%): 1 (1,6) vs 0 (0,0)
 - biegunka w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)

Campos 2009 (publikacja Campos 2009)

- ból ramienia w 2 st., n (%): 1 (1,6) vs 0 (0,0)
- ból ramienia w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- ból ramienia w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- ból w obrębie ściany klatki piersiowej w 2 st., n (%): 1 (1,6) vs 3 (4,7)
- ból w obrębie ściany klatki piersiowej w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- ból w obrębie ściany klatki piersiowej w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- bóle brzucha - w obrębie górnej części jamy brzusznej w 2 st., n (%): 0 (0,0) vs 1 (1,6)
- bóle brzucha - w obrębie górnej części jamy brzusznej w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- bóle brzucha - w obrębie górnej części jamy brzusznej w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- bóle brzucha w 2 st., n (%): 3 (4,7) vs 0 (0,0)
- bóle brzucha w 3 st., n (%): 1 (1,6) vs 1 (1,6)
- bóle brzucha w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- bóle głowy w 2 st., n (%): 0 (0,0) vs 1 (1,6)
- bóle głowy w 3 st., n (%): 1 (1,6) vs 0 (0,0)
- bóle głowy w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- bóle kości w 2 st., n (%): 1 (1,6) vs 3 (4,7)
- bóle kości w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- bóle kości w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- bóle kręgosłupa w 2 st., n (%): 2 (3,1) vs 3 (4,7)
- bóle kręgosłupa w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- bóle kręgosłupa w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- bóle stawów w 2 st., n (%): 0 (0,0) vs 1 (1,6)
- bóle stawów w 3 st., n (%): 1 (1,6) vs 0 (0,0)
- bóle stawów w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- bóle w obrębie kończyn w 2 st., n (%): 1 (1,6) vs 2 (3,1)
- bóle w obrębie kończyn w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- bóle w obrębie kończyn w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- depresja w 2 st., n (%): 5 (7,8) vs 0 (0,0)
- depresja w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- depresja w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- duszność w 2 st., n (%): 3 (4,7) vs 1 (1,6)
- duszność w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 1 (1,6)
- duszność w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- gorączka w 2 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- gorączka w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 1 (1,6)
- gorączka w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- nudności w 2 st., n (%): 1 (1,6) vs 1 (1,6)
- nudności w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- nudności w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- ucisk rdzenia kręgowego w 2 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- ucisk rdzenia kręgowego w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 1 (1,6)
- ucisk rdzenia kręgowego w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 1 (1,6)
- uderzenia gorąca w 2 st., n (%): 2 (3,1) vs 4 (6,3)
- uderzenia gorąca w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- uderzenia gorąca w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- wysypka w 2 st., n (%): 1 (1,6) vs 1 (1,6)
- wysypka w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- wysypka w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- zaparcia w 2 st., n (%): 0 (0,0) vs 1 (1,6)
- zaparcia w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- zaparcia w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- zawroty głowy w 2 st., n (%): 1 (1,6) vs 0 (0,0)
- zawroty głowy w 3 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)
- zawroty głowy w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)

Campos 2009 (publikacja Campos 2009)

- zmęczenie w 2 st., n (%): 3 (4,7) vs 3 (4,7)
- zmęczenie w 3 st., n (%): 1 (1,6) vs 1 (1,6)
- zmęczenie w 4 st., n (%): 0 (0,0) vs 0 (0,0)

Uwagi

- ramy czasowe badania: bd.
- czas trwania badania: obserwacja pod kątem oceny skuteczności była prowadzona co 8 tyg. do 24 tygodnia, a następnie co 12 tyg. do 120 tygodnia, a następnie co 24. tyg. – do progresji choroby; pacjentki, które przerwały leczenie przed progresją obserwowano w odstępach 12 – tygodniowych do 120 tyg., a następnie w odstępach 24-tygodniowych – do progresji choroby
- randomizacja: do dwóch grup, w proporcji 1:1, ze stratyfikacją względem wcześniejszego leczenia (wyłącznie wcześniejsze leczenie uzupełniające vs wcześniejsze leczenie choroby przerzutowej)
- zaślepienie: nie stosowano zaślepienia
- badanie było projektowane pod kątem oceny różnicy pomiędzy grupami w odpowiedzi ze strony przerzutów trzewnych, ale zostało przedwcześnie przerwane z powodu opóźnień w rekrutacji; z tego względu zamiast planowanych 200 chorych od badania włączono 130 pacjentki, w związku z czym badanie nie miało mocy statystycznej wystarczającej do wykrycia różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami i nie przeprowadzono formalnego testu hipotezy (wnioskowanie oparto o przedziały ufności)
- data odcięcia danych do analizy: bd.
- analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT i EE (*efficacy-evaluable*); populacja ITT obejmowała wszystkie pacjentki poddane randomizacji, które otrzymały ≥ 1 dawkę leku i dla których dostępne były dane z oceny skuteczności; z populacji EE wykluczano pacjentki, które (1) zostały wycofane z badania przed oceną odpowiedzi na leczenie (w ciągu pierwszych 8 tyg. terapii z jakiegokolwiek przyczyny, w tym wczesne PD, lub po 8. tygodniu z przyczyn innych niż PD ale przed możliwością potwierdzenia odpowiedzi na leczenie) lub (2) w przypadku których doszło do znacznego naruszenia zasad protokołu (jak zastosowanie niedozwolonych leków lub generalne, uporczywe niestosowanie się do zaleceń)
- wynik oceny CR, PR i StD był dostępny (z definicji) dla wszystkich chorych w populacji EE, ale w publikacji szczegółowo raportowano wyniki w populacji ITT, z uwagi na możliwość uwzględnienia (tylko w tej populacji) wczesnych progresji
- w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkie pacjentki poddane randomizacji, które otrzymały ≥ 1 dawkę leku (populacja *safety*)

3.9. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.10. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	19
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	20
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	20
Tabela 4. Schemat PICOS dla przeglądu badań klinicznych.....	21
Tabela 5. Przeglądy systematyczne opisujące palbocyklib stosowany w skojarzeniu z fulwestranem w hormonoterapii hormonozależnego, zaawansowanego raka piersi.	29
Tabela 6. Charakterystyka metodyki badania RCT PALOMA-3 włączonego do oceny efektywności palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w porównaniu do fulwestrantu.	37
Tabela 7. Przepływ chorych w badaniu PALOMA-3, włączonym do oceny efektywności palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w porównaniu do fulwestrantu.	39
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu PALOMA-3 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.	40
Tabela 9. Kryteria selekcji chorych w badaniu PALOMA-3, włączonym do oceny efektywności palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w porównaniu do fulwestrantu.	42
Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu PALOMA-3, włączonym do oceny efektywności palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w porównaniu do fulwestrantu.	44
Tabela 11. Opis interwencji stosowanej w badaniu PALOMA-3, włączonym do oceny efektywności palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w porównaniu do fulwestrantu.	47
Tabela 12. Schemat dostosowywania dawki palbocyklibu/placebo w badaniu PALOMA-3.....	48
Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji choroby, PAL+FUL vs FUL, badanie PALOMA-3.	50
Tabela 14. Ocena odpowiedzi na leczenie; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.....	54
Tabela 15. Ocena częstości uzyskiwania korzyści klinicznej; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.	56
Tabela 16. Ocena jakości życia, kwestionariusz QLQ-C30; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.	58
Tabela 17. Ocena jakości życia, kwestionariusz QLQ-BR23; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.	60
Tabela 18. Czas do pogorszenia jakości życia lub odczuwalnego bólu; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.	61
Tabela 19. Ocena częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.	62
Tabela 20. Ocena częstości występowania ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.	63

Tabela 21. Ocena częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.	63
Tabela 22. Ocena częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.	64
Tabela 23. Ocena częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.	66
Tabela 24. Ocena częstości występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, PAL125 + FUL 500 vs FUL 500, badanie PALOMA-3.	68
Tabela 25. Ocena częstości występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500, badanie PALOMA-3.	73
<i>Tabela 26. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego.</i>	<i>82</i>
<i>Tabela 27. Kompletność danych i główne przyczyny przerywania leczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego.</i>	<i>84</i>
<i>Tabela 28. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego.</i>	<i>86</i>
<i>Tabela 29. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.</i>	<i>92</i>
<i>Tabela 30. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.</i>	<i>99</i>
<i>Tabela 31. Zgodność populacji w badaniach z kryteriami włączenia do programu lekowego leczenia raka piersi – wiarygodność zewnętrzna.</i>	<i>105</i>
<i>Tabela 32. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ...</i>	<i>109</i>
Tabela 33. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	111
Tabela 34. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	111
Tabela 35. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie całkowite (OS).....	112
Tabela 36. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).	113
Tabela 37. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – korzyść kliniczna (CBR).	114
Tabela 38. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zdarzenia niepożądane bez względu na stopień ciężkości.	115
Tabela 39. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przerwanie leczenia z powodu AE.....	116
Tabela 40. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – SAE.....	117
Tabela 41. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zmęczenie.....	118
Tabela 42. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – uderzenia gorąca.	119
Tabela 43. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból stawów.	120

Tabela 44. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból pleców.	121
Tabela 45. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zaparcia.	122
Tabela 46. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – kaszel.	123
Tabela 47. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból głowy.	124
Tabela 48. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – nudności.	125
Tabela 49. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból w miejscu wstrzyknięcia.	126
Tabela 50. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – gorączka.	127
Tabela 51. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zapalenie jamy ustnej.	128
Tabela 52. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – bezsenność.	129
Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).	130
Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).	130
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości dla metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – korzyść kliniczna (CBR).	131
Tabela 56. Działania niepożądane zebrane z 3 randomizowanych badań klinicznych (N = 872) (na podstawie ChPL Ibrance 2017).	134
Tabela 57. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w populacji chorych na zaawansowanego, HER2-ujemnego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych.	138
Tabela 58. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – przeżycie wolne od progresji choroby.	163
Tabela 59. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – przeżycie całkowite, analiza główna.	163
Tabela 60. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – obiektywna odpowiedź na leczenie, analiza główna.	164
Tabela 61. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – obiektywna odpowiedź na leczenie, analiza wrażliwości 1.	164
Tabela 62. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – obiektywna odpowiedź na leczenie, analiza wrażliwości 2.	164
Tabela 63. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – korzyść kliniczna, analiza główna.	165
Tabela 64. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – korzyść kliniczna, analiza wrażliwości 1.	165
Tabela 65. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – korzyść kliniczna, analiza wrażliwości 2.	165
Tabela 66. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zdarzenia niepożądane bez względu na stopień, analiza główna.	166

Tabela 67. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, analiza główna.	166
Tabela 68. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ciężkie zdarzenia niepożądane, analiza główna.	166
Tabela 69. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zmęczenie, analiza główna.	167
Tabela 70. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – uderzenia gorąca, analiza główna.	167
Tabela 71. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból stawów, analiza główna.	167
Tabela 72. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból pleców, analiza główna.	167
Tabela 73. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zaparcia, analiza główna.	168
Tabela 74. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – kaszel, analiza główna.	168
Tabela 75. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból głowy, analiza główna.	168
Tabela 76. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – nudności, analiza główna.	168
Tabela 77. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – ból w miejscu wstrzyknięcia, analiza główna.	169
Tabela 78. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – gorączka, analiza główna.	169
Tabela 79. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – zapalenie jamy ustnej, analiza główna.	169
Tabela 80. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim – bezsenność, analiza główna.	169
Tabela 81. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	170
Tabela 82. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	170
Tabela 83. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	183
Tabela 84. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	183
Tabela 85. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ...	184
Tabela 86. Charakterystyka (critical appraisal) badania PALOMA-3.	186
Tabela 87. Charakterystyka (critical appraisal) badania CONFIRM.	192
Tabela 88. Charakterystyka (critical appraisal) badania FINDER 1.	196
Tabela 89. Charakterystyka (critical appraisal) badania FINDER2.	199
Tabela 90. Charakterystyka (critical appraisal) badania Zhang 2016.	202
Tabela 91. Charakterystyka (critical appraisal) badania Trial 0020.	205
Tabela 92. Charakterystyka (critical appraisal) badania Trial 0021.	208
Tabela 93. Charakterystyka (critical appraisal) badania Trial 0020/0021 – łączna analiza badań Trial 0020 i Trial 0021.	211
Tabela 94. Charakterystyka (critical appraisal) badania Xu 2011.	213

Tabela 95. Charakterystyka (critical appraisal) badania EFECT.	216
Tabela 96. Charakterystyka (critical appraisal) badania SoFEA.....	218
Tabela 97. Charakterystyka (critical appraisal) badania Rose 2003.	223
Tabela 98. Charakterystyka (critical appraisal) badania Campos 2009.....	225

3.11. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	36
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT PALOMA-3.	42
Wykres 3. Analiza w podgrupach hazardu względnego PFS (analiza wstępna); PAL 125+FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.	52
Wykres 4. Analiza w podgrupach hazardu względnego PFS (analiza końcowa), PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.	53
Wykres 5. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim.....	80
Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego.....	88
Wykres 7. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), model fixed.....	112
Wykres 8. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przeżycie całkowite (OS), model fixed.....	113
Wykres 9. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), model fixed.	114
Wykres 10. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – korzyść kliniczna (CBR), model fixed.....	115
Wykres 11. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zdarzenia niepożądane bez względu na stopień ciężkości, model fixed.	116
Wykres 12. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – przerwanie leczenia z powodu AE, model fixed.....	117
Wykres 13. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – SAE, model fixed.	118
Wykres 14. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zmęczenie, model fixed.....	119
Wykres 15. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – uderzenia gorąca, model fixed.	120
Wykres 16. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból stawów, model fixed....	121
Wykres 17. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból pleców, model random.	122
Wykres 18. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zaparcia, model fixed.....	123

Wykres 19. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – kaszel, model fixed.....	124
Wykres 20. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – ból głowy, model random. .	125
Wykres 21. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – nudności, model fixed.	126
Wykres 22. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – nudności, model fixed.	127
Wykres 23. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – gorączka, model fixed.	128
Wykres 24. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – zapalenie jamy ustnej, model fixed.	128
Wykres 25. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego – duszność, model random...	129