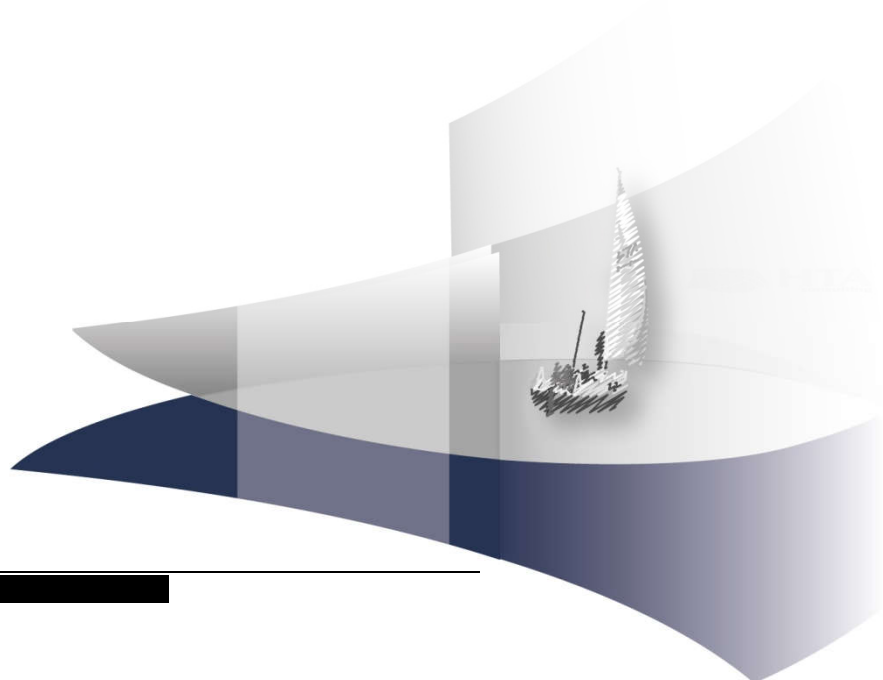
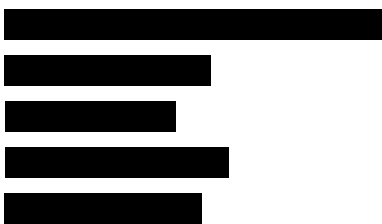


## **ANALIZA KLINICZNA**

**RYBOCYKLIB (KISQALI®) W TERAPII I LINII U PACJENTEK  
PO MENOPAUZIE, Z HER2-UJEMNYM, LOKALNIE  
ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM,  
HORMONOWRAŻLIWYM RAKIEM PIERSI**

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

# SPISU TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>11</b>
1.1. Cel analizy klinicznej.....	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego (PICOS).....	11
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>13</b>
2.1. Plan i schemat analizy klinicznej.....	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	13
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	15
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	15
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	15
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	16
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	16
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	17
2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	17
2.6. Analiza wyników.....	17
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>19</b>
3.1. Wyniki przeszukań .....	19
3.1.1. Przeszukanie dla rybocyklibu.....	19
3.1.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z tamoksyfenem.....	20
3.2. Charakterystyki badań włączonych do analiz .....	22
3.2.1. Badanie dla porównania RBC + LTR vs LTR (MONALEESA-2) .....	22
3.2.2. Badanie dla porównania LTR vs TMX (PO25) .....	23
3.3. Analiza homogeniczności.....	24
<b>4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>30</b>
4.1. Rybocykl + letrozol vs letrozol.....	30
4.1.1. Progresja choroby.....	30
4.1.2. Przeżycie całkowite.....	30
4.1.3. Odpowiedź na leczenie .....	31
4.1.4. Zaprzestanie terapii.....	32
4.1.5. Zdarzenia niepożądane.....	33
4.1.6. Jakość życia.....	36

4.2.	Rybocyklib + letrozol vs tamoksyfen .....	40
4.2.1.	Progresja choroby .....	40
4.2.2.	Przeżycie całkowite .....	41
4.2.3.	Odpowiedź na leczenie .....	41
4.2.4.	Zaprzestanie terapii .....	43
4.2.5.	Zdarzenia niepożądane .....	43
4.2.6.	Jakość życia .....	44
<b>5.</b>	<b>EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA .....</b>	<b>45</b>
<b>6.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>46</b>
<b>7.</b>	<b>WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>48</b>
<b>8.</b>	<b>WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>50</b>
<b>9.</b>	<b>OGRANICZENIA .....</b>	<b>51</b>
<b>10.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>52</b>
<b>11.</b>	<b>ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU .....</b>	<b>56</b>
<b>12.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>57</b>
<b>13.</b>	<b>SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>61</b>
<b>ANEKS A.</b>	<b>PRZESZUKANIE BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ .....</b>	<b>64</b>
A.1.	Strategie wyszukiwania badań .....	64
A.1.1.	Przeszukanie dla rybocyklibu .....	64
A.1.2.	Przeszukanie dla porównania pośredniego z tamoksyfenem .....	65
A.2.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych i stron producentów leków .....	68
A.3.	Badania wykluczone z analizy .....	69
A.3.1.	Przeszukanie dla rybocyklibu .....	69
A.3.2.	Przeszukanie dla porównania pośredniego z tamoksyfenem .....	71
<b>ANEKS B.</b>	<b>FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH RCT (NARZĘDZIE COCHRANE) 74</b>	
<b>ANEKS C.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ .....</b>	<b>78</b>
C.1.	Charakterystyka badania MONALEESA-2 .....	78
C.2.	Charakterystyka badania PO25 .....	81
C.3.	Wiarygodność badań .....	85
<b>ANEKS D.</b>	<b>BADANIA W TOKU .....</b>	<b>87</b>

<b>ANEKS E.</b>	<b>SZCZEGÓLWE WYNIKI BADAŃ .....</b>	<b>88</b>
E.1.	Wyniki badania MONALEESA-2 (RBC + LTR vs LTR).....	88
E.1.1.	Ekspozycja na leczenie.....	88
E.1.2.	Zdarzenia niepożądane.....	88
E.1.3.	Jakość życia.....	97
E.2.	Wyniki badania PO25 (TMX vs LTR).....	98
E.2.1.	Progresja choroby.....	98
E.2.2.	Przeżycie całkowite.....	99
E.2.3.	Odpowiedź na leczenie.....	100
E.2.4.	Ekspozycja na leczenie.....	102
E.2.5.	Zaprzestanie terapii.....	102
E.2.6.	Zdarzenia niepożądane.....	103
E.2.7.	Jakość życia.....	104
E.2.8.	Analiza w podgrupach.....	104

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ANS</b>	Anastrozol
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CTH</b>	Chemioterapia ( <i>Chemotherapy</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EORTC</b>	Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka ( <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> )
<b>ER+/-</b>	Obecność/brak receptorów estrogenowych
<b>ER</b>	Receptor estrogenowy
<b>EWE</b>	Ewerolimus
<b>EXE</b>	Eksemestan ( <i>Exemestane</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FLW</b>	Fulwestrant
<b>HER2</b>	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 ( <i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i> )
<b>HER2-</b>	Brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>HR+</b>	Obecność receptorów hormonalnych ( <i>Hormone receptor positive</i> )
<b>HTH</b>	Hormonoterapia ( <i>Hormonotherapy</i> )
<b>IA</b>	Inhibitory aromatazy

<b>IA1</b>	Pierwsza analiza pośrednia ( <i>Interim analysis 1</i> )
<b>IA2</b>	Druga analiza pośrednia ( <i>Interim analysis 2</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>IUAC</b>	Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem ( <i>International Union Against Cancer</i> )
<b>LTR</b>	Letrozol
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych ( <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentek, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NNH</b>	Liczba pacjentek, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich ( <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>ns-IA</b>	Niesteroidowe inhibitory aromatazy
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie ( <i>Objective response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
<b>PALB</b>	Palbocyklib
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>Progression-free survival</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PR+/-</b>	Obecność/brak receptorów progesteronowych

<b>PR</b>	Receptor progesteronowy
<b>RBC</b>	Rybocyklib
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RECIST</b>	Kryteria odpowiedzi oceny na leczenie antynowotworowe ( <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RTH</b>	Radioterapia ( <i>Radiotherapy</i> )
<b>TMX</b>	Tamoksyfen ( <i>Tamoxifen</i> )
<b>TTP</b>	Czas do progresji choroby ( <i>Time to progression</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )



## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Kisqali® (rybocyklib, RBC) stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) względem monoterapii IA oraz tamoksyfenu u pacjentek po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi, lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 (ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2, ang. *human epidermal growth factor receptor 2*) oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

### ■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami lub badań umożliwiających ich porównanie pośrednie.

W ramach porównania bezpośredniego wyznaczono parametry względne (ryzyko względne, RR) oraz bezwzględne (RD/NNT/NNH), natomiast porównanie pośrednie przeprowadzono przez wspólną grupę referencyjną metodą Büchera.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 2 badania z randomizacją, w tym:

- 1 badanie RCT dla porównania RBC + LTR vs LTR (MONALEESA-2),
- 1 badanie RCT dla porównania LTR vs TMX (PO25) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem dla RBC vs TMX poprzez wspólną grupę referencyjną LTR.

### ■ Wyniki analizy skuteczności

#### **Porównanie bezpośrednie RBC + LTR vs LTR**

Wykazano istotną statystycznie przewagę RBC + LTR nad LTR w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie przeprowadzonej przez badacza, (HR = 0,564 [0,415; 0,767]), jak również w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,568 [0,457; 0,704]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,48 [1,20; 1,82]; NNT = 8 [5; 16]).

### **Porównanie pośrednie RBC + LTR vs TMX**

Wykazano istotną statystycznie przewagę RBC + LTR nad TMX w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (czasu do progresji choroby)<sup>1</sup> zarówno w ocenie badacza (HR = 0,41 [0,31; 0,53]), jak również w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,41 [0,29; 0,57]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 2,26 [1,67; 3,07]).

### **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

#### **Porównanie bezpośrednie RBC + LTR vs LTR**

Pomiędzy terapiami RBC + LTR oraz LTR nie odnotowano znamienych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem. Dodanie RBC do terapii LTR wiązało się natomiast z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia AE 3. oraz 4. stopnia, a także SAE ogółem, w tym tych uznanych za związane z leczeniem. W grupie otrzymującej terapię RBC + LTR niższy niż w ramieniu LTR był odsetek pacjentek przerywających leczenie niezależnie od przyczyny, a także z powodu progresji choroby, natomiast wyższy był odsetek chorych zaprzestających terapię z powodu AE.

#### **Porównanie pośrednie RBC + LTR vs TMX**

W odniesieniu do większości analizowanych AE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RBC + LTR a TMX, z wyjątkiem ryzyka wystąpienia nudności, które częściej raportowano wśród pacjentek otrzymujących RBC + LTR. Stosowanie RBC + LTR wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny w porównaniu z TMX.

### **Wyniki analizy jakości życia**

#### **Porównanie bezpośrednie RBC + LTR vs LTR**

Nie odnotowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy grupami RBC + LTR i LTR pod względem: zmiany ogólnej jakości życia, wyników w skali objawowej (tj. zmęczenia, nudności i wymiotów), a także w skali oceniającej odczuwanie bólu przez pacjentki. Nie zaobserwowano także istotnych klinicznie różnic w ocenie jakości życia dotyczącej obaw związanych z dalszym pogorszeniem stanu zdrowia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz obaw związanych z utratą włosów.

#### **Porównanie pośrednie RBC + LTR vs TMX**

Brak możliwości porównania obu terapii.

### **Wnioski końcowe**

RBC + LTR jest skutecznym lekiem w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. Stosowanie RBC + LTR w porównaniu z monoterapią LTR lub monoterapią TMX zwiększa odsetek pacjentek uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz przyczynia się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa RBC oraz bez pogorszenia jakości życia.

<sup>1</sup> W badaniu MONALEESA-2 jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), natomiast w badaniu PO25 czas do wystąpienia progresji choroby (TTP).

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Kisqali® (rybocyklib, RBC) stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w terapii I linii u kobiet:

- po menopauzie,
- z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania,
- z obecnością receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PR), tj. z hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+),
- z brakiem nadekspresji receptora HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*),
- z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2]

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego (PICOS)

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań; Rysunek 1). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [3]

W aktualnej praktyce klinicznej w ramach hormonoterapii zaawansowanego raka piersi HR+, HER2- najczęściej stosowane są inhibitory aromatazy i tamoksyfen. [3] Wstępne analizy [3] wskazały na możliwość bezpośredniego porównania rybocyklibu z inhibitorami aromatazy (IA) w oparciu o badanie randomizowane MONALEESA-2, w ramach którego jako przedstawiciel IA uwzględniono letrozol, oraz porównania pośredniego z dostosowaniem z tamoksyfenem w oparciu o badanie randomizowane PO25. Należy jednak zwrócić uwagę, że ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio rybocyklib z tamoksyfenem oraz wysoką heterogeniczność pomiędzy ww. badaniami dla rybocyklibu i tamoksyfenu, mającą wpływ na ograniczenie wiarygodności porównania pośredniego obu terapii, jako podstawowe powinno być traktowane porównanie bezpośrednie rybocyklibu z letrozolem. Co więcej, wyniki uzyskane w badaniu PO25 wskazują na znaczną przewagę letrozolu nad tamoksyfenem, zatem przyjęte podejście i zwiększona uwaga na porównanie z letrozolem ma charakter konserwatywny.

**Rysunek 1.**  
**Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy**

#### **Populacja**

- Kobiety po menopauzie z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z obecnością receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PR), tj. z hormonowrażliwym rakiem piersi, z brakiem nadekspresji receptora HER2 oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

#### **Interwencja**

- Rybocyklib (RBC) skojarzony z inhibitorem aromatazy (IA) w zarejestrowanej dawce i schemacie leczenia

#### **Komparatory**

- Monoterapia inhibitorami aromatazy (IA, tj. letrozolem, anastrozolem lub eksemestanem) stosowana w zarejestrowanym schemacie i dawkowaniu.
- Monoterapia tamoksyfenem stosowana w zarejestrowanym schemacie i dawkowaniu.

#### **Punkty końcowe**

- Przeżycie całkowite (OS)
- Przeżycie wolne od progresji (PFS)
- Odpowiedź na leczenie
- Jakość życia
- Toksyczność terapii

#### **Metodyka badań**

- Randomizowane badania kliniczne
- Badania obserwacyjne
- Przeglądy systematyczne

## 2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 2.1. Plan i schemat analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie / weryfikacja strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej / aktualizacja przeszukań źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 1; Tabela 2).

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dwa osobne przeszukania, pierwsze dla ocenianej interwencji (RBC + IA; Tabela 1) oraz drugie dla celów przeprowadzenia porównania pośredniego z TMX. Z uwagi na fakt, że dla ocenianej interwencji dostępne było tylko jedno badanie porównujące RBC + LTR względem monoterapii LTR, dlatego drugie przeszukanie ukierunkowane było na identyfikację badań oceniających TMX z LTR (Tabela 2).

**Tabela 1.**  
**Zakres analizy klinicznej (PICOS) – przeszukanie dla RBC + IA**

Kryteria	Populacja	Interwencja	Komparatory	Punkty końcowe	Metodyka/badania	Inne
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety po menopauzie,</li> <li>HER2-ujemny (HER2-) rak piersi</li> <li>miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi</li> <li>hormonowrażliwy (HR+) rak piersi</li> <li>brak uprzedniego leczenia systemowego z powodu zaawansowanej/przerzutowej choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RBC + IA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania RCT: monoterapia IA</li> <li>badania obserwacyjne, przeglądy systematyczne: brak ograniczeń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS),</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>jakość życia,</li> <li>toksyczność terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane badania kliniczne</li> <li>badania obserwacyjne</li> <li>przeglądy systematyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne do badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni</li> <li>kobiety przed menopauzą</li> <li>wczesne stadium choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa</li> <li>2. i kolejne linie leczenia systemowego</li> </ul>		X	X	x

**Tabela 2.**  
**Zakres analizy klinicznej (PICOS) – przeszukanie do porównania pośredniego interwencji z TMX**

Kryteria	Populacja	Interwencja	Komparator	Punkty końcowe	Metodyka/badania	Inne
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety po menopauzie,</li> <li>HER2-ujemny (HER2-) rak piersi</li> <li>miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi</li> <li>hormonowrażliwy (HR+) rak piersi,</li> <li>brak uprzedniego leczenia systemowego z powodu zaawansowanej/przerzutowej choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TMX w monoterapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LTR w monoterapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS),</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>jakość życia,</li> <li>toksyczność terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane badania kliniczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne do badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni</li> <li>kobiety przed menopauzą</li> <li>wczesne stadium choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa</li> <li>2. lub kolejne linie leczenia systemowego</li> </ul>		X	X	X

## 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, komparatorom oraz metodyce badań klinicznych, które następnie połączono operatorami logicznymi. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba ■■■■■■■■■■. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■■■■■■■).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

### 2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [1] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną (American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)), Polska Unia Onkologii (PUO),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w [REDAKTOWANO]. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

### **2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji**

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków ([REDAKTOWANO]). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka ([REDAKTOWANO]). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

### **2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych**

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego, które obejmuje ocenę 7 kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji (błąd selekcji),
- ukrycia kodu alokacji (błąd selekcji),
- zaślepienia uczestników i personelu (błąd wykonania),
- zaślepienia osób oceniających wyniki (błąd detekcji),
- analizy niepełnych wyników (błąd utraty),
- selektywnego raportowania wyników (błąd raportowania),
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie ryzyko,



wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Aneks B).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentek do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, stopień sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), wcześniejsze leczenie (neo)adjuwantowe, stopień zaawansowania choroby),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

## 2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez dwóch analityków ██████████. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka ██████████.

## 2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed przystąpieniem do analizy statystycznej oceniano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

## 2.6. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez dwóch analityków ██████████. Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka ██████████.

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. PFS, OS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR).

Wyniki dla zmiennych ciągłych wyrażano w postaci średniej różnicy (MD).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI), prezentując je wraz z dwoma miejscami po przecinku. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przeprowadzono także porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera. [4] Interwencję ocenianą (RBC + LTR) i komparator (TMX) porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (LTR), wyznaczając ryzyko względne (RR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości RR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI] dla porównania odpowiedniej pary leków (RBC + LTR vs TMX).

Do porównania pośredniego z dostosowaniem wykorzystano wyniki HR z liczbą miejsc po przecinku raportowaną w badaniach, a także wyniki RR będące efektem obliczeń własnych, gdzie wykorzystano wynik dla 95%CI z liczbą miejsc po przecinku wynoszącą 4.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

### 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

#### 3.1. Wyniki przeszukań

##### 3.1.1. Przeszukanie dla rybocyklu

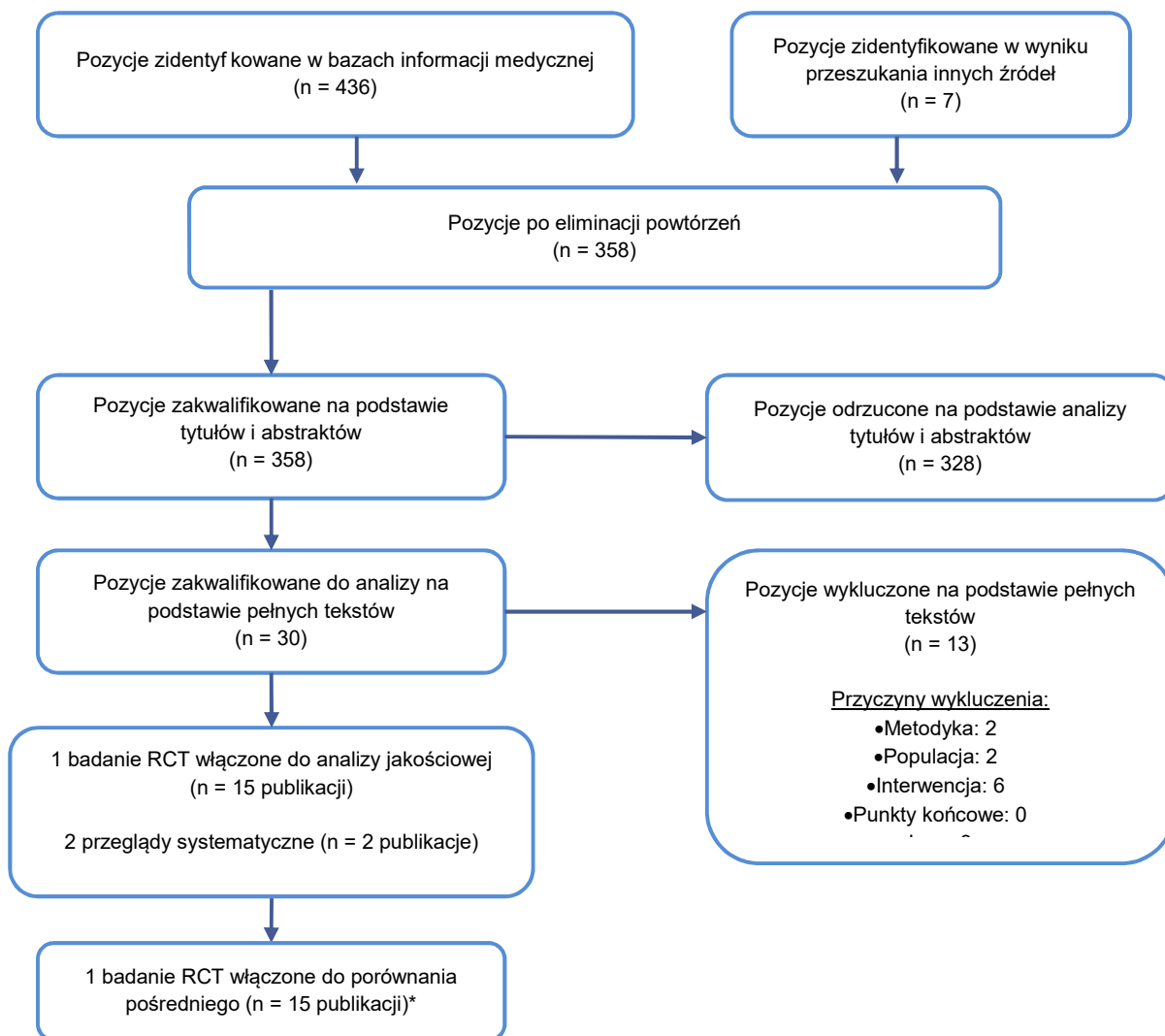
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 436 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 358 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów 30 pozycji bibliograficznych. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT (MONALEESA-2) opisane w 15 dokumentach źródłowych (Rysunek 2; Tabela 3). Odnaleziono ponadto 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy (Rozdz. 7).

**Tabela 3.**  
Badania dla RBC włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Badania RCT: MONALEESA-2; RBC+LTR vs LTR</b>			
1.	Hortobagyi 2016a*	Publikacja pełnotekstowa	[5]
2.	Hortobagyi 2016b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[6]
3.	Hortobagyi 2017a	Doniesienie konferencyjne (prezentacja)	[7]
4.	Hortobagyi 2017b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[8]
5.	Janni 2017a	Doniesienie konferencyjne (prezentacja)	[9]
6.	Janni 2017b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[10]
7.	Janni 2017c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[11]
8.	Andre 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[12]
9.	Verma 2017a	Doniesienie konferencyjne (prezentacja)	[13]
10.	Verma 2017b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[14]
11.	Verma 2017c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[15]
12.	Oshaughnessy 2017	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[16]
13.	NCT01958021	Raport z clinicaltrials.gov	[17]
14.		Raport EMA oceniający lek Kisqali	[18]
15.		Raport FDA oceniający lek Kisqali	[19]
<b>Przeglądy systematyczne</b>			
16.		Polk 2017	[20]
17.		Costa 2017	[21]

\* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

**Rysunek 2.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla rybocyklibu**



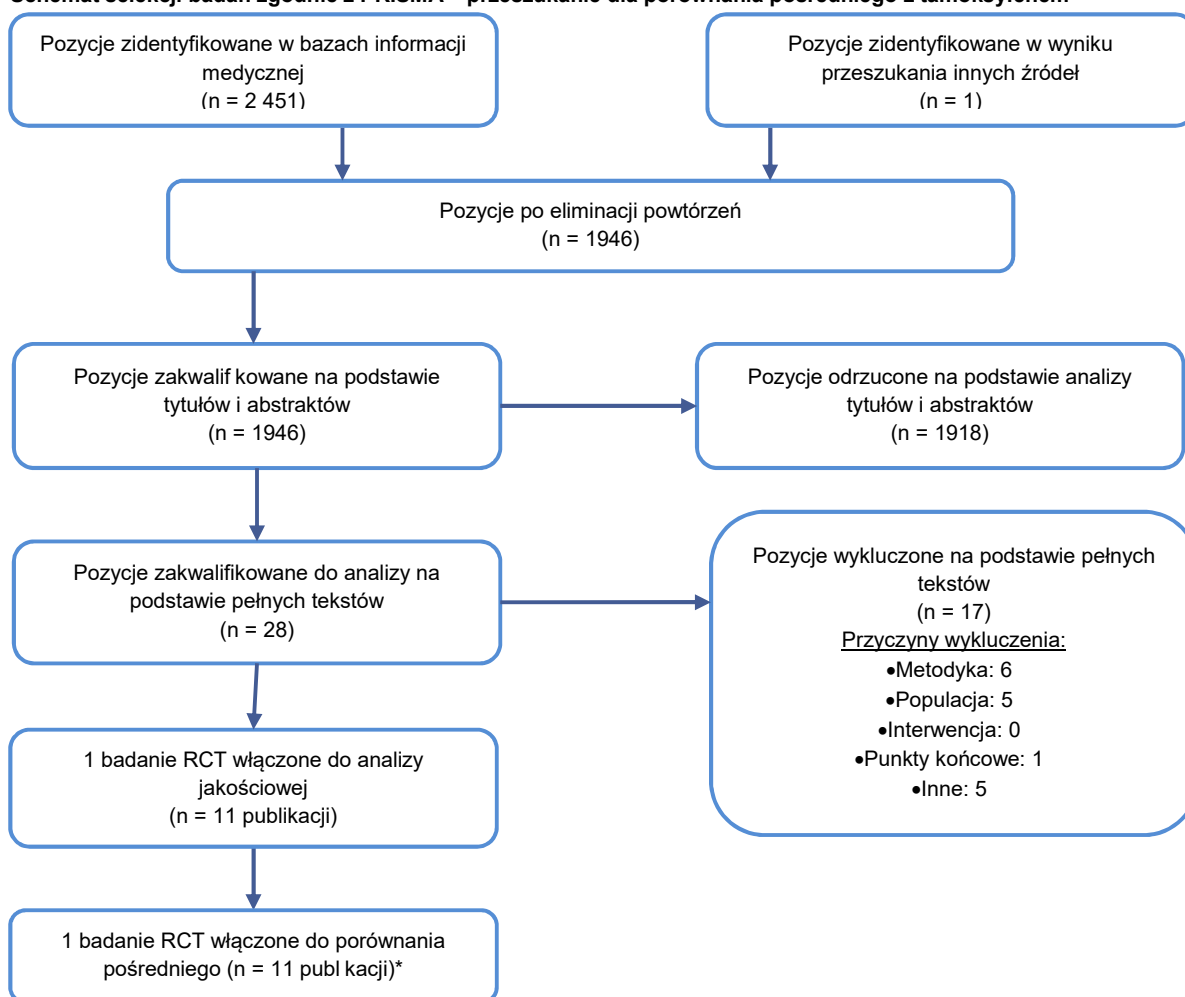
\* Prócz niego do porównania pośredniego włączono badanie z przeszukania dla komparatora (szczegóły opisano w rozdziale poniżej).

### 3.1.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z tamoksyfenem

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2 451 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1 946 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów 28 pozycji bibliograficznych.

Wobec braku badań ukierunkowanych na populację z brakiem nadekspresji HER2 kwalifikowano badania dla populacji mieszanej lub nieokreślonej. Ostatecznie do analizy klinicznej zakwalifikowano 1 badanie RCT (PO25) opisane w 11 publikacjach (Rysunek 3; Tabela 4). Ze względu na dostępne analizy warstwowe odpowiadające populacji docelowej analiz badanie zostało włączone do analizy klinicznej.

**Rysunek 3.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukiwanie dla porównania pośredniego z tamoksyfenem**



\* Prócz niego do porównania pośredniego włączono badania z przeszukania dla interwencji (opisano w rozdziale powyżej).

**Tabela 4.**  
**Badania dla tamoksyfenu porównanego z letrozolem włączone do analizy klinicznej**

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Badania RCT: PO25; TMX vs LTR</b>			
1.	Smith 2000	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[22]
2.	Mouridsen 2001a*	Publikacja pełnotekstowa	[23]
3.	Mouridsen 2001b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[24]
4.	Mouridsen 2003a*	Publikacja pełnotekstowa	[25]
5.	Mouridsen 2004a	Publikacja pełnotekstowa	[26]
6.	Mouridsen 2004b	Publikacja pełnotekstowa	[27]
7.	Mouridsen 2007	Publikacja pełnotekstowa	[28]
8.	Irish 2005	Publikacja pełnotekstowa	[29]
9.	Henriksen 2009	Publikacja pełnotekstowa	[30]
10.	Lipton 2003	Publikacja pełnotekstowa	[31]
11.	Riemsma 2010	Publikacja pełnotekstowa	[32]

\* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

## 3.2. Charakterystyki badań włączonych do analiz

### 3.2.1. Badanie dla porównania RBC + LTR vs LTR (MONALEESA-2)

W badaniu MONALEESA-2 uczestniczyły pacjentki po menopauzie, z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, charakteryzującym się hormonowrażliwością (obecność receptorów estrogenowych lub progesteronowych) oraz brakiem ekspresji HER2 (HER2-). Kryterium włączenia do badania był brak wcześniejszego leczenia systemowego zaawansowanej choroby, dozwolone natomiast było wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe obejmujące terapię hormonalną (51–52% pacjentek) lub chemioterapię (43–44% pacjentek).

Badanie stanowiło wieloośrodkową, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną w układzie grup równoległych, w ramach którego przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do wątroby lub do płuc.

Pacjentki stosowały leczenie w ramach 28-dniowych cykli. W ramach grupy badanej przyjmowano doustnie RBC w dawce 600 mg/dzień codziennie przez 3 tygodnie (po czym następował 1-tygodniowy okres przerwy) oraz doustnie 2,5 mg LTR/dzień przez 28 dni. W grupie kontrolnej stosowano PLC (schemat dawkowania odpowiadający schematowi dawkowania RBC w grupie badanej) oraz LTR w dawce 2,5 mg/dzień przez 28 dni (Rysunek 4.). Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu lub przerwania terapii RBC lub LTR z innych powodów. Nie dopuszczano możliwości *cross-over* pomiędzy terapiami.

Badanie MONALEESA-2 jest nadal w toku. Dostępne są obecnie 2 analizy pośrednie jego wyników:

- dane do pierwszej analizy pośredniej (IA1) zbierano do 29 stycznia 2016 roku, kiedy to mediana obserwacji pacjentek wynosiła 15,3 mies.,
- drugą analizę pośrednią przeprowadzono w oparciu o dane zebrane do 2 stycznia 2017 roku, a mediana obserwacji wynosiła wówczas 26,4 mies.

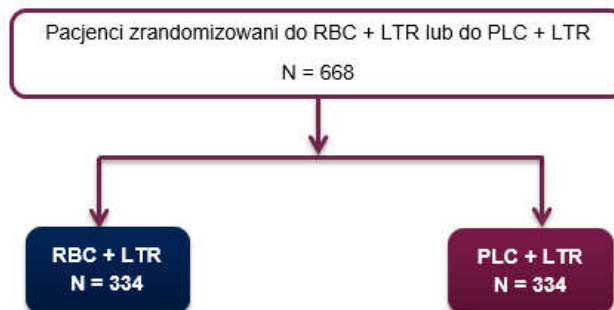
Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od progresji, zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu. W badaniu oceniano także przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentek.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkie zrandomizowane pacjentki (populacja ITT). Bezpieczeństwo oceniano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), biorąc pod uwagę wszystkie pacjentki, które otrzymały co najmniej 1 dawkę schematu leczenia (*study regimen*) oraz u których dokonano co najmniej 1 pomiaru oceny bezpieczeństwa.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Sponsorem badania była firma Novartis Pharmaceuticals.

Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania MONALEESA-2 w Aneksie C.1 oraz C.3.

**Rysunek 4.**  
**Schemat badania MONALEESA-2**



### 3.2.2. Badanie dla porównania LTR vs TMX (PO25)

Do badania PO25 włączono pacjentki po menopauzie z przerzutowym lub z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego albo radioterapeutycznego. Kryterium włączenia do badania była również obecność receptorów progesteronowych lub estrogenowych, przy czym włączano także pacjentki o nieznanym statusie ER i PR w przypadku, gdy nie było zidentyfikowane żadne badanie, które wykazało pozytywny lub negatywny wynik dotyczący statusu ER i PR. Dostępna jest jednak analiza warstwowa w odniesieniu do obecności ER/PR i niejasnego statusu ER/PR, która została uwzględniona w analizie klinicznej oraz której wyniki omówiono w Aneksie E.2.8.1.

Pacjentki mogły uprzednio stosować jeden schemat chemioterapii systemowej pod warunkiem wystąpienia progresji choroby w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania.

Do badania kwalifikowano pacjentki bez względu na obecność ekspresji HER2, przy czym retrospektywnie przeprowadzono analizę warstwową w tym zakresie, której wyniki omówiono w Aneksie E.2.8.2 [31], a także uwzględniono w porównaniu pośrednim.

Badanie miało charakter wielośrodkowej, randomizowanej próby klinicznej w układzie grup równoległych, w ramach którego możliwy był *cross-over* z zachowaniem podwójnego zaślepienia, o ile po wystąpieniu progresji lub zaprzestania terapii z powodu AE pacjentka nadal kwalifikowała się do hormonoterapii. Schemat badania PO25 przedstawia Rysunek 5.

Pacjentki z grupy LTR przyjmowały 2,5 mg LTR oraz PLC odpowiadające TMX (stosowano metodę podwójnego pozorowania, *double-dummy*). W drugiej grupie pacjentki przyjmowały TMX doustnie w dawce 20 mg oraz PLC odpowiadające LTR (tabletki, metoda podwójnego pozorowania, *double-dummy*). W obu grupach leki stosowano codziennie do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania leczenia.

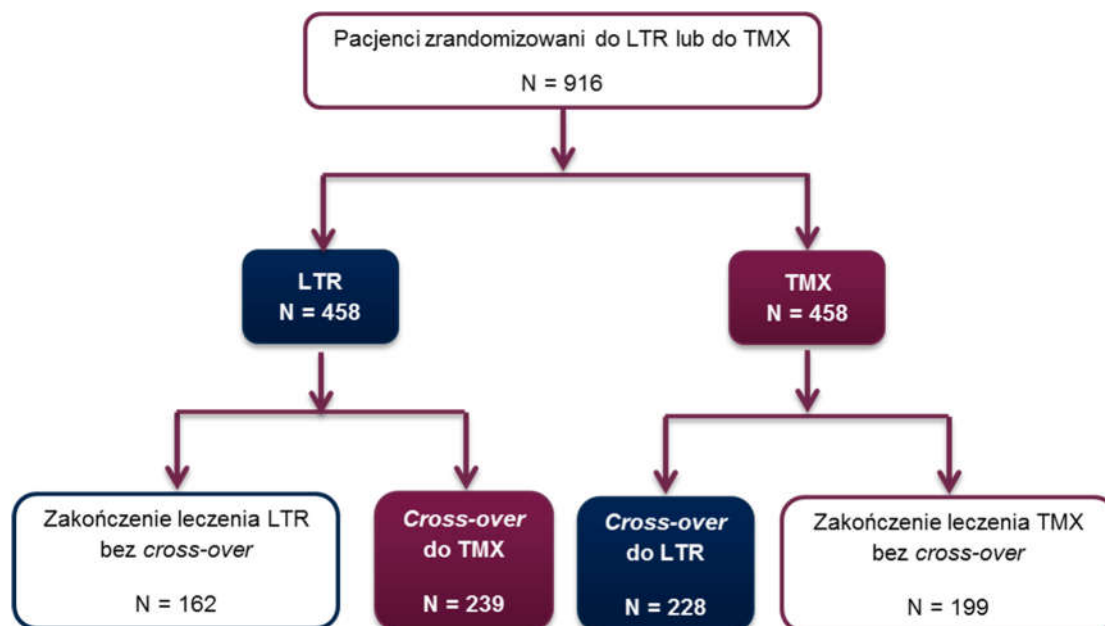
Pierwszorzędownym punktem końcowym badania PO25 był czas do progresji choroby (TTP), definiowany jako czas od randomizacji do najwcześniejszego momentu progresji choroby. W badaniu oceniano także odpowiedź na leczenie i czas do jej uzyskania, czas do niepowodzenia leczenia, przeżycie całkowite oraz bezpieczeństwo terapii.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) tj. włączono pacjentki z udokumentowanym zaawansowanym rakiem piersi, które były leczone w ośrodkach przestrzegających zasad Dobrej Praktyki Klinicznej. Bezpieczeństwo także oceniono w oparciu o mITT, gdzie wykluczano pacjentki, które nie otrzymały badanego leku oraz pacjentki z ośrodków nieprzestrzegających zasad Dobrej Praktyki Klinicznej.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie, z wyjątkiem ryzyka błędu selekcji (utajnienia alokacji). Uznano, że ze względu na niedostateczną ilość informacji ryzyko błędu w tym obszarze jest niejasne. Sponsorem badania była firma Novartis Pharma AG.

Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania PO25 przedstawiono w Aneksie C.2 oraz C.3.

**Rysunek 5.**  
**Schemat badania PO25**



### 3.3. Analiza homogeniczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej opracowanej w celu oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera dla terapii RBC + LTR vs TMX przy uwzględnieniu badań:

- MONALEESA-2 (porównanie RBC + LTR vs LTR),
- PO25 (porównanie LTR vs TMX).



## Metodyka

Oba badania włączone do analizy klinicznej miały charakter wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych prób klinicznych w układzie grup równoległych (Tabela 5). Badania przeprowadzono na próbach o znacznej liczebności (>600 pacjentek). W każdej z prac testowana hipoteza wyjściowa zakładała przewagę ocenianej interwencji nad grupą kontrolną (*superiority*). W badaniu MONALEESA-2 skuteczność była oceniana zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w badaniu PO25 ocenie skuteczności podlegały pacjentki z udokumentowanym zaawansowanym rakiem piersi, które były leczone w ośrodkach przestrzegających zasad Dobrej Praktyki Klinicznej (zmodyfikowane analiza zgodna z intencją leczenia, mITT).

Główną kwestią różnicującą oba badania była możliwość zmiany terapii po niepowodzeniu leczenia przypisanego w toku randomizacji (*cross-over*). W badaniu PO25 możliwy był podlegający podwójnemu zaślepieniu *cross-over* pacjentek do przeciwnego leczenia (jego przebieg przedstawiono powyżej, Rozdz. 3.2.2, Rysunek 5), natomiast w badaniu MONALEESA-2 *cross-over* nie był dozwolony.

**Tabela 5.**  
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Porównanie	Metodyka		Liczba pacjentek	Cross-over pacjentek	Testowana hipoteza	Analiza wyników	
		RCT	Z				Sk	B
<b>MONALEESA-2</b>	RBC + LTR vs LTR	TAK	TAK	334 vs 334	NIE	<i>Superiority</i>	ITT	mITT
<b>PO25</b>	LTR vs TMX	TAK	TAK	453 vs 454	TAK	<i>Superiority</i>	mITT	mITT

Z – podwójne zaślepienie; Sk – analiza skuteczności; B – analiza bezpieczeństwa;

## Populacja

W obu badaniach uczestniczyły pacjentki po menopauzie, z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. Mediana wieku pacjentek w obu badaniach była zbliżona i mieściła się w zakresie 62–65 lat.

W badaniu MONALEESA-2 obecność hormonowrażliwości (HR+) była wymogiem koniecznym do włączenia do badania, a prawie wszystkie (99–100%) pacjentki charakteryzowały się obecnością receptora ER+. Z kolei w badaniu PO25 receptory ER+ i/lub PR+ stwierdzono u 65–67% pacjentek. Pozostałe chore zostały zakwalifikowane jako pacjentki o nieznanym statusie HR, ponieważ protokół badania PO25 zakładał włączanie do badania również osób, u których nieznanym był wynik testu potwierdzającego lub wykluczającego obecność receptorów hormonalnych. W ramach badania PO25 przeprowadzono jednak analizę w podgrupach odnośnie do niejasnego statusu lub obecności hormonowrażliwości (Aneks E.2.8.1).

Kryterium kwalifikacji do badania MONALEESA-2 stanowił brak nadekspresji HER2 (HER2-) i spełniły go prawie wszystkie pacjentki, wyjątkiem były 2 kobiety z grup badanej i kontrolnej. Z kolei w badaniu

PO25 status HER2 nie był przedmiotem oceny i nie stanowił kryterium włączenia. Jednakże w ramach dodatkowych analiz opartych na próbkach krwi pobranych przez rozpoczęciem terapii dokonano oceny stężenia poziomu HER2/*neu* (publikacja Lipton 2003). Ze względu na dostępność próbek ocena ta była możliwa u 62% spośród 902 pacjentek włączonych do badania (283 pacjentki w ramieniu LTR oraz 279 w ramieniu TMX). Brak nadekspresji HER2 (czyli stężenie HER2/*neu* w normie) występował u 71% pacjentek poddanych ocenie, natomiast u pozostałych chorych stwierdzono podwyższony poziom HER2/*neu* (Tabela 6).

Badania różniły się między sobą także odnośnie do wcześniej stosowanego leczenia systemowego. W badaniu MONALEESA-2 kryterium włączenia do badania stanowił całkowity brak uprzedniego leczenia systemowego zaawansowanej choroby i spełniły je wszystkie pacjentki. Z kolei w kryteriach włączenia do badania PO25 zdefiniowano brak wcześniejszego leczenia systemowego, jednakże dozwolona była uprzednia terapia jednym schematem systemowej CTH, pod warunkiem wystąpienia progresji choroby w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania. Wcześniejszą CTH zaawansowanej choroby przeżyło 9–11% pacjentek z badania PO25 (Tabela 7).

**Tabela 6.**  
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – wiek, status ER+/PR+ oraz HER2-

Badanie	Porównanie	Mediana wieku [lata]	ER+/PR+	HER2-
MONALEESA-2	RBC + LTR vs LTR	62 vs 63	99%/81% vs ~100%/83%	~100% vs ~100%
PO25	LTR vs TMX	65 vs 64	65% <sup>a</sup> vs 67% <sup>a</sup>	69% vs 72% <sup>b</sup>

a) ER+ i/lub PR+. Do badania włączano również pacjentki o nieznanym statusie ER i PR (34% vs 33%).

b) Dane pochodzą z publikacji dodatkowej do badania PO25 (Lipton 2003), w której przedstawiono wyniki pacjentek w zależności od stężenia HER2 w osoczu (podwyższone oznacza HER2+, normalne HER2-). Analiza ta możliwa była dla 283 pacjentek z grupy 453 pacjentek stosujących LTR oraz 279 pacjentek z grupy 454 pacjentek stosujących TMX.

**Tabela 7.**  
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – historia wcześniejszego leczenia

Wcześniejsze leczenie	MONALEESA-2	PO25
	RBC + LTR vs LTR	LTR vs TMX
<b>Leczenie systemowe zaawansowanej choroby</b>		
CTH	0% vs 0%	9% vs 11%
HTH	0% vs 0%	0% vs 0%
<b>Leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe</b>		
CTH	44% vs 43%	21% vs 23% <sup>a</sup>
HTH	52% vs 51%	19% vs 18% <sup>a</sup>
Rodzaj zastosowanej HTH	ANS	14% vs 13%
	EXE	6% vs 7%
	Goserelina	2% vs 1%
	LTR	10% vs 7%
	TMX	42% vs 43%
	Inna	1% vs 1%

a) Podano informację o odsetku pacjentek leczonych adjuwantowo, brak informacji o leczeniu neoadjuwantowym.

## Dawkowanie

W obu badaniach leki stosowane były do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania terapii. Lek w grupie referencyjnej (LTR) stosowany był w jednakowej dawce w obu badaniach (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
**Dawki w schematach terapeutycznych zastosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego**

Badanie	RBC	LTR	TMX
MONALEESA-2	600 mg/dzień p.o. przez 3 tygodnie, następnie 1 tydzień przerwy (28-dniowy cykl), leczenie do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu pacjenta lub przerwania terapii z innych powodów	2,5 mg/dzień p.o. przez 28 dni, leczenie do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu pacjenta lub przerwania terapii z innych powodów	x
PO25	x	2,5 mg/dzień p.o. podawane do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania leczenia + PLC odpowiadające TMX	20 mg/dzień p.o. podawane do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania leczenia + PLC odpowiadające LTR

## Punkty końcowe

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania MONALEESA-2 było przeżycie wolne od progresji (PFS), które definiowano jako czas do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W badaniu PO25 pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do progresji choroby (TTP), który obejmuje jedynie czas do progresji choroby, a nie obejmuje zgonów.

Pomiędzy badaniami występowała różnica odnośnie do kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie. W badaniu MONALEESA-2 stosowano kryteria RECIST, podczas gdy w badaniu PO25 starsze, opracowane w latach 70-tych kryteria IUAC (Tabela 9), różniące się definicjami oceny stanu zmian nowotworowych:

- Zgodnie z kryteriami RECIST całkowita odpowiedź na leczenie (CR) występuje wtedy, gdy u pacjenta następuje zanik wszystkich zmian nowotworowych, redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych, a wyniki te zostaną potwierdzone po 4 tyg. od zaobserwowania CR.
- Z kolei wg kryteriów IUAC o CR można mówić, gdy nastąpi zanik wszystkich cech choroby, natomiast kryteria te nie określają szczegółowo ile powinna wynosić redukcja przekroju węzłów chłonnych, jak również nie wymagane jest potwierdzenie wyników CR po określonym czasie od oceny.
- Zgodnie z kryteriami RECIST, PR potwierdzona jest wtedy, gdy występuje co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, a wyniki te muszą zostać potwierdzone po 4 tyg. od zaobserwowania PR.

- Z kolei zgodnie z kryteriami IUAC o PR mowa, gdy występuje co najmniej 50% zmniejszenie zmian mierzalnych i obiektywna poprawa w ocenianych, ale niemierzalnych zmianach nowotworowych, brak nowych zmian; nie jest konieczna regresja każdej zmiany nowotworowej, ale żadna ze zmian nie może ulegać progresji.

**Tabela 9.**  
Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	PFS	TTP	OS	Odpowiedź na leczenie	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie
MONALEESA 2	TAK	NIE	TAK	TAK	RECIST 1.1
PO25	NIE	TAK	TAK	TAK	IUAC

### Wyniki w grupie referencyjnej

Wyniki skuteczności w grupie referencyjnej LTR są spójne w odniesieniu do obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ok. 30% pacjentek w obu badaniach w dwóch różnych punktach odcięcia danych), a także przeżycia całkowitego (mediana 33 mies. w badaniu MONALEESA-2 oraz 31–42 mies. w badaniu PO25 w zależności od uwzględniania/braku *cross-over*).

W badaniu MONALEESA-2 mediana PFS dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynosiła 16 mies., natomiast w badaniu PO25 mediana TTP była znacznie krótsza (9,4 mies.). Przyczyną powyższych różnic mogą być rozbieżności związane z:

- definicjami punktów końcowych (PFS vs TTP),
- kryteriami oceny progresji choroby (RECIST vs IUAC),
- obecnością pacjentek z nieznanym statusem hormonowrażliwości oraz pacjentek bez ekspresji HER2- w badaniu PO25 (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
Ocena homogeniczności wyników skuteczności uzyskanych w grupach referencyjnych (LTR) w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Okres obserwacji, mediana	Wskaźnik		OS		ORR	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	n/N (%)
MONALEESA-2	15,3 mies.	334	PFS = 14,7 mies. [13,0; 16,5]	334	bd	334	92/334 (28%)
	26,4 mies.		PFS = 16,0 mies. [13,4; 18,2]		33 mies. [33; NR]		96/334 (29%)
PO25	18 mies.	454	TTP = 9,4 mies. [bd]	458	bd	453	137/453 (30%)
	32 mies.		TTP = 9,4 mies. [bd]		34 mies. [bd]		145/453 (32%)

## Podsumowanie

Zaobserwowano heterogenność pomiędzy badaniami MONALEESA-2 oraz PO25 w zakresie metodyki badań, charakterystyki populacji oraz sposobu oceny punktów końcowych. Tym niemniej wyniki uzyskane w grupach referencyjnych w odniesieniu do ORR oraz OS były zbliżone, natomiast różnice obserwowano w zakresie mediany PFS/TTP. Pomimo powyższych ograniczeń zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Büchera mając na uwadze, że obie prace stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego schematu RBC + IA względem TMX.

Należy jednak pamiętać, że przeprowadzone porównanie pośrednie z dostosowaniem cechuje się ograniczoną wiarygodnością. W związku z tym wnioskowanie powinno głównie opierać się o porównanie bezpośrednie o wysokiej wiarygodności dla RBC + LTR vs LTR, co ponadto ze względu na stwierdzoną znaczną przewagę LTR nad TMX w badaniu PO25 (Aneks E.2) jest podejściem o charakterze konserwatywnym.

## 4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### 4.1. Rybocyklib + letrozol vs letrozol

#### 4.1.1. Progresja choroby

Stosowanie RBC + LTR w porównaniu z LTR przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (Tabela 11, Tabela 12). Wyniki takie odnotowano zarówno na podstawie pierwszej analizy pośredniej po 15,3 mies. okresu obserwacji, jak i w drugiej analizie pośredniej po 26,4 mies. okresu obserwacji. Spójne wyniki, wskazujące na przewagę terapii RBC + LTR nad LTR, uzyskano zarówno w ocenie badacza, jak i przez niezależną komisję.

Tabela 11.  
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania RBC + LTR vs LTR

Okres obserwacji: mediana	RBC + LTR		LTR		RBC + LTR vs LTR	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Ocena badacza</b>						
15,3 mies.	334	NR [19,3; NR]	334	14,7 mies. [13,0; 16,5]	<b>0,556 [0,429; 0,72]</b>	3,29 x 10 <sup>-6</sup>
20,1 mies.	334	22,4 mies. [20,8; NE]	334	15,3 mies. [13,4; 16,7]	<b>0,559 [0,443; 0,706]</b>	3,73 x 10 <sup>-7</sup>
26,4 mies.	334	25,3 mies. [23,0; 30,3]	334	16,0 mies. [13,4; 18,2]	<b>0,568 [0,457; 0,704]</b>	9,63 x 10 <sup>-8</sup>
<b>Ocena niezależnej komisji</b>						
15,3 mies.	334	22,9 [NE; NE]	334	NE [NE; NE]	<b>0,592 [0,412; 0,852]</b>	0,002
26,4 mies.	334	bd	334	bd	<b>0,564 [0,415; 0,767]</b>	1,07 x 10 <sup>-4</sup>

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 12.  
Odsetki pacjentek z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania RBC + LTR vs LTR

Czas od randomizacji	RBC + LTR	LTR	RR [95%CI]	NNT [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
12 mies.	243/334 (73%)	203/334 (61%)	<b>1,20 [1,07; 1,33]</b>	<b>9 [6; 21]</b>
18 mies.	210/334 (63%)	141/334 (42%)	<b>1,49 [1,28; 1,73]</b>	<b>5 [4; 8]</b>
24 mies.	183/334 (55%)	120/334 (36%)	<b>1,53 [1,28; 1,81]</b>	<b>6 [4; 9]</b>

#### 4.1.2. Przeżycie całkowite

Przeprowadzona analiza wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do przeżycia całkowitego, jednakże należy zauważyć, że w grupie RBC + LTR nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, podczas gdy w grupie kontrolnej mediana została osiągnięta i wyniosła 33 mies. (Tabela 13, Tabela 14).

**Tabela 13.**  
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + LTR vs LTR

Okres obserwacji: mediana	RBC + LTR		LTR		RBC + LTR vs LTR	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
15,3 mies.	334	NE [NE; NE]	334	NE [NE; NE]	1,128 [0,619; 2,055]	0,653
26,4 mies.	334	NR [NR; NR]	334	33,0 mies. [33,0; NR]	0,746 [0,517; 1,078]	0,059

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

**Tabela 14.**  
Odsetki pacjentek z przeżyciem całkowitym dla porównania RBC + LTR vs LTR w populacji ITT

Czas od randomizacji	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95% CI]
24 mies.	290/334 (87%)	283/334 (85%)	1,02 [0,96; 1,09]	0,02 [-0,03; 0,07]

#### 4.1.3. Odpowiedź na leczenie

Odsetek chorych z częściową, a także ogólną odpowiedzią na leczenie oraz odsetek pacjentek uzyskujących korzyść kliniczną w grupie RBC + LTR był większy niż w ramieniu LTR zarówno w pierwszej, jak i drugiej analizie pośredniej, a różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie. Wykazano także, że w grupie RBC + LTR w porównaniu z ramieniem LTR odnotowano istotnie statystycznie mniej przypadków progresji choroby (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + LTR vs LTR dla populacji ITT

Punkt końcowy	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>Okres obserwacji: mediana 15,3 mies.</b>				
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	136/334 (41%)	92/334 (28%)	<b>1,48 [1,19; 1,84]</b>	<b>NNT = 8 [5; 17]</b>
Korzyść kliniczna <sup>a</sup>	266/334 (80%)	243/334 (73%)	<b>1,09 [1,01; 1,19]</b>	<b>NNT = 15 [8; 224]</b>
Całkowita odpowiedź (CR)	9/334 (3%)	7/334 (2%)	1,29 [0,48; 3,41]	0,01 [-0,02; 0,03]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	127/334 (38%)	85/334 (25%)	<b>1,49 [1,19; 1,88]</b>	<b>NNT = 8 [6; 18]</b>
Stabilna choroba <sup>b</sup>	95/334 (28%)	111/334 (33%)	0,86 [0,68; 1,08]	-0,05 [-0,12; 0,02]
Progresja choroby	19/334 (6%)	40/334 (12%)	<b>0,48 [0,28; 0,80]</b>	<b>NNT = 16 [10; 50]</b>
Niekompletna odpowiedź/brak progresji choroby <sup>c</sup>	66/334 (20%)	75/334 (22%)	0,88 [0,66; 1,18]	-0,03 [-0,09; 0,03]
Nieznaną odpowiedź	18/334 (5%)	16/334 (5%)	1,13 [0,58; 2,17]	0,01 [-0,03; 0,04]
<b>Okres obserwacji: mediana 26,4 mies.</b>				
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	142/334 (43%)	96/334 (29%)	<b>1,48 [1,20; 1,82]</b>	<b>NNT = 8 [5; 16]</b>
Korzyść kliniczna <sup>a</sup>	267/334 (80%)	244/334 (73%)	<b>1,09 [1,01; 1,19]</b>	<b>NNT = 15 [8; 210]</b>

Punkt końcowy	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	13/334 (4%)	8/334 (2%)	1,63 [0,68; 3,87]	0,01 [-0,01; 0,04]
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</b>	129/334 (39%)	88/334 (26%)	<b>1,47 [1,17; 1,83]</b>	<b>NNT = 9 [6; 20]</b>
<b>Stabilna choroba<sup>b</sup></b>	90/334 (27%)	107/334 (32%)	0,84 [0,66; 1,06]	-0,05 [-0,12; 0,02]
<b>Progresja choroby</b>	20/334 (6%)	40/334 (12%)	<b>0,50 [0,30; 0,84]</b>	<b>NNT = 17 [10; 60]</b>
<b>Niekompletna odpowiedź/brak progresji choroby<sup>c</sup></b>	66/334 (20%)	75/334 (22%)	0,88 [0,66; 1,18]	-0,03 [-0,09; 0,03]
<b>Nieznana odpowiedź</b>	16/334 (5%)	16/334 (5%)	1,00 [0,51; 1,97]	0,00 [-0,03; 0,03]

a) Definiowano jako całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, stabilną chorobę trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak zarówno całkowitej odpowiedzi, jak i progresji choroby trwających co najmniej 24 tyg.

b) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

c) Brak zarówno całkowitej odpowiedzi, jak i progresji choroby trwających co najmniej 24 tyg. (ang. *neither complete response nor progressive disease*)

#### 4.1.4. Zaprzeszanie terapii

Odsetek pacjentek zaprzestających leczenie niezależnie od przyczyny w grupie RBC + LTR był istotnie statystycznie niższy niż w ramieniu LTR. W grupie RBC + LTR niższe niż w ramieniu kontrolnym było ryzyko zaprzestania terapii z powodu progresji choroby, natomiast wyższe było ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (Tabela 16).

Tabela 16.  
Zaprzeszanie terapii dla porównania RBC + LTR vs LTR

Przyczyna zaprzestania terapii	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
<b>Okres obserwacji: mediana 15,3 mies.</b>				
<b>Ogółem</b>	139/334 (42%)	180/330 (55%)	<b>0,76 [0,65; 0,90]</b>	<b>NNT = 8 [5; 19]</b>
<b>Progresja choroby</b>	87/334 (26%)	146/330 (44%)	<b>0,59 [0,47; 0,73]</b>	<b>NNT = 6 [4; 10]</b>
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	25/334 (7%)	7/330 (2%)	<b>3,53 [1,55; 8,05]</b>	<b>NNH = 18 [11; 46]</b>
<b>Zgon</b>	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]
<b>Decyzja lekarza</b>	10/334 (3%)	13/330 (4%)	0,76 [0,34; 1,71]	-0,01 [-0,04; 0,02]
<b>Decyzja pacjenta</b>	12/334 (4%)	13/330 (4%)	0,91 [0,42; 1,97]	-0,003 [-0,03; 0,03]
<b>Naruszenie protokołu badania</b>	3/334 (1%)	1/330 (<1%)	2,96 [0,31; 28,35]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Okres obserwacji: mediana 26,4 mies.</b>				
<b>Ogółem</b>	203/334 (61%)	246/330 (75%)	<b>0,82 [0,73; 0,91]</b>	<b>NNT = 8 [5; 15]</b>
<b>Progresja choroby</b>	133/334 (40%)	203/330 (62%)	<b>0,65 [0,55; 0,76]</b>	<b>NNT = 5 [4; 8]</b>
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	27/334 (8%)	8/330 (2%)	<b>3,33 [1,54; 7,23]</b>	<b>NNH = 17 [11; 43]</b>
<b>Zgon</b>	4/334 (1%)	1/330 (<1%)	3,95 [0,44; 35,17]	0,01 [-0,004; 0,02]
<b>Decyzja lekarza</b>	16/334 (5%)	16/330 (5%)	0,99 [0,50; 1,94]	-0,001 [-0,03; 0,03]
<b>Decyzja pacjenta/opiekuna</b>	20/334 (6%)	17/330 (5%)	1,16 [0,62; 2,18]	0,01 [-0,03; 0,04]



Przyczyna zaprzestania terapii	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNNT/NNH [95% CI]
<b>Naruszenie protokołu badania</b>	3/334 (1%)	1/330 (<1%)	2,96 [0,31; 28,35]	0,01 [-0,01; 0,02]

#### 4.1.5. Zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem. Dodanie RBC do terapii LTR wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- AE 3. oraz 4. stopnia,
- AE uznanych za prawdopodobnie związane z leczeniem (w tym także 3. oraz 4. stopnia),
- AE prowadzących do zaprzestania terapii (w tym także 3. oraz 4. stopnia),
- AE prowadzących do zaprzestania terapii uznanych za prawdopodobnie związane z leczeniem (w tym także 3. oraz 4. stopnia),
- AE prowadzących do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku (w tym także 3. oraz 4. stopnia),
- SAE ogółem,
- SAE 4. stopnia,
- SAE uznanych za związane z leczeniem (Tabela 17).

U pacjentek leczonych RBC + LTR w porównaniu z LTR ryzyko wystąpienia AE było istotnie statystycznie wyższe odnośnie do:

- AE hematologicznych (tj. neutropenii – w tym także 3. i 4. stopnia, anemii oraz zmniejszenia liczby neutrofilii – w tym także 3. stopnia),
- AE związanych z układem pokarmowym (tj. nudności, biegunki oraz wymiotów – w tym także 3. stopnia),
- łysienia,
- zmęczenia,
- bólu pleców 3. stopnia (Aneks, Tabela 53).

Najczęściej występującymi AE specjalnego zainteresowania w ramieniu RBC + LTR były neutropenia, anemia, zakażenia oraz nudności/wymioty (Tabela 18).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami odnośnie do występowania poszczególnych SAE niezależnie od stopnia, a także SAE 3. oraz 4. stopnia. Wyjątkiem jest niejednoznaczny wynik dla bólu brzucha (SAE raportowany niezależnie od stopnia), dla którego analizy wskazały na wynik RR nieistotny statystycznie, ale NNH = 66 [34; 1363] (Aneks, Tabela 54).

Tabela 17.  
Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania RBC + LTR vs LTR

Punkt końcowy	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Okres obserwacji: mediana 15,3 mies.</b>				
AE ogółem	329/334 (99%)	320/330 (97%)	1,02 [0,99; 1,04]	0,02 [-0,01; 0,04]
AE 3. stopnia	221/334 (66%)	105/330 (32%)	<b>2,08 [1,74; 2,48]</b>	<b>NNH = 2 [2; 3]</b>
AE 4. stopnia	50/334 (15%)	3/330 (1%)	<b>16,47 [5,19; 52,27]</b>	<b>NNH = 7 [5; 9]</b>
AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem*	319/334 (96%)	249/330 (75%)	<b>1,27 [1,19; 1,35]</b>	<b>NNH = 4 [3; 6]</b>
AE 3. stopnia uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem*	199/334 (60%)	27/330 (8%)	<b>7,28 [5,02; 10,56]</b>	<b>NNH = 1 [1; 2]</b>
AE 4. stopnia uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem*	43/334 (13%)	1/330 (<1%)	<b>42,49 [5,88; 306,72]</b>	<b>NNH = 7 [6; 11]</b>
AE prowadzące do zaprzestania terapii <sup>a</sup> *	50/334 (15%)	10/330 (3%)	<b>4,94 [2,55; 9,57]</b>	<b>NNH = 8 [6; 13]</b>
AE 3. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii <sup>a</sup> *	27/334 (8%)	6/330 (2%)	<b>4,45 [1,86; 10,63]</b>	<b>NNH = 15 [10; 33]</b>
AE 4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii <sup>a</sup> *	11/334 (3%)	0/330 (0%)	<b>22,73 [1,34; 384,07]</b>	<b>NNH = 30 [18; 76]</b>
AE prowadzące do zaprzestania terapii <sup>a</sup> uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem*	44/334 (13%)	5/330 (2%)	<b>8,69 [3,49; 21,65]</b>	<b>NNH = 8 [6; 12]</b>
AE 3. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii <sup>a</sup> uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem*	21/334 (6%)	1/330 (<1%)	<b>20,75 [2,81; 153,36]</b>	<b>NNH = 16 [11; 30]</b>
AE 4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii <sup>a</sup> uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem*	11/334 (3%)	0/330 (0%)	<b>22,73 [1,34; 384,07]</b>	<b>NNH = 30 [18; 76]</b>
AE prowadzące do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku*	244/334 (73%)	52/330 (16%)	<b>4,64 [3,58; 6,00]</b>	<b>NNH = 1 [1; 1]</b>
AE 3. stopnia prowadzące do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku*	182/334 (54%)	20/330 (6%)	<b>8,99 [5,81; 13,90]</b>	<b>NNH = 2 [1; 2]</b>
AE 4. stopnia prowadzące do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku*	32/334 (10%)	0/330 (0%)	<b>64,22 [3,95; 1044,50]</b>	<b>NNH = 10 [7; 15]</b>
SAE ogółem	71/334 (21%)	39/330 (12%)	<b>1,80 [1,26; 2,58]</b>	<b>NNH = 10 [6; 26]</b>
SAE 3. stopnia*	42/334 (13%)	27/330 (8%)	1,40 [0,88; 2,21]	0,04 [-0,01; 0,08]
SAE 4. stopnia*	16/334 (5%)	2/330 (1%)	<b>7,90 [1,83; 34,11]</b>	<b>NNH = 23 [15; 57]</b>
SAE uznane za związane z leczeniem	25/334 (7%)	5/330 (2%)	<b>4,94 [1,91; 12,75]</b>	<b>NNH = 16 [11; 35]</b>
Zgon w trakcie leczenia	3/334 (1%) <sup>b</sup>	1/330 (<1%) <sup>c</sup>	3,00 [0,31; 28,69]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zgon w trakcie leczenia oraz >30 dni po zakończeniu terapii*	23/334 (7%)	19/330 (6%)	1,20 [0,66; 2,15]	0,01 [-0,03; 0,05]
<b>Okres obserwacji: mediana 26,4 mies.</b>				
AE ogółem	331/334 (99%)	322/330 (98%)	1,02 [0,996; 1,04]	0,02 [-0,004; 0,03]
AE ogółem 3. stopnia	232/334 (69%)	117/330 (35%)	<b>1,96 [1,67; 2,30]</b>	<b>NNH = 2 [2; 3]</b>

Punkt końcowy	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>AE ogółem 4. stopnia</b>	56/334 (17%)	6/330 (2%)	<b>9,22 [4,03; 21,11]</b>	<b>NNH = 6 [5; 9]</b>
<b>SAE uznane za związane z leczeniem</b>	bd	bd	ND	ND
<b>Zgon</b>	7/334 <sup>d</sup> (2%)	3/330 <sup>e</sup> (1%)	2,31 [0,60; 8,84]	0,01 [-0,01; 0,03]

\* Dane pochodzące z raportu EMA oceniającego lek Kisqali.

a) Definiowane jako zaprzestanie terapii RBC/PLC lub RBC, PLC i LTR.

b) Zgon spowodowany progresją choroby (1 pacjent); nagły przypadek zgonu uznany za związany ze stosowanym leczeniem na skutek hipokaliemii 3. stopnia oraz wydłużenia odstępu QTcF 2. stopnia (1 pacjent); zgon z nieznanego przyczyną uznany za niezwiązany ze stosowanym leczeniem (1 pacjent).

c) Zgon spowodowany progresją choroby.

d) Zgon spowodowany progresją choroby (2 pacjentki); ostra niewydolność oddechowa (2 pacjentki); zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (1 pacjent); nagły przypadek zgonu (1 pacjent); zgon z nieznanego przyczyną (1 pacjentka).

e) Zgon spowodowany progresją choroby (2 pacjentki); krwaki podtwardówkowy (1 pacjentka).

**Tabela 18.**  
**Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla ramienia RBC + LTR**

Punkt końcowy	Okres leczenia ≤12 mies. N = 211		Okres leczenia >12 mies.– ≤18 mies. N = 211		Okres leczenia >18 mies. N = 137	
	Ogółem	3–4. stopnia	Ogółem	3–4. stopnia	Ogółem	3–4. stopnia
<b>Hematologiczne zdarzenia niepożądane</b>						
<b>Neutropenia<sup>a</sup></b>	162/211 (77%)	127/211 (60%)	86/211 (41%)	49/211 (23%)	45/137 (33%)	23/137 (17%)
<b>Anemia<sup>b</sup></b>	42/211 (20%)	2/211 (1%)	12/211 (6%)	1/211 (<1%)	5/137 (4%)	0/137 (0%)
<b>Leukopenia<sup>c</sup></b>	34/211 (16%)	16/211 (8%)	10/211 (5%)	2/211 (1%)	4/137 (3%)	0/137 (0%)
<b>Trombocytopenia</b>	17/211 (8%)	1/211 (<1%)	2/211 (1%)	0/211 (0%)	2/137 (1%)	0/137 (0%)
<b>Niehematologiczne zdarzenia niepożądane</b>						
<b>Zakażenia</b>	121/211 (57%)	9/211 (4%)	59/211 (28%)	7/211 (3%)	24/137 (18%)	1/137 (1%)
<b>Nudności/Wymioty</b>	117/211 (55%)	7/211 (3%)	26/211 (12%)	2/211 (1%)	4/137 (3%)	0/137 (0%)
<b>Biegunka</b>	69/211 (33%)	2/211 (1%)	18/211 (9%)	2/211 (1%)	8/137 (6%)	0/137 (0%)
<b>Zdarzenia związane z wątrobą i woreczkiem żółciowym</b>	45/211 (21%)	16/211 (8%)	10/211 (5%)	3/211 (1%)	5/137 (4%)	1/137 (1%)
<b>Zaburzenia czynności nerek</b>	21/211 (10%)	2/211 (1%)	7/211 (3%)	1/211 (<1%)	3/137 (2%)	0/137 (0%)
<b>Wydłużenie odcinka QTcF</b>	9/211 (4%)	1/211 (<1%)	4/211 (2%)	2/211 (1%)	0/137 (0%)	0/137 (0%)
<b>Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe</b>	6/211 (3%)	2/211 (1%)	1/211 (<1%)	0/211 (0%)	1/137 (1%)	1/137 (1%)
<b>Zdarzenia związane z rozrodnością</b>	2/211 (1%)	0/211 (0%)	0/211 (0%)	0/211 (0%)	0/137 (0%)	0/137 (0%)

Punkt odciążenia danych: 22 czerwca 2016 roku, brak informacji o medianie okresu obserwacji; QTcF – odstęp QT skorygowany według wzoru Fridericia

a) Włączając neutropenię, zmniejszony poziom neutrofilii oraz granulocytopenię.

b) Włączając anemię oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

c) Włączając leukopenię oraz zmniejszenie liczby białych krwinek.

#### 4.1.6. Jakość życia

##### EORTC QLQ-C30

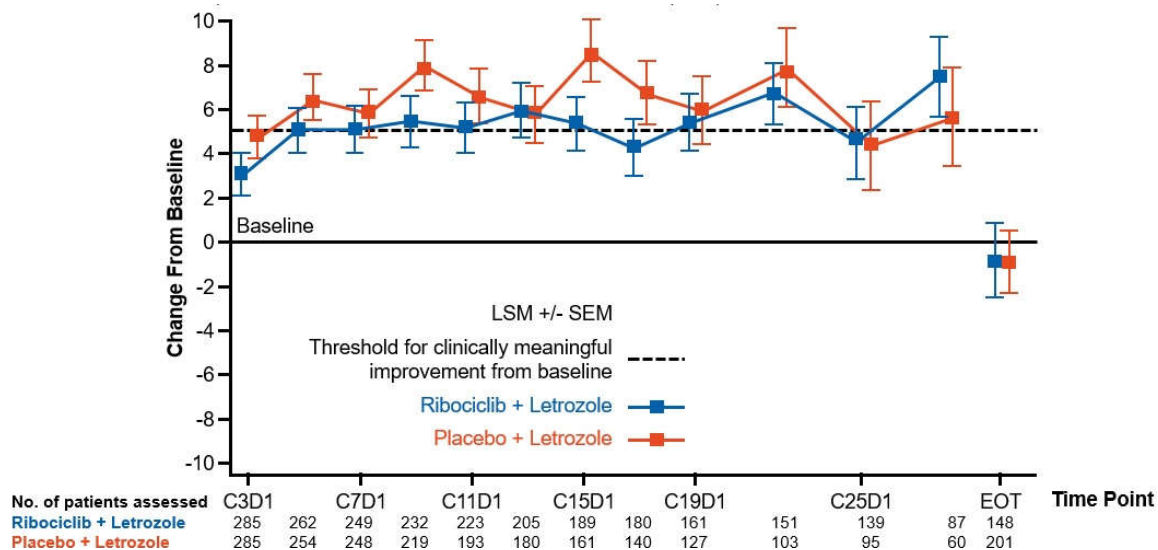
W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie ani klinicznie różnic pomiędzy RBC + LTR i LTR odnośnie do ogólnej oceny jakości życia (Wykres 1, , Tabela 19, Tabela 20, Aneks Tabela 55). Także czas do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10% był zbliżony w obu grupach (Wykres 2). Różnica pomiędzy badanymi grupami odnośnie do oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności i wymiotów oraz zmęczenia (skala objawowa) także nie była istotna statystycznie ani klinicznie (Tabela 21, Tabela 22). Schemat leczenia RBC + LTR istotnie klinicznie (zmiana w stosunku do wartości początkowej o >5 pkt) przyczyniał się do zmniejszenia odczuwania bólu przez pacjentki do 15. cyklu trwania terapii (Wykres 3, Aneks, Tabela 56).

##### Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23

W żadnym z analizowanych aspektów (tj. obawy przed dalszym pogorszeniem zdrowia, efekty uboczne terapii, martwienie się z powodu utraty włosów) nie wykazano istotnych klinicznie różnic pomiędzy grupami (Wykres 3, Aneks Tabela 23).

##### Wykres 1.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania RBC + LTR vs LTR



Punkt odjęcia danych: 4 stycznia 2017 roku. Na wykresie przedstawiono oszacowane średnie zmiany w odniesieniu do wartości początkowej (*baseline*) skali ogólnej jakości życia. Pozytywne (dodatnie) zmiany w stosunku do wartości początkowej świadczą o poprawie w skali ogólnej jakości życia. Zmiana wynosząca >5 pkt uznawana za klinicznie istotną. Do analizy włączono jedynie pacjentki z dostępnymi pomiarami początkowymi *baseline* jakości życia i co najmniej jednym pomiarem po *baseline*. Powyższą analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu liniowego.

Tabela 19.

Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania RBC + LTR vs LTR

Zmiana względem wartości początkowej	Parametr	RBC + LTR N = 334	LTR N = 334	RBC + LTR vs LTR, MD [95%CI]**
Od cyklu 3, dzień 1 do cyklu 27, dzień 1	Liczba obserwacji*	2276	2005	
	Średnia (SD)	4,6 (21,4)	6,7 (20,1)	-2,10 [-5,25; 1,05]
	Mediana (zakres)	0 (-0,83–100)	0 (-67–67)	
Zakończenie leczenia	Liczba obserwacji*	148	201	
	Średnia (SD)	-0,5 (22,6)	-1,2 (24,5)	0,70 [-2,87; 4,27]
	Mediana (zakres)	0 (-58–67)	0 (-100–50)	

Punkt odcięcia danych: 4 stycznia 2017 roku. Analiza obejmuje tylko ocenę do 1. dnia 27-go cyklu, gdy w każdej z grup pozostawało co najmniej 50 pacjentek. Zmiana wynosząca 5–10 pkt uznawana za klinicznie istotną.

\*Pacjentka mogła być poddana więcej niż jednej obserwacji. \*\* Obliczenia własne.

Tabela 20.

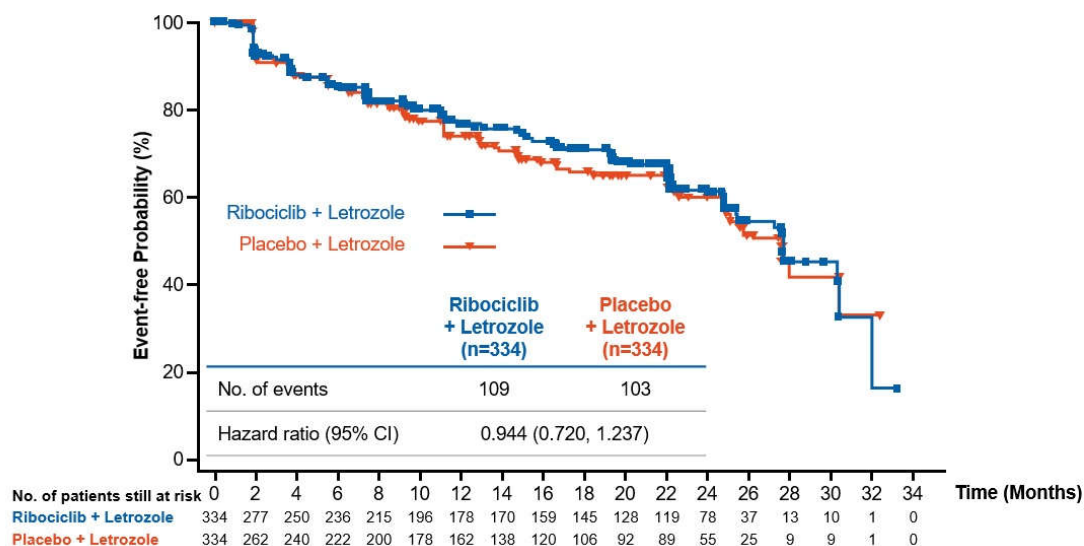
Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia dla porównania RBC + LTR vs LTR – ocena bezpośrednio przed zakończeniem leczenia i po zakończeniu leczenia

Parametr	RBC + LTR N = 135	LTR N = 174	RBC + LTR vs LTR MD [95%CI]*
<b>Wizyta na krótko przed zakończeniem leczenia (A)</b>			
Średnia (SD)	2,3 (21,4)	3,3 (20,8)	
Mediana (zakres)	0 (-58–50)	0 (-67–50)	-1,00 [-5,75; 3,75]
<b>Zakończenie leczenia (B)</b>			
Średnia (SD)	-0,6 (22,4)	-1,5 (24,9)	
Mediana (zakres)	0 (-58–50)	0 (-100–50)	0,90 [-4,39; 6,19]
<b>Różnica (A-B)</b>			
Średnia [95% CI]	2,9 [-0,1; 5,9]	<b>4,7 [1,9; 7,6]</b>	
Wartość p	0,059	0,001	-1,80 [-5,94; 2,34]

Zmiana wynosząca 5–10 pkt uznawana za klinicznie istotną. \* Obliczenia własne.

Wykres 2.

Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia mierzonego przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 o co najmniej 10% od wartości początkowej (*baseline*) dla porównania RBC + LTR vs LTR



Punkt odcięcia danych: 4 stycznia 2017 roku.

Tabela 21.

Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (skala objawowa – nudności i wymioty) dla porównania RBC + LTR vs LTR

Zmiana względem wartości początkowej	RBC + LTR N = 334, Średnia (SD)	LTR N = 334, Średnia (SD)	RBC + LTR vs LTR, Średnia [95% CI]
Cykl 3, dzień 1, n = 569	2,9 (16,9)	-0,2 (16,3)	<b>3,1 [0,4; 5,9]</b>
Cykl 5, dzień 1, n = 519	1,9 (18,3)	-2,6 (17,6)	<b>4,5 [1,4; 7,6]</b>
Cykl 7, dzień 1, n = 499	0,1 (17,7)	-3,9 (17,7)	<b>4,1 [1,0; 7,2]</b>
Cykl 9, dzień 1, n = 451	-0,8 (15,9)	-2,7 (18,5)	1,9 [-1,3; 5,1]
Cykl 11, dzień 1, n = 418	1,0 (18,4)	-2,3 (19,5)	3,4 [-0,3; 7,0]
Cykl 13, dzień 1, n = 388	-1,1 (15,3)	-2,2 (21,0)	1,0 [-2,6; 4,7]
Cykl 15, dzień 1, n = 352	0,3 (16,4)	-3,3 (16,1)	<b>3,5 [0,1; 7,0]</b>
Cykl 17, dzień 1, n = 321	0,5 (17,9)	-1,8 (15,3)	2,2 [-1,5; 6,0]
Cykl 19, dzień 1, n = 289	0 (16,1)	-2,9 (12,3)	2,9 [-0,5; 6,3]
Cykl 22, dzień 1, n = 251	-0,3 (16,7)	-3,1 (14,7)	2,7 [-1,3; 6,8]
Cykl 25, dzień 1, n = 235	0,5 (16,9)	-0,7 (14,5)	1,2 [-3,0; 5,3]
Cykl 28, dzień 1, n = 146	0,4 (17,6)	-0,8 (14,7)	1,2 [-4,3; 6,7]
Zakończenie leczenia, n = 350	4,4 (19,4)	0,4 (21,5)	4,0 [-0,4; 8,4]

Punkt odcięcia danych: 4 stycznia 2017 roku. Do analizy włączono jedynie pacjentki z dostępnymi pomiarami jakości życia *baseline* i bez braków danych w ocenie po okresie *baseline*. Analiza obejmuje tylko ocenę punktów czasowych, dla których dostępne były dane dla co najmniej 50 pacjentek w każdej z grup. Zmiana wynosząca 5–10 pkt uznawana za klinicznie istotną.

Tabela 22.

Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (skala objawowa – zmęczenie) dla porównania RBC + LTR vs LTR

Zmiana względem wartości początkowej	RBC + LTR N = 334, Średnia (SD)	LTR N = 334, Średnia (SD)	RBC + LTR vs LTR, Średnia [95% CI]
Cykl 3, dzień 1, n = 572	2,0 (20,5)	-0,2 (20,8)	2,2 [-1,2; 5,6]
Cykl 5, dzień 1, n = 524	-1,1 (20,0)	-3,1 (20,8)	2,1 [-1,4; 5,6]
Cykl 7, dzień 1, n = 501	-0,9 (19,9)	-3,4 (21,3)	2,6 [-1,0; 6,2]
Cykl 9, dzień 1, n = 453	-0,2 (20,8)	-2,8 (21,9)	2,6 [-1,4; 6,5]
Cykl 11, dzień 1, n = 422	0,5 (21,9)	-2,2 (22,3)	2,7 [-1,5; 6,9]
Cykl 13, dzień 1, n = 390	-0,5 (21,6)	-3,2 (22,1)	2,7 [-1,7; 7,0]
Cykl 15, dzień 1, n = 353	0,2 (23,8)	-4,4 (22,1)	4,6 [-0,2; 9,5]
Cykl 17, dzień 1, n = 323	-1,3 (21,4)	-2,8 (22,4)	1,5 [-3,3; 6,3]
Cykl 19, dzień 1, n = 290	-0,4 (20,4)	-3,0 (21,5)	2,7 [-2,2; 7,5]
Cykl 22, dzień 1, n = 255	1,0 (23,7)	-4,6 (19,8)	5,6 [0,0; 11,2]
Cykl 25, dzień 1, n = 235	2,0 (23,6)	-0,7 (22,4)	2,7 [-3,4; 8,7]
Cykl 28, dzień 1, n = 147	2,8 (22,2)	-0,7 (20,8)	3,6 [-3,6; 10,7]
Zakończenie leczenia, n = 351	4,7 (23,4)	3,5 (26,4)	1,3 [-4,1; 6,6]

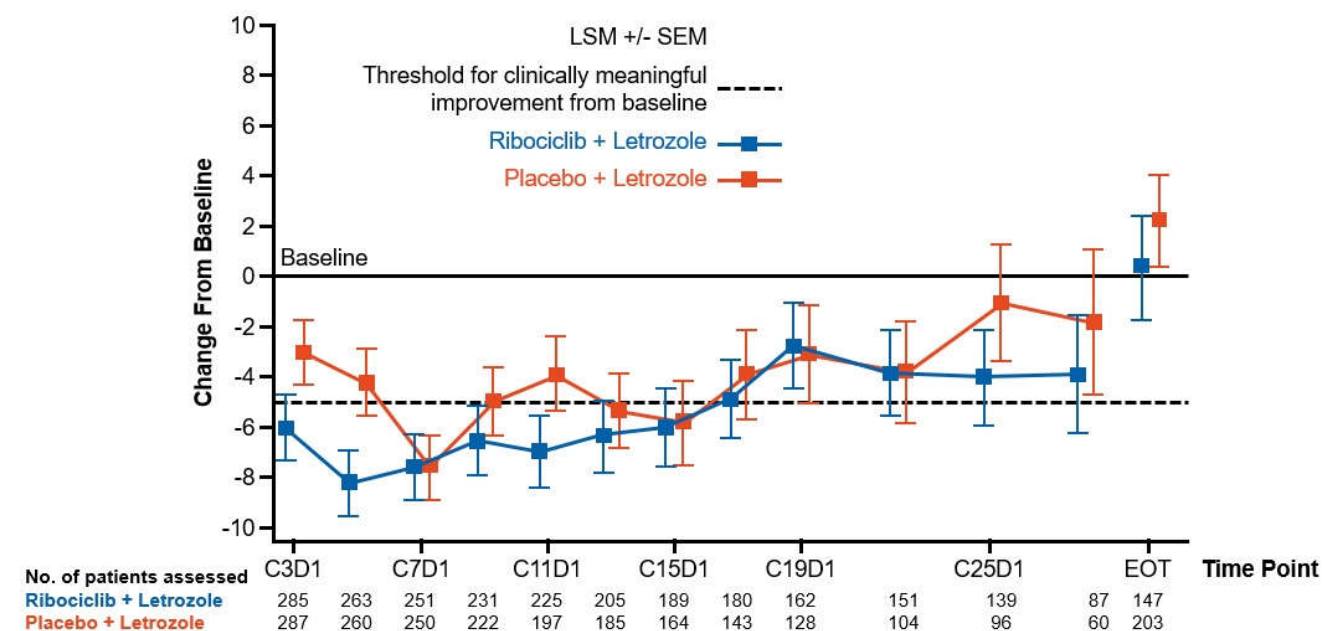
Punkt odcięcia danych: 4 stycznia 2017 roku. Do analizy włączono jedynie pacjentki z dostępnymi pomiarami jakości życia *baseline* i bez braków danych w ocenie po okresie *baseline*. Analiza obejmuje tylko ocenę punktów czasowych, dla których dostępne były dane dla co najmniej 50 pacjentek w każdej z grup. Zmiana wynosząca 5–10 pkt uznawana za klinicznie istotną.

Tabela 23.  
Średni wynik uzyskany w kwestionariuszu EORTC QLQ-BR23 dla porównania RBC + LTR vs LTR

Punkt pomiaru	Obawy przed dalszym pogorszeniem zdrowia		Efekty uboczne terapii		Martwienie się z powodu utraty włosów	
	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR	LTR
Wartość początkowa	41,2	42,2	14,6	15,2	15,4	19,2
Cykl 3, dzień 1	49,2	51,6	21,3	17,7	27,7	30,2
Cykl 5, dzień 1	54,0	55,4	20,8	17,8	34,1	29,6
Cykl 7, dzień 1	53,6	57,1	20,7	17,5	37,5	33,3
Cykl 9, dzień 1	56,2	59,7	21,2	17,2	39,5	35,6
Zakończenie leczenia	40,5	45,8	24,2	19,8	39,6	28,7
Skala	0 pkt = najgorszy wynik, 100 pkt = najlepszy wynik, zmiana wynosząca 5–10 pkt uznawana za klinicznie istotną		0 pkt = najlepszy wynik, 100 pkt = najgorszy wynik, zmiana wynosząca 5–10 pkt uznawana za klinicznie istotną			

Punkt odciążenia danych: 29 stycznia 2016 roku. Do analizy włączono jedynie pacjentki z dostępnymi pomiarami jakości życia *baseline* i bez braków danych w ocenie po okresie *baseline*. Analiza obejmuje tylko ocenę punktów czasowych, w których dostępne były dane dla co najmniej 50 pacjentek w każdej z grup.

Wykres 3.  
Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany w skali objawów bólu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania RBC + LTR vs LTR



Punkt odciążenia danych: 4 stycznia 2017 roku. Wyższy wynik o wartości ujemnej oznacza polepszenie jakości życia w badanym aspekcie. Profil czasowy przedstawia średnie szacunki zmian od wartości początkowej w przedziale od początkowej do danego cyklu leczenia. W analizie zastosowano model efektów liniowych. Zmiana wynosząca >5 pkt uznawana za klinicznie istotną. Do analizy włączono jedynie pacjentki z dostępnymi pomiarami początkowymi *baseline* jakości życia i co najmniej jednym pomiarem po *baseline*, które przeprowadzono przy użyciu modelu efektu liniowego z leczeniem, czynnikiem stratyfikacyjnym i punktem odniesienia w modelu.

## 4.2. Rybocyklib + letrozol vs tamoksyfen

### 4.2.1. Progresa choroby

W porównaniu pośrednim wykazano, że przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne statystycznie dłuższe wśród pacjentek leczonych RBC + LTR w porównaniu z grupą chorych stosujących TMX. Wyniki takie odnotowano zarówno w ocenie dokonanej przez badacza, jak i przez niezależną komisję (Tabela 24), a także z uwzględnieniem danych dla podgrup z badania PO25 zbliżonych do populacji docelowej (tj. podgrupa pacjentek z HR+ oraz podgrupa pacjentek z HER2- (Tabela 25)).

**Tabela 24.**  
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz czas do progresji choroby (TTP) dla porównania RBC + LTR vs TMX

Okres obserwacji: mediana		PFS, HR [95%CI]		TTP, HR [95%CI]		PFS/TTP, HR [95%CI]	
RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs LTR		TMX vs LTR		RBC + LTR vs TMX	
15,3 mies.	18 mies.	Badacz 0,556 [0,429; 0,72]		1,43 [1,22; 1,67] <sup>a</sup>		0,39 [0,29; 0,53]	
		Komisja 0,592 [0,412; 0,852]				0,41 [0,28; 0,61]	
20,1 mies.	18 mies.	Badacz 0,559 [0,443; 0,706]		1,43 [1,22; 1,67] <sup>a</sup>		0,39 [0,30; 0,52]	
26,4 mies.	32 mies.	Badacz 0,568 [0,457; 0,704]		1,39 [1,20; 1,61] <sup>b</sup>		0,41 [0,31; 0,53]	
		Komisja 0,564 [0,415; 0,767]				0,41 [0,29; 0,57]	

a) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,70 [0,60; 0,82], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

b) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,72 [0,62; 0,83], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

**Tabela 25.**  
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz czas do progresji choroby (TTP) dla porównania RBC + LTR vs TMX – analiza w podgrupach HR+ oraz HER2- (HER2/neu w normie) z badania PO25

Okres obserwacji: mediana		PFS, HR [95%CI]		TTP, HR [95%CI]		PFS/TTP, HR [95%CI]	
RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs LTR		TMX vs LTR		RBC + LTR vs TMX	
<b>HR+</b>							
15,3 mies.	18 mies.	Badacz 0,556 [0,429; 0,72]		1,43 [1,19; 1,72] <sup>a</sup>		0,39 [0,28; 0,53]	
		Komisja 0,592 [0,412; 0,852]				0,41 [0,28; 0,62]	
20,1 mies.	18 mies.	Badacz 0,559 [0,443; 0,706]		1,43 [1,19; 1,72] <sup>a</sup>		0,39 [0,29; 0,53]	
26,4 mies.	32 mies.	Badacz 0,568 [0,457; 0,704]		1,45 [1,20; 1,72] <sup>b</sup>		0,39 [0,30; 0,52]	
		Komisja 0,564 [0,415; 0,767]				0,39 [0,27; 0,56]	
<b>HER2/neu w normie</b>							
26,4 mies.	32 mies.	Badacz 0,568 [0,457; 0,704]		1,43 [1,14; 1,79] <sup>c</sup>		0,40 [0,29; 0,54]	
		Komisja 0,564 [0,415; 0,767]				0,39 [0,27; 0,58]	

a) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,70 [0,58; 0,84], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

b) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,69 [0,58; 0,83], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

c) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,70 [0,56; 0,88], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.



#### 4.2.2. Przeżycie całkowite

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy RBC + LTR i TMX odnośnie przeżycia całkowitego pacjentek (Tabela 28). Należy jednak zauważyć, że wraz z wydłużaniem okresu obserwacji w trwającym badaniu MONALEESA-2 obserwowano wzrost różnicy na korzyść RBC + LTR, co wpływa również na porównanie pośrednie, którego wyniki uzyskane po 26,4 mies. obserwacji nadal pozostają nieistotne statystycznie, ale wskazują na wyraźną tendencję na korzyść RBC + LTR.

**Tabela 26.**  
Przeżycie całkowite dla porównania RBC + LTR vs TMX

Okres obserwacji: mediana		OS, HR [95%CI]		
RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs TMX
15,3 mies.	bd	1,128 [0,619; 2,055]	1,04 [0,92; 1,19] <sup>a</sup>	1,08 [0,59; 2,00]
26,4 mies.		0,746 [0,517; 1,078]		0,72 [0,49; 1,06]

a) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji Riemsma 2010 wynosiła 0,96 [0,84; 1,09], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

**Tabela 27.**  
Mediany przeżycia całkowitego dla porównania RBC + LTR vs TMX

Okres obserwacji: mediana		OS, mediana [95% CI]	
RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR	TMX
26,4 mies.	32 mies.	NR [NR; NR]	30 mies. [bd] 20 mies. [16; 26] <sup>a</sup>

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Wynik wyłącznie dla podgrupy chorych, którzy w momencie progresji nie przeszli cross-over.

**Tabela 28.**  
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 24. miesiącu od randomizacji dla porównania RBC + LTR vs TMX

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR*	RBC + LTR vs TMX
Prawdopodobieństwo OS w 24. miesiącu	1,02 [0,96; 1,09]	0,92 [0,83; 1,02]	1,12 [0,99; 1,26]

\* Dotyczy wszystkich pacjentek przypisanych do danych grup w ramach randomizacji (bez uwzględnienia *cross-over*).

#### 4.2.3. Odpowiedź na leczenie

W porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie RBC + LTR w porównaniu z TMX wiąże się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania korzyści klinicznej, a także obiektywnej odpowiedzi na leczenie, w tym również całkowitej jak i częściowej (Tabela 29). Spójne wyniki uzyskano również w analizie dla podgrupy pacjentek HER2-ujemnej oraz HR+ (Tabela 30).

**Tabela 29.**  
Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + LTR vs TMX

Okres obserwacji: mediana		RR [95%CI]		
RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs TMX
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>				
15,3 mies.	18 mies.	1,48 [1,19; 1,84]	0,67 [0,53; 0,84]	2,21 [1,61; 3,03]
26,4 mies.	32 mies.	1,48 [1,20; 1,82]	0,65 [0,52; 0,82]	2,26 [1,67; 3,07]
<b>Korzyść kliniczna<sup>a</sup></b>				
15,3 mies.	18 mies.	1,09 [1,01; 1,19]	0,78 [0,67; 0,91]	1,40 [1,18; 1,67]
26,4 mies.	32 mies.	1,09 [1,01; 1,19]	0,76 [0,66; 0,88]	1,44 [1,21; 1,71]
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>				
15,3 mies.	18 mies.	1,29 [0,48; 3,41]	0,38 [0,20; 0,71]	3,37 [1,06; 10,74]
26,4 mies.	32 mies.	1,63 [0,68; 3,87]	0,36 [0,20; 0,63]	4,56 [1,61; 12,91]
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</b>				
15,3 mies.	18 mies.	1,49 [1,19; 1,88]	0,77 [0,59; 0,995]	1,95 [1,38; 2,77]
26,4 mies.	32 mies.	1,47 [1,17; 1,83]	0,77 [0,60; 1,01]	1,89 [1,34; 2,67]
<b>Stabilna choroba<sup>b</sup></b>				
15,3 mies.	18 mies.	0,86 [0,68; 1,08]	Bd	ND
26,4 mies.	32 mies.	0,84 [0,66; 1,06]	0,96 [0,72; 1,27]	0,88 [0,61; 1,26]

a) Definiowano jako całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, stabilną chorobę trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak zarówno całkowitej odpowiedzi, jak i progresji choroby trwających co najmniej 24 tyg.

b) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

**Tabela 30.**  
Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + LTR vs TMX – analiza w podgrupach HR+ oraz HER2- (HER2/neu w normie) z badania PO25

Punkt końcowy	Okres obserwacji: mediana		RR [95%CI]		
	RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs TMX
<b>HR+</b>					
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	15,3 mies.	18 mies.	1,48 [1,19; 1,84]	0,66 [0,50; 0,87]	2,24 [1,57; 3,19]
	26,4 mies.	32 mies.	1,48 [1,20; 1,82]	0,67 [0,51; 0,87]	2,22 [1,58; 3,12]
<b>HER2/neu w normie</b>					
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	26,4 mies.	32 mies.	1,48 [1,20; 1,82]	0,68 [0,51; 0,90]	2,19 [1,53; 3,13]
Korzyść kliniczna <sup>a</sup>	26,4 mies.	32 mies.	1,09 [1,01; 1,19]	0,79 [0,65; 0,96]	1,39 [1,12; 1,72]

a) Definiowano jako całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, stabilną chorobę trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak zarówno całkowitej odpowiedzi, jak i progresji choroby trwających co najmniej 24 tyg.

#### 4.2.4. Zaprzeszanie terapii

Stosowanie RBC + LTR wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny w porównaniu z TMX (Tabela 31).

Tabela 31.  
Zaprzeszanie terapii ogółem dla porównania RBC + LTR vs TMX

Okres obserwacji: mediana		Zaprzeszanie terapii ogółem, RR [95%CI]		
RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs TMX
15,3 mies.	18 mies.	<b>0,76 [0,65; 0,90]</b>	Bd	ND
26,4 mies.	32 mies.	<b>0,82 [0,73; 0,91]</b>	<b>1,06 [1,02; 1,11]</b>	<b>0,77 [0,69; 0,87]</b>

#### 4.2.5. Zdarzenia niepożądane

W porównaniu pośrednim nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy RBC + LTR i TMX odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem oraz szczegółowych AE, z wyjątkiem istotnie statystycznie zwiększonego ryzyka wystąpienia nudności wśród pacjentek stosujących RBC + LTR (Tabela 32).

Najczęstszymi obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie leczonej RBC + LTR były neutropenia (64%) i nudności (53%). Z kolei wśród chorych leczonych TMX najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były ból kości (21%) oraz ból pleców (19%; Aneks, Tabela 52, Tabela 53, Tabela 69).

Tabela 32.  
Zdarzenia niepożądane ogółem oraz szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia dla porównania RBC + LTR vs TMX

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs TMX
<b>Mediana okresu obserwacji: 15,3 dla RBC + LTR vs LTR oraz 18 mies. dla TMX vs LTR</b>			
<b>AE ogółem</b>	1,02 [0,99; 1,04]	0,97 [0,92; 1,01]	1,05 [0,998; 1,11]
<b>Nudności</b>	<b>1,81 [1,48; 2,21]</b>	1,09 [0,80; 1,48]	<b>1,66 [1,15; 2,39]</b>
<b>Zmęczenie</b>	1,22 [0,98; 1,51]	1,06 [0,73; 1,54]	1,15 [0,74; 1,76]
<b>Ból stawów</b>	0,95 [0,74; 1,21]	0,92 [0,66; 1,28]	1,03 [0,68; 1,55]
<b>Uderzenia gorąca</b>	0,89 [0,67; 1,18]	0,86 [0,65; 1,16]	1,03 [0,68; 1,54]
<b>Ból pleców</b>	1,12 [0,82; 1,55]	1,03 [0,77; 1,37]	1,10 [0,71; 1,68]
<b>Kaszel</b>	1,09 [0,79; 1,50]	0,96 [0,66; 1,40]	1,13 [0,69; 1,86]
<b>Mediana okresu obserwacji: 26,4 dla RBC + LTR vs LTR oraz 32 mies. dla TMX vs LTR</b>			
<b>AE ogółem</b>	1,02 [0,996; 1,04]	Bd	ND
<b>Nudności</b>	<b>1,74 [1,44; 2,11]</b>	0,99 [0,74; 1,32]	<b>1,76 [1,25; 2,49]</b>
<b>Zmęczenie</b>	<b>1,27 [1,04; 1,56]</b>	1,02 [0,73; 1,43]	1,25 [0,84; 1,86]
<b>Ból stawów</b>	1,02 [0,82; 1,26]	0,94 [0,69; 1,28]	1,08 [0,74; 1,57]

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs TMX
Zaparcia	1,29 [0,99; 1,69]	1,07 [0,73; 1,57]	1,21 [0,76; 1,94]
Uderzenia gorąca	0,96 [0,74; 1,26]	0,88 [0,66; 1,17]	1,09 [0,74; 1,61]
Ból pleców	1,19 [0,90; 1,59]	1,05 [0,80; 1,38]	1,14 [0,77; 1,69]
Kaszel	1,09 [0,82; 1,45]	0,97 [0,69; 1,35]	1,12 [0,72; 1,74]

#### 4.2.6. Jakość życia

W badaniu PO25 nie oceniano jakości życia pacjentek przez co niemożliwe jest dokonanie porównania RBC + LTR z TMX.

## 5. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań raportujących wyniki dotyczące efektywności praktycznej RBC + LTR. Porównanie efektywności praktycznej RBC + LTR z komparatorami nie jest zatem możliwe, w związku z czym nie poszukiwano ani nie analizowano danych odnośnie do efektywności praktycznej dla komparatorów.

## 6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rybocyklibu, letrozolu, tamoksyfenu, anastrozolu i eksemestanu opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

### Rybocyklib

Nie zidentyfikowano żadnych alertów ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rybocyklibu.

### Letrozol

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania letrozolu na stronach internetowych MHRA oraz FDA.

Na stronie internetowej URPL oraz EMA znaleziono komunikat o zmianie w drukach informacyjnych produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w ramach procedur narodowych. Zmiany wprowadzone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta przedstawiono poniżej (Tabela 33, Tabela 34). [33]

Tabela 33.  
Zmiany wprowadzone w ChPL [33]

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania	Wprowadzona zmiana
Hiperbilirubinemia, żółtaczka	Niezbyt często	Dodanie do zdarzeń niepożądanych w kategorii klasyfikacji układów i narządów (SOC) „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych”
Ból w klatce piersiowej	Często	Dodanie do zdarzeń niepożądanych w kategorii klasyfikacji układów i narządów (SOC) „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”
Zapalenie stawów		Zmiana częstości występowania z „niezbyt często”
Kołatanie serca		Zmiana częstości występowania z „niezbyt często”

Tabela 34.  
Zmiany wprowadzone w ulotce pacjenta [33]

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania	Wprowadzona zmiana
Zażółcenie skóry i oczu, wysokie stężenie bilirubiny (produktu rozpadu krwinek czerwonych) we krwi	Niezbyt często	Dodanie do zdarzeń niepożądanych
Ból w klatce piersiowej	Często	Dodanie do zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania	Wprowadzona zmiana
Sztwność stawów (zapalenie stawów)		Zmiana częstości występowania z „niezbyt często”
Kołatanie serca, przyspieszona akcja serca		Zmiana częstości występowania z „niezbyt często”

## Tamoksyfen

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania tamoksyfenu na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA.

Na stronie internetowej MHRA znaleziono komunikat o możliwym wpływie genetycznych wariantów genu CYP2D6 oraz interakcji między lekami na odpowiedź na leczenie tamoksyfenem. U pacjentek z dysfunkcją alleli genu CYP2D6 lub pacjentek równocześnie leczonych inhibitorami enzymu CYP2D6, może nastąpić obniżenie stężenia metabolitów tamoksyfenu, które najmocniej wiążą się z receptorem estrogenu. Należy unikać silnych inhibitorów CYP2D6, do których przede wszystkim zalicza się: paroksetynę, fluoksetynę, bupropion, chinidynę oraz cynakalcet. Jednocześnie podkreśla się, że dowody, które wskazują na wpływ genotypu na wyniki leczenia tamoksyfenem są niejednoznaczne, dlatego obecnie nie zaleca się przeprowadzenia testów genetycznych przed rozpoczęciem leczenia tamoksyfenem. [34]

## Eksemestan

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania eksemestanu na żadnej z przeszukanych stron internetowych.

## Anastrozol

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania anastrozolu na żadnej z przeszukanych stron internetowych.

## 7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa RBC + IA w leczeniu zaawansowanego raka piersi. W ramach obu opracowań uwzględniano leki z grupy inhibitorów CDK4/6, w tym rybocyklib. Odnalezione opracowania poddano ocenie metodologicznej, posługując się skalą AMSTAR (Tabela 35).



**Tabela 35.**  
**Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych**

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentek)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR
<b>Polk 2017 [20]</b>					
Ocena skuteczności oraz toksyczności specyficznych inhibitorów CDK4/6 (PALB, RBC, abemacyklib) w leczeniu pacjentek z rakiem piersi (terapia neo- i adjuwantowa, terapia zaawansowanego stadium)	PubMed (1966–2016), EMBASE (1980–2016), materiały konferencyjne ASCO (2013–2016) i San Antonio Breast Cancer Symposium (2013–2016), ClinicalTrials.gov oraz EU Clinical Trial Register (czerwiec 2016)/ Przegląd systematyczny	Różne terapie z użyciem PALB, RBC i abemacyklibu, w tym: RBC + LTR vs alpelis b + LTR vs RBC + LTR + alpelisib w terapii zaawansowanego stadium z przerzutami, RBC + LTR vs LTR w terapii neo- i adjuwantowej wczesnego stadium (badanie w toku), RBC + LTR oraz RBC + LTR vs LTR w terapii zaawansowanego stadium (badanie w toku)	43 badania (14 113), w tym 11 RCT (1 845) dotyczyło przerzutowego raka piersi, 18 badań w toku dotyczyło zaawansowanego raka piersi (5 096), w tym 1 RCT (w toku) dotyczyło I linii terapii RBC + LTR vs LTR przerzutowego raka piersi (650)	Specyficzne CDK4/6 (PALB, RBC, abemacyklib) hamują progresję cyklu komórkowego. Obecnie trwają badania III fazy oceniające wszystkie trzy inhibitory. Hamowanie progresji choroby może stanowić korzyść dla wybranych populacji pacjentek, z tego względu istnieje pilna potrzeba prospektywnych badań z użyciem biomarkerów w celu identyfikacji populacji pacjentek, w których terapię inhibitorami CDK4/6 są/będą korzystne. Ogólnie profil toksyczności inhibitorów CDK4/6 jest korzystny. Toksyczność wszystkich trzech inhibitorów CDK4/6 (PALB, RBC, abemacyklib) dotyczyła zdarzeń hematologicznych, w tym neutropenii będącej wynikiem mechanizmu działania tej grupy leków i uznanej za docelową, antyproliferacyjną odpowiedź. Obecne dane są jednak zbyt ograniczone by móc różnicować profil toksyczności tych związków. W przypadku RBC odnotowano względnie wysoki wskaźnik hiperglikemii 3 stopnia.	3/11
<b>Costa 2017 [21]</b>					
Ocena profilu toksyczności inhibitorów CDK4/6 (PALB, RBC) u pacjentek z guzami litymi	MEDLINE/PubMed (1946–03.2017), EMBASE (1947–03.2017), Cochrane Library (03.2017) /Przegląd systematyczny, Metaanaliza	PALB + LTR vs LTR, PALB + FLW vs FLW, PALB, RBC + LTR vs LTR	7 RCT (1 332), w tym 5 RCT dotyczyło przerzutowego raka piersi (1 244 <sup>a</sup> ), w tym 1 RCT dotyczyło I linii terapii RBC + LTR vs LTR przerzutowego raka piersi (334)	Leczenie inhibitorami CDK 4/6 (PALB, RBC) w monoterapii lub terapii skojarzonej z IA jest dobrze tolerowane. Terapia zwiększa ryzyko wystąpienia neutropenii 3–4. stopnia. Odnotowano rzadkie przypadki występowania gorączki neutropenicznej, zakażeń, nudności 3–4. stopnia, wymiotów oraz wysypki.	6/11

ANS – anastrozol, EWE – ewerolimus, EXE – eksemestan, FLW – fulwestrant, IA – inhibitory aromatazy, ns-IA – niesteroidowe inhibitory aromatazy, LTR – letrozol, PALB – palbocyklib, PLC – placebo, Rb – retinoblastoma, RBC – rybocyklib, TMX – tamoksyfen

a) Do analizy włączono 1 206 spośród 1 244 pacjentek z przerzutowym rakiem piersi. Pozostałych 88 pacjentek stanowiło populację z zaawansowanym stadium mięsaka tkanek miękkich (59 pacjentek) oraz z nowotworami komórek rozrodczych (29 pacjentek).

## 8. WNIOSKI KOŃCOWE

Rybocyklib w skojarzeniu z IA wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym (HR+) rakiem piersi bez obecności nadekspresji HER2 (HER2-).

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że terapia skojarzona RBC + LTR pozwala zwiększyć odsetek pacjentek uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz przyczynia się do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z monoterapią LTR (lek z grupy IA). Ponadto odsetek pacjentek przerywających terapię bez względu na przyczynę, a także z powodu progresji choroby był istotnie statystycznie niższy w grupie RBC + LTR niż w ramieniu LTR. W grupie otrzymującej terapię skojarzoną wyższe niż w ramieniu LTR było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3., 4. stopnia, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym tych uznanych za związane z leczeniem, aczkolwiek nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie jakości życia.

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano, że terapia RBC + LTR była skuteczniejsza niż monoterapia TMX, przyczyniając się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby oraz istotnie statystycznie zwiększając prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, w tym także całkowitej oraz częściowej, a także zmniejszając ryzyko przerwania leczenia bez względu na przyczynę. Nie wykazano ponadto znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem nudności, które częściej obserwowano wśród pacjentek stosujących RBC + LTR.

## 9. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze ograniczenia, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak porównania bezpośredniego dla RBC + LTR vs TMX, co powodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera.
2. Odnotowano różnice pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego RBC + LTR vs TMX w zakresie metodyki, charakterystyki populacji oraz raportowanych punktów końcowych.
3. Wnioskowanie o przewadze terapii skojarzonej nad monoterapią przeprowadzono w oparciu o analizę odnośnie zastępczych punktów końcowych, wykazując jednak dużą różnicę w efekcie zdrowotnym na korzyść terapii skojarzonej. Dotychczas w badaniu rejestracyjnym MONALEESA-2 nie wykazano przewagi odnośnie przeżycia całkowitego, co jednak może być związane ze zbyt krótkim okresem obserwacji, niewystarczającym do wykazania różnic pomiędzy interwencjami w zakresie przeżycia całkowitego. Tym niemniej badanie MONALEESA-2 jest nadal kontynuowane i spodziewane są kolejne analizy wyników obejmujące dłuższy horyzont czasowy.

## 10. DYSKUSJA

Rak piersi to złośliwy nowotwór mający swoje źródło w nabłonku przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. [35, 36] W Polsce wśród kobiet ten typ nowotworu złośliwego stanowi drugą z kolei (za rakiem płuca) przyczynę wśród zgonów spowodowanych nowotworami (14%). [37, 38] Istotnym czynnikiem mającym wpływ na wybór ścieżki leczenia raka piersi ma jego odpowiednia klasyfikacja molekularna, a dokładniej ocena hormonowrażliwości nowotworu (HR+) tj. stwierdzenie obecności receptorów estrogenowych (ER) i/lub progesteronowych (PR) oraz nadekspresji białka receptorowego HER2. Szacuje się, że pacjentki z hormonowrażliwym rakiem piersi bez obecności nadekspresji HER2 (HER2-) stanowią większość wśród chorych z tym nowotworem (około 63%).

W obecnych czasach terapia raka piersi oparta jest w dużej mierze o nowoczesne terapie celowane, ukierunkowane na zablokowanie odpowiednich szlaków molekularnych. Aktualnie w Polsce nowoczesne leki celowane refundowane są wyłącznie u pacjentek z nadekspresją HER2 (HER2+) w ramach programu lekowego obejmującego trastuzumab, pertuzumab i lapatynib. [39] Natomiast pacjentki z hormonowrażliwym rakiem piersi bez nadekspresji HER2 mają dostęp jedynie do standardowej terapii hormonalnej opartej najczęściej na tamoksyfenie (TMX), a u wybranych chorych również na IA, takich jak: letrozol czy anastrozol. [39, 40] Istnieją jednak mechanizmy powodujące, że hormonowrażliwy rak piersi przestaje być podatny na leczenie standardowe terapią hormonalną. Takim mechanizmem jest między innymi aktywacja szlaku CDK4/CDK6/E2F, prowadząca do uniezależnienia komórek nowotworowych od sygnału receptorów hormonalnych. Blokada tej aktywacji jest jednak możliwa przy zastosowaniu nowych leków celowanych, m.in. rybocyklibu, inhibitora kinazy zależnej od cyklin CDK4/6.

W sierpniu 2017 roku Kisqali® (rybocyklib), jako lek skuteczniejszy od IA stosowanych w monoterapii, został zarejestrowany w Unii Europejskiej do stosowania jako lek dodany do IA w ramach leczenia systemowego I linii kobiet po menopauzie, z hormonowrażliwym, miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi bez nadekspresji HER2. [41] W dostępnym randomizowanym badaniu klinicznym MONALEESA-2 [5] RBC skojarzony z jednym z IA, czyli letrozolem został porównany z monoterapią letrozolem. W literaturze naukowej istnieje dość spójny pogląd o porównywalnej skuteczności wszystkich 3 dostępnych IA, co potwierdzono w przeglądach systematycznych i metaanalizach sieciowych [32, 42], dowodząc tym samym, że w przypadku tej grupy leków istnieje tzw. „efekt klasy”. Znalazło to również odzwierciedlenie w wytycznych praktyki klinicznej, które zalecają w tej grupie chorych stosowanie IA, nie preferując żadnego z preparatów. [43–50] Z tego też względu RBC został dopuszczony do obrotu w terapii skojarzonej z dowolnym IA, pomimo że istniejące dowody naukowe dotyczą wyłącznie porównania z IA. Wobec powyższego interwencję ocenianą zdefiniowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. [41]

Analiza kliniczna została oparta o przeszukanie systematyczne ukierunkowane na identyfikację badań klinicznych umożliwiających porównanie terapii z wykorzystaniem RBC z najczęściej stosowanymi lekami hormonalnymi w Polsce – TMX oraz IA. Zidentyfikowano 1 badanie kliniczne z randomizacją

bezpośrednio porównujące zarejestrowany schemat RBC z monoterapią LTR (MONALEESA-2). Wnioskowanie o różnicach względem drugiego z komparatorów (TMX) oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem, wykorzystując wspomniane badanie MONALEESA-2 dla schematu RBC + LTR oraz badanie oceniające LTR względem TMX (PO25).

W badaniu MONALEESA-2 wykazano, że dodanie RBC do LTR w porównaniu z monoterapią LTR pozwalało uzyskać wyraźną przewagę wyrażoną zarówno zwiększeniem odsetka odpowiedzi na leczenie (z 28% do 41%) oraz wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji o 43%. W grupie LTR mediana PFS wynosiła 16 mies., natomiast w grupie otrzymującej terapię skojarzoną 25 mies. Przewagę terapii skojarzonej nad monoterapią odnośnie do PFS wykazano także we wszystkich predefiniowanych podgrupach. [5] Dotychczas przeprowadzono 2 analizy pośrednie, w żadnej nie obserwowano różnic w przeżyciu całkowitym, co jednak może być związane ze zbyt krótkim okresem obserwacji, gdyż o ile w pierwszej analizie cząstkowej obie terapie wydawały się w podobny sposób wpływać na śmiertelność (HR = 1,128 [0,619; 2,055]), o tyle w drugiej analizie pośredniej zarysowała się już wyraźna tendencja na korzyść schematu dwulekowego (HR = 0,746 [0,517; 1,078]; p = 0,059). Wydaje się zatem, że statystycznie potwierdzona przewaga schematu RBC + LTR nad monoterapią LTR w zakresie aktywności przeciwnowotworowej w dłuższym horyzoncie czasowym ma szansę przełożyć się również na redukcję śmiertelności.

Pomimo, że w badaniach klinicznych wykazano przewagę IA nad TMX zarówno odnośnie przeżycia wolnego od progresji, jak również przeżycia całkowitego, ze względu na uwarunkowania refundacyjne w Polsce w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi stosowany jest także TMX. Wobec powyższego przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną, w którym wykazano, że schemat RBC + LTR w porównaniu z TMX zwiększa szansę uzyskania ORR oraz wydłuża przeżycie wolne od progresji. Uzyskane wyniki obarczone są jednak niepewnością i ograniczoną wiarygodnością związaną nie tylko z charakterem porównania, ale również z heterogenicznością badań włączonych do porównania pośredniego w zakresie metodyki, charakterystyki pacjentek oraz definicji punktów końcowych. Podstawowe wnioski oparto zatem o porównanie z LTR o wysokiej wiarygodności, co stanowi podejście konserwatywne ze względu na fakt, że LTR w porównaniu z TMX jest opcją znacznie skuteczniejszą.

W badaniu MONALEESA-2 pacjentki leczone LTR w przypadku progresji choroby nie mogły przejść na leczenie skojarzone z RBC, podczas gdy w badaniu PO25 dozwolona była zamiana terapii grupami TMX i LTR. W konsekwencji około połowa pacjentek w każdej z grup zmieniła terapię po wystąpieniu progresji choroby. Założenie to nie miało wpływu na wyniki odnośnie ORR i TTP, natomiast faworyzowało grupę komparatora (TMX) w analizie dla przeżycia całkowitego, o czym świadczy fakt, że mediana przeżycia w ramieniu TMX (populacja ITT) wyniosła 30 mies., a mediana przeżycia całkowitego w podgrupie pacjentek, które po progresji choroby nie przeszły na LTR wyniosła już tylko 20 mies.

Pomiędzy badaniami zidentyfikowano także różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentek. W badaniu MONALEESA-2 wszystkie pacjentki miały hormonowrażliwego raka piersi bez nadekspresji HER2,

ponadto żadna z nich nie przeszła wcześniej terapii systemowej. W starszym o 15 lat badaniu PO25 dopuszczano pacjentki z niejasnym statusem hormonowrażliwości terapii (34% chorych), a obecność nadekspresji HER2 nie stanowiła w ogóle kryterium włączenia. Ponadto 10% pacjentek z badania PO25 przeżyło wcześniej jedną chemioterapię systemową. Wydaje się jednak, że poniższe różnice nie miały istotnego wpływu na uzyskane wyniki porównania pośredniego, gdyż wartości średnie HR dla czasu wolnego od progresji (TTP) i odpowiedzi na leczenie (ORR) dla podgrup odpowiadających omawianej populacji docelowej (tj. HR+ oraz HER2-) są bardzo zbliżone do wartości uzyskanych w populacji ogólnej, co świadczy o spójności wyników.

Heterogeniczność pomiędzy badaniami PO25 oraz MONALEESA-2 dotyczyła również innych obszarów, w tym metodyki oraz definicji punktów końcowych. Badanie MONALEESA-2 cechuje się wysoką wiarygodnością z niewielkim ryzykiem wystąpienia błędów systematycznych, natomiast wyniki badania PO25 obarczone są niejasnym błędem selekcji (brak informacji odnośnie do utajnienia alokacji). Ponadto w badaniu MONALEESA-2 analiza skuteczności została przeprowadzona zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w badaniu PO25 analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) tj. włączono pacjentki z udokumentowanym zaawansowanym rakiem piersi, które były leczone w ośrodkach przestrzegających zasad Dobrej Praktyki Klinicznej. Różnice pomiędzy badaniami dotyczyły również narzędzi wykorzystywanych do oceny odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby (kryteria RECIST w badaniu MONALEESA-2 oraz kryteria IUAC w badaniu PO25). Tym niemniej, niezależnie od powyższych rozbieżności pomiędzy badaniami uzyskane w porównaniu pośrednim wyniki co do kierunku można uznać za wiarygodne i obarczone niewielkim ryzykiem, natomiast niepewność ma charakter ilościowy i dotyczy różnic w wielkości efektu zdrowotnego pomiędzy RBC + LTR a TMX, gdyż w badaniu PO25 wykazano przewagę LTR nad TMX, a w badaniu MONALEESA-2 przewagę schematu RBC + LTR nad LTR, co oznacza automatycznie, że RBC skojarzony z LTR jest skuteczniejszy od monoterapii TMX.

Połączenie RBC z LTR wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w stosunku do monoterapii LTR, w szczególności dotyczy to mielotoksyczności. Najczęstszym AE raportowanym podczas leczenia RBC + LTR była neutropenia występująca u 64% pacjentów w badaniu MONALEESA-2 (w tym 3. stopnia u 42% oraz 4. stopnia u 9% chorych). Neutropenia jest jednak typowym skutkiem związanym z mechanizmem działania leków z grupy inhibitorów CDK4/6, do której należy RBC. Działanie RBC polega na zablokowaniu kinazy CDK4/6, co prowadzi do zatrzymania fosforylacji białka pRb i zatrzymania fazy G1 cyklu komórkowego, czego skutkiem jest zmniejszenie proliferacji komórek nowotworowych. Występowanie neutropenii jest uznawane za docelową odpowiedź na działanie antyproliferacyjnego leku. Neutropenia jest powszechnym zdarzeniem niepożądanym występującym podczas stosowania wszystkich leków z klasy inhibitorów CDK4/6, ale nie jest tak trudna do ustabilizowania, jak ta wywołana chemioterapią. [51] Co więcej, objawy towarzyszące neutropenii są zwykle nieskomplikowane, a przy stosowaniu RBC odnotowuje się bardzo rzadkie przypadki gorączki neutropenicznej (1% chorych w badaniu MONALEESA-2). Ponadto częstość i stopień ciężkości neutropenii zmniejszają się wraz z czasem trwania terapii – po 9. cyklu leczenia nie notowano już przypadków neutropenii 4. stopnia. [9] Profil toksyczności RBC jest podobny do profilu innych leków

należących do tej samej grupy, np. palbocyklibu, i jest on uznawany za akceptowalny, na co wskazała EMA w toku procedury rejestracji RBC. [20, 51, 18, 41]

Warto zwrócić uwagę, że częstość raportowania działań niepożądanych nie zawsze przekłada się na istotne pogorszenie komfortu pacjentów. Nawet częste działania niepożądane jeśli nie powodują wyraźnego spadku jakości życia i mogą być skutecznie kontrolowane, są akceptowalne, zwłaszcza jeśli przynoszą wyraźną korzyść kliniczną. Wydaje się, że taka sytuacja ma miejsce w przypadku RBC, który dodany do LTR zwiększa wprawdzie odsetek chorych doświadczających działań niepożądanych, ale nie prowadzi do pogorszenia jakości życia, co zostało jednoznacznie wykazane w ramach badania MONALEESA-2.

Podsumowując, terapia skojarzona obejmująca nowoczesny lek celowany RBC i hormonoterapię LTR, stosowana w ramach I linii leczenia systemowego u pacjentek po menopauzie, z zaawansowanym hormonowrażliwym rakiem piersi bez nadekspresji HER2 jest bardzo skuteczną opcją terapeutyczną pozwalającą na znaczne wydłużenie czasu bez progresji choroby nowotworowej bez pogorszenia jakości życia.

## 11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 36.

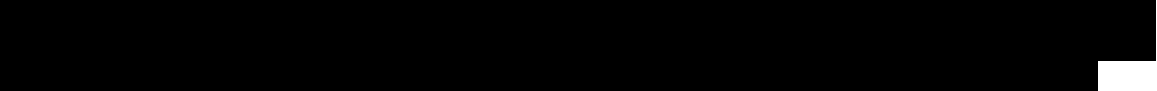
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	2.3.2, 3.1, Aneks A.1.	15–16, 19–21, 64–69
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. opis problemu zdrowotnego	APD: 2	9–31
2. opis technologii opcjonalnych	APD: 7	51–63
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2, 3.1, Aneks A.1.	13–18, 19–21, 64–69
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2.	13–14 (Tabela 1, Tabela 2)
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	7	48–49
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	2.2, 3.2, Aneks C	13–14, 22–24, 78–86
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2, 3.2, Aneks C APD: 7	13–14, 22–24, 78–86 APD: 51–63
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	1.2, 2.2.	11–12, 13–14
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1	19–21 (Tabela 3, Tabela 4)
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1.	64–69
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1	Rysunek 2, Rysunek 3
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2, Aneks C	22–24, 78–86
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	4, Aneks E	30–44, 88–108
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	6	46–47
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [3]



## 12. BIBLIOGRAFIA

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (19.9.2017).
2. MZ. (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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (19.9.2017).
3. 
4. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 50(6):683–691.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, i in. (2016) Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 375(18):1738–1748.
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell K, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron D, i in. (2016) First-line ribociclib + letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–), advanced breast cancer (ABC). Abstract LBA1\_PR. *Ann Oncol* 27(suppl\_6):
7. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, i in. Updated Results From MONALEESA2 , a Phase III Trial of First line Ribociclib + Letrozole in Hormone Receptor positive HER2 negative Advanced Breast Cancer. Poster 1038. *2017 ASCO Annual Meeting*; 2017; Chicago, Illinois ,USA. .
8. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte PF, Arteaga CL, Cameron DA, i in. (2017) Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–), advanced breast cancer (ABC). Abstract 1038. *Journal of Clinical Oncology*.
9. Janni W, Burris HA, Blackwell KL, Hart LL, Chan A, Nusch A, Burdaeva O, Alba E, Yardley D, Bachelot T, Gil-Gil M, Richards D, Sparano J, Kattan J, Bourgeois H, i in. First-line ribociclib plus letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-2 safety results. Poster 1047. *2017 ASCO Annual Meeting*; 2017; Chicago, Illinois ,USA. .
10. Janni W, Burris H, Hart L, Chan A, Nusch A, Burdaeva O, Yardley D, Bachelot T, Gil-Gil M, Richards D, Sparano J, Kattan J, Karak F, Sutradhar S, Miller M, i in. (2017) First-line ribociclib + letrozole in postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–), advanced breast cancer (ABC). MONALEESA-2 safety results. Abstract eP555. *Support Care Cancer* 25(2):21–266.
11. Janni W, Burris HA, Blackwell KL, Hart LL, Chan A, Nusch A, Burdaeva ON, Alba E, Yardley DA, Bachelot TD, Gil MJG, Richards DA, Sparano JA, Kattan JG, Bourgeois HP, i in. (2017) First-line ribociclib plus letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-2 safety results. Abstract 1047. *Journal of Clinical Oncology*.
12. André F, Stemmer SM, Hortobagyi GN, Burris HA, Paluch-Shimon S, Campone M, Villanueva C, Chan A, Wist E, Marschner N, Bachelot T, Blau S, Janni W, Verma S, Conte P, i in. (2016) Ribociclib + letrozole for first-line treatment of HR+, HER2 ABC: efficacy, safety, and pharmacokinetics. Abstract 12LBA. *European Journal of Cancer* 69:S7.
13. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris H, Campone M, Alba E, Chandiwana D, Manson S, Sutradhar S, Monaco M, Janni W. Health-related quality of life (HRQoL) of postmenopausal women with

- hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib + letrozole: Results from MONALEESA-2. Poster 1020. *2017 ASCO Annual Meeting*; 2017; Chicago, Illinois, USA. .
14. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D, Manson S, Sutradhar SC, Monaco M, Janni W. (2017) Health-related quality of life (HRQoL) of postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib + letrozole: Results from MONALEESA-2. Abstract 1020. *Journal of Clinical Oncology*.
  15. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris H, Campone M, Alba E, Chandiwana D, Manson S, Sutradhar S, Monaco M, Janni W. (2017) Health-related quality of life (HRQoL) of postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib + letrozole: Results from MONALEESA-2. Abstract eP429. *Support Care Cancer* 25(2):21–266.
  16. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, André F, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Hart LL, Villanueva C, Jakobsen EH, Lindquist D, Souami F, Li X, Germa C, Hirawat S, i in. (2017) Abstract P4-22-05: First-line ribociclib plus letrozole in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC): A subgroup analysis of the MONALEESA-2 trial. *Cancer Res* 77(4 Supplement):P4-22-05-P4-22-05.
  17. Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer.(MONALEESA-2). NCT01958021. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01958021?term=nct01958021&rank=1> (29.8.2017).
  18. EMA. (2017) Kisqali. Assessment report (EMA/CHMP/506968/2017). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004213/WC500233999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004213/WC500233999.pdf) (19.9.2017).
  19. FDA. (2017) Kisqali. Multi-disciplinary review and evaluation (NDA 209092). Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/209092orig1s000multidiscipliner.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209092orig1s000multidiscipliner.pdf) (19.9.2017).
  20. Polk A, Kolmos IL, Kümler I, Nielsen DL. (2017) Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence. *ESMO Open* 1(6):e000093.
  21. Costa R, Costa RB, Talamantes SM, Helenowski I, Peterson J, Kaplan J, Carneiro BA, Giles FJ, Gradishar WJ. (2017) Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: Palbociclib and ribociclib. *The Breast* 35:1–7.
  22. Smith R, Sun Y, Garin A, Fein A, Sleeboom H, Chaudri H, Dugan M, Staffler B, Brady C. (2000) Femara (letrozole) showed significant improvement in efficacy over tamoxifen as first-line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer. Abstract 8. *Breast cancer research and treatment* 64(1):27.
  23. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jänicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, i in. (2001) 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. *JCO* 19(10):2596–2606.
  24. Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M, Perez-Carrion R, Smith R, Chaudri-Ross H, Lang R, Brady C, Dugan M. (2001) Final survival analysis of the double-blind, randomized, multinational phase III trial of letrozole (Femara) compared to tamoxifen as first-line hormonal therapy for advanced breast cancer. Abstract 9. *Breast cancer research and treatment* 69(3):211.
  25. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jaenicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, i in. (2003) 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.* 21(11):2101–2109.
  26. Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M, Perez-Carrion R, Becquart D, Chaudri-Ross HA, Lang R. (2004) 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* 9(5):489–496.
  27. Mouridsen H, Chaudri-Ross HA. (2004) Efficacy of First-Line Letrozole Versus Tamoxifen as a Function of Age in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer. *The Oncologist* 9(5):497–506.

28. Mouridsen HT. (2007) Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. *Breast Cancer Res Treat* 105(Suppl 1):19–29.
29. Irish W, Sherrill B, Cole B, Gard C, Glendenning GA, Mouridsen H. (2005) Quality-adjusted survival in a crossover trial of letrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 16(9):1458–1462.
30. Henriksen KL, Rasmussen BB, Lykkesfeldt AE, Møller S, Ejlersen B, Mouridsen HT. (2009) An ER activity profile including ER, PR, Bcl-2 and IGF-IR may have potential as selection criterion for letrozole or tamoxifen treatment of patients with advanced breast cancer. *Acta Oncologica* 48(4):522–531.
31. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Harvey HA, Chaudri-Ross HA, Brady C, Wyld P, Carney W. (2003) Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. *J. Clin. Oncol.* 21(10):1967–1972.
32. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lycopoulos K, Amonkar MM, Rea DW, Kleijnen J. (2010) Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 123(1):9–24.
33. URPL, EMA. (2017) URPL/EMA. Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Periodic\\_safety\\_update\\_single\\_assessment/2017/07/WC500232076.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2017/07/WC500232076.pdf) (30.8.2017).
34. MHRA. (2010) MHRA. Tamoxifen for breast cancer. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tamoxifen-for-breast-cancer> (30.8.2017).
35. Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A, Wysocki WM. Rak piersi W: *Gajewski P. Interna Szczeklika 2017* Kraków 2017.
36. (2017) ICD-10-CM Diagnosis Codes C50: Malignant neoplasm of breast. Dostęp: <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C50-C59/C50-> (1.8.2017).
37. KRN. (2014) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty z 2014 roku. Rak piersi. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (2.8.2017).
38. Wojciechowska U, Olasek P, Czauderna K, Didkowska J. (2016) Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory2014.pdf> (2.8.2017).
39. (2017) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2017/08/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf> (28.8.2017).
40. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2017/45/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/45/akt.pdf) (13.6.2017).
41. ChPL Kisqali (rybocyklib). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138469/anx\\_138469\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138469/anx_138469_pl.pdf).
42. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. (2009) Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD003370.
43. Jassem J, Krzakowski M. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Rak piersi. Dostęp: [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_05\\_Rak%20piersii.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf) (1.8.2017).
44. NICE. (2016) Everolimus with exemestane for treating advanced breast cancer after endocrine therapy (TA421). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta421/resources/everolimus-with-exemestane-for-treating-advanced-breast-cancer-after-endocrine-therapy-pdf-82604658653125>.
45. AGO. (2016) Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO), Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Dostęp: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/en/Updated%20Guidelines\\_2016.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/en/Updated%20Guidelines_2016.pdf).
46. NICE. (2009) Advanced breast cancer: diagnosis and treatment cg81 (update 2014). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf-975683850181>.

47. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya G, Biganzoli L, Cardoso MJ, Carey L, Corneliussen-James D, Curigliano G, Dieras V, El Saghir N, i in. (2017) 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 28(1):16–33.
48. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, Fallowfield L, Fowble B, Ingle JN, Jahanzeb M, Johnston SRD, Korde LA, Khatcheressian JL, Mehta RS, Muss HB, i in. (2016) Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *JCO* 34(25):3069–3103.
49. (2017) NCCN guideline Breast Cancer Version 2.2017. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
50. NICE. (2009) Advanced breast cancer: diagnosis and treatment cg81 (update 2017). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf-975683850181> (6.9.2017).
51. Bartsch R, Fitzal F, Hubalek M, Knauer M, Untch M. (2015) The Role of CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer Treatment. *BRC* 10(5):340–343.
52. Phase Ib Trial of LEE011 With Everolimus (RAD001) and Exemestane in the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Advanced Breast Cancer. NCT01857193. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01857193?rslt=Without&cond=postmenopausal+Breast+Cancer&intr=LEE011%2C+ribociclib%2C+Kisqali&rank=7> (22.8.2017).
53. A phase Ib/II trial of LEE011 in combination with everolimus (RAD001) and exemestane in the treatment of postmenopausal women with estrogen receptor positive Her2 negative locally advanced or metastatic breast cancer. 2012-005461-13. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005461-13/FR> (22.8.2017).
54. A phase Ib/II, multicenter, study of the combination of LEE011 and BYL719 with letrozole in adult patients with advanced ER+ breast cancer. 2013-001219-57. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001219-57/ES#summary> (22.8.2017).

## 13. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

### Tabele

Tabela 1.	Zakres analizy klinicznej (PICOS) – przeszukanie dla RBC + IA.....	14
Tabela 2.	Zakres analizy klinicznej (PICOS) – przeszukanie do porównania pośredniego interwencji z TMX .....	14
Tabela 3.	Badania dla RBC włączone do analizy klinicznej .....	19
Tabela 4.	Badania dla tamoksyfenu porównanego z letrozolem włączone do analizy klinicznej.....	21
Tabela 5.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do porównania pośredniego .....	25
Tabela 6.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – wiek, status ER+/PR+ oraz HER2- .....	26
Tabela 7.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – historia wcześniejszego leczenia .....	26
Tabela 8.	Dawki w schematach terapeutycznych zastosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.....	27
Tabela 9.	Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do porównania pośredniego .....	28
Tabela 10.	Ocena homogeniczności wyników skuteczności uzyskanych w grupach referencyjnych (LTR) w badaniach włączonych do porównania pośredniego .....	28
Tabela 11.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania RBC + LTR vs LTR.....	30
Tabela 12.	Odsetki pacjentek z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania RBC + LTR vs LTR .....	30
Tabela 13.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + LTR vs LTR.....	31
Tabela 14.	Odsetki pacjentek z przeżyciem całkowitym dla porównania RBC + LTR vs LTR w populacji ITT .....	31
Tabela 15.	Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + LTR vs LTR dla populacji ITT .....	31
Tabela 16.	Zaprzestanie terapii dla porównania RBC + LTR vs LTR .....	32
Tabela 17.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania RBC + LTR vs LTR .....	34
Tabela 18.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla ramienia RBC + LTR .....	35
Tabela 19.	Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej ( <i>baseline</i> ) dla porównania RBC + LTR vs LTR .....	37
Tabela 20.	Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia dla porównania RBC + LTR vs LTR – ocena bezpośrednio przed zakończeniem leczenia i po zakończeniu leczenia .....	37
Tabela 21.	Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (skala objawowa – nudności i wymioty) dla porównania RBC + LTR vs LTR .....	38
Tabela 22.	Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (skala objawowa – zmęczenie) dla porównania RBC + LTR vs LTR.....	38
Tabela 23.	Średni wynik uzyskany w kwestionariuszu EORTC QLQ-BR23 dla porównania RBC + LTR vs LTR.....	39
Tabela 24.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz czas do progresji choroby (TTP) dla porównania RBC + LTR vs TMX .....	40
Tabela 25.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz czas do progresji choroby (TTP) dla porównania RBC + LTR vs TMX – analiza w podgrupach HR+ oraz HER2- (HER2/neu w normie) z badania PO25 .....	40
Tabela 26.	Przeżycie całkowite dla porównania RBC + LTR vs TMX .....	41
Tabela 27.	Mediany przeżycia całkowitego dla porównania RBC + LTR vs TMX .....	41
Tabela 28.	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 24. miesiącu od randomizacji dla porównania RBC + LTR vs TMX .....	41
Tabela 29.	Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + LTR vs TMX.....	42
Tabela 30.	Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + LTR vs TMX – analiza w podgrupach HR+ oraz HER2- (HER2/neu w normie) z badania PO25 .....	42

Tabela 31.	Zaprzestanie terapii ogółem dla porównania RBC + LTR vs TMX.....	43
Tabela 32.	Zdarzenia niepożądane ogółem oraz szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia dla porównania RBC + LTR vs TMX.....	43
Tabela 33.	Zmiany wprowadzone w ChPL [33].....	46
Tabela 34.	Zmiany wprowadzone w ulotce pacjenta [33].....	46
Tabela 35.	Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych.....	49
Tabela 36.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	56
Tabela 37.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie RBC.....	64
Tabela 38.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie RBC.....	64
Tabela 39.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane RBC.....	64
Tabela 40.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – porównanie pośrednie.....	65
Tabela 41.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase – porównanie pośrednie.....	66
Tabela 42.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – porównanie pośrednie.....	67
Tabela 43.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków..	68
Tabela 44.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (RBC)	69
Tabela 45.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (TMX)	71
Tabela 46.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	74
Tabela 47.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	75
Tabela 48.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie <i>Cochrane Handbook</i> ...	86
Tabela 49.	Opis badań klinicznych w toku dla rybocyklibu.....	87
Tabela 50.	Ekspozycja na leczenie dla porównania RBC + LTR vs LTR.....	88
Tabela 51.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania RBC + LTR vs LTR.....	88
Tabela 52.	Zdarzenia niepożądane (n/N (%)) raportowane u $\geq 15\%$ pacjentek z danych grup* dla porównania RBC + LTR vs LTR (mediana okresu obserwacji: 15,3 mies.).....	89
Tabela 53.	Zdarzenia niepożądane (n/N (%)) raportowane u $\geq 20\%$ pacjentek z danych grup dla porównania RBC + LTR vs LTR (mediana okresu obserwacji: 26,4 mies.).....	92
Tabela 54.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (n/N (%)) raportowane u $\geq 1$ pacjenta w którejkolwiek z grup dla porównania RBC + LTR vs LTR.....	93
Tabela 55.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i> ) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej ( <i>baseline</i> ) dla porównania RBC + LTR vs LTR.....	97
Tabela 56.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i> ) szacowana dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali bólu względem wartości początkowej ( <i>baseline</i> ) dla porównania RBC + LTR vs LTR.....	97
Tabela 57.	Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania TMX vs LTR.....	98
Tabela 58.	Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) dla porównania TMX vs LTR.....	98
Tabela 59.	Odsetki pacjentek z przeżyciem całkowitym kontynuujących terapię przypisaną w ramach randomizacji oraz zmieniających terapię ( <i>cross-over</i> ) dla porównania TMX vs LTR w populacji ITT.....	99
Tabela 60.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TMX vs LTR.....	99
Tabela 61.	Odsetki pacjentek z przeżyciem całkowitym dla porównania TMX vs LTR w populacji ITT.....	100
Tabela 62.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + LTR vs TMX.....	100
Tabela 63.	Odpowiedź na leczenie dla porównania TMX vs LTR dla populacji ITT.....	100
Tabela 64.	Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz korzyści klinicznej dla porównania TMX vs LTR.....	101
Tabela 65.	Czas do rozpoczęcia leczenia w ramach <i>cross-over</i> dla porównania TMX vs LTR.....	102
Tabela 66.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania TMX vs LTR.....	102
Tabela 67.	Zaprzestanie terapii dla porównania TMX vs LTR.....	102
Tabela 68.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania TMX vs LTR.....	103
Tabela 69.	Zdarzenia niepożądane (n/N (%)) raportowane u $\geq 10\%$ (AE niezwiązane z leczeniem)* lub $\geq 5\%$ pacjentek danych grup (AE związane z leczeniem) dla porównania TMX vs LTR	103

Tabela 70.	Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania TMX vs LTR– podgrupy ze względu na status HR .....	104
Tabela 71.	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania TMX vs LTR dla populacji ITT – podgrupy ze względu na status HR.....	105
Tabela 72.	Poziom stężenia HER2/neu w surowicy u pacjentek włączonych do badania PO25.....	106
Tabela 73.	Czas do progresji choroby (TTP) oraz czas do niepowodzenia leczenia (TTF) dla porównania LTR vs TMX wśród pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu oraz stężeniem w normie .....	107
Tabela 74.	Odpowiedź na leczenie dla porównania LTR vs TMX wśród pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu oraz stężeniem w normie.....	107
Tabela 75.	Skuteczność leczenia dla porównania podgrupy pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu vs stężeniem w normie (niezależnie od rodzaju terapii).....	108
Tabela 76.	Odpowiedź na leczenie dla porównania podgrupy pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu vs stężeniem w normie (niezależnie od rodzaju terapii).....	108

## Wykresy

Wykres 1.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i> ) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej ( <i>baseline</i> ) dla porównania RBC + LTR vs LTR.....	36
Wykres 2.	Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia mierzonego przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 o co najmniej 10% od wartości początkowej ( <i>baseline</i> ) dla porównania RBC + LTR vs LTR .....	37
Wykres 3.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i> ) dla zmiany w skali objawów bólu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania RBC + LTR vs LTR ..	39

## Rysunki

Rysunek 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy .	12
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla rybocyklibu .....	20
Rysunek 3.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla porównania pośredniego z tamoksyfenem.....	21
Rysunek 4.	Schemat badania MONALEESA-2 .....	23
Rysunek 5.	Schemat badania PO25 .....	24

## ANEKS A. PRZESZUKANIE BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ

### A.1. Strategie wyszukiwania badań

#### A.1.1. Przeszukanie dla rybocyklu

Tabela 37.  
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie RBC

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Ribociclib	67
#2	"ribociclib" [Supplementary Concept]	22
#3	Kisqali	1
#4	LEE011	76
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	<b>76</b>
<b>Data przeszukania: 17 sierpnia 2017 roku</b>		

Tabela 38.  
Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie RBC

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'ribociclib'/exp AND [embase]/lim	305
#2	'ribociclib' AND [embase]/lim	310
#3	Kisqali AND [embase]/lim	1
#4	LEE011 AND [embase]/lim	99
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	<b>322</b>
<b>Data przeszukania: 17 sierpnia 2017 roku</b>		

Tabela 39.  
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane RBC

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Ribociclib	37
#2	Kisqali	0
#3	LEE011	14
#4	#1 OR #2 OR #3	<b>38</b>
<b>Data przeszukania: 17 sierpnia 2017 roku</b>		



**A.1.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z tamoksyfenem****Tabela 40.**  
**Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – porównanie pośrednie**

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	breast	433 981
#2	mammary	482 481
#3	#1 OR #2	482 481
#4	cancer	3 523 588
#5	cancers	3 004 768
#6	carcinoma	836 877
#7	carcinomas	864 470
#8	tumor	3 447 202
#9	tumors	3 054 308
#10	tumour	3 447 202
#11	tumours	3 054 308
#12	neoplasm	2 998 430
#13	neoplasms	2 958 591
#14	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3 967 721
#15	#3 AND #14	377 517
#16	"Breast Neoplasms"[Mesh]	252 649
#17	#15 OR #16	377 521
#18	Letrozole	2608
#19	"letrozole" [Supplementary Concept]	1652
#20	Letrozol	23
#21	Femara	2612
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	2624
#23	Tamoxifen	26 878
#24	"Tamoxifen"[Mesh]	19 622
#25	Nolvadex	26 879
#26	Novaldex	26 878
#27	Soltamox	26 878
#28	Tamofen	3
#29	Tamoxen	2
#30	"CI-47699"	0
#31	CI-47699	0
#32	"ICI 47699"	26 878
#33	ICI47699	26 878
#34	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	26879
#35	#22 AND #34	945
#36	#17 AND #35	884

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#37	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1 294 386
#38	#36 AND #37	361
<b>Data przeszukania: 17 sierpnia 2017 roku</b>		

Tabela 41.  
Wynik wyszukiwania w bazie Embase – porównanie pośrednie

I.p.	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	breast AND [embase]/lim	550 487
#2	mammary AND [embase]/lim	69 655
#3	#1 OR #2	571 841
#4	cancer AND [embase]/lim	2 909 613
#5	cancers AND [embase]/lim	274 650
#6	carcinoma AND [embase]/lim	842 074
#7	carcinomas AND [embase]/lim	122 026
#8	tumor AND [embase]/lim	1 804 321
#9	tumors AND [embase]/lim	581 515
#10	tumour AND [embase]/lim	226 126
#11	tumours AND [embase]/lim	128 515
#12	neoplasm AND [embase]/lim	605 647
#13	neoplasms AND [embase]/lim	131 509
#14	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3 886 274
#15	#3 AND #14	472 151
#16	'breast cancer'/exp AND [embase]/lim	378 087
#17	#16 OR #17	473 901
#18	Letrozole/exp AND [embase]/lim	9357
#19	Letrozole AND [embase]/lim	9480
#20	Letrozol AND [embase]/lim	113
#21	Femara AND [embase]/lim	1 061
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	9 520
#23	Tamoxifen/exp AND [embase]/lim	52 327
#24	Tamoxifen AND [embase]/lim	55 536
#25	Nolvadex AND [embase]/lim	422
#26	Novaldex AND [embase]/lim	124
#27	Soltamox AND [embase]/lim	14
#28	Tamofen AND [embase]/lim	33

I.p.	Słowa kluczowe	Wyniki
#29	Tamoxen AND [embase]/lim	7
#30	'CI-47699' AND [embase]/lim	0
#31	'ICI 47699' AND [embase]/lim	24
#32	ICI47699 AND [embase]/lim	0
#33	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	55 540
#34	#22 AND #33	5 106
#35	#17 AND #34	4 695
#36	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	1 618 344
#37	#35 AND #36	1796
<b>Data przeszukania: 17 sierpnia 2017 roku</b>		

Tabela 42.  
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – porównanie pośrednie

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	breast	33289
#2	mammary	1193
#3	#1 OR #2	33868
#4	cancer	117271
#5	cancers	7624
#6	carcinoma	27846
#7	carcinomas	2049
#8	tumor	35159
#9	tumors	10904
#10	tumour	8170
#11	tumours	4178
#12	neoplasm	20839
#13	neoplasms	54667
#14	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	144873
#15	#3 AND #14	27099
#16	"Breast Neoplasms"[Mesh]	10266
#17	#15 OR #16	27099
#18	Letrozole	1105
#19	Letrozol	17
#20	Femara	41
#21	#18 OR #19 OR #20	1112
#22	Tamoxifen	4284

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#23	"Tamoxifen"[Mesh]	2022
#24	Nolvadex	82
#25	Novaldex	6
#26	Soltamox	3
#27	Tamofen	4
#28	Tamoxen	0
#29	"CI-47699"	0
#30	CI47699	0
#31	"ICI 47699"	1
#32	ICI47699	1
#33	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	4715
#34	#21 AND #33	379
#35	#17 AND #34	344
#36	#17 AND #34 in trials	294
<b>Data przeszukania: 17 sierpnia 2017 roku</b>		

## A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych i stron producentów leków

Tabela 43.  
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
<b>Towarzystwa naukowe</b>			
ASCO – American Society of Clinical Oncology	Ribociclib	16 (0)	30.08.2017
	Kisqali	2 (0)	
	Letrozole	296 (0)	
ESMO – The European Society for Medical Oncology	Ribociclib	14 (0)	30.08.2017
	Kisqali	3 (0)	
	Letrozole	33 (0)	
	Tamoxifen	22 (0)	
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej	Ribociclib	2 (0)	30.08.2017
	Kisqali	0 (0)	
	Letrozole	2 (0)	
	Tamoxifen	7 (0)	
PUO – Polska Unia Onkologii	Ribociclib	0 (0)	30.08.2017
	Kisqali	0 (0)	
	Letrozole	0 (0)	
	Tamoxifen	0 (0)	
<b>Rejestry badań klinicznych na stronach internetowych producentów leków</b>			
Novartis <a href="https://www.novctrd.com/CtrdWeb/home.nov">https://www.novctrd.com/CtrdWeb/home.nov</a>	Ribociclib	27 (0)	30.08.2017
	Kisqali	0 (0)	
	Letrozole	215 (0)	
	Tamoxifen	243 (0)	
<a href="http://www.apotex.com/ca/en/rnd/studies.asp">http://www.apotex.com/ca/en/rnd/studies.asp</a>	Ribociclib	0 (0)	30.08.2017
	Kisqali	0 (0)	

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
	Letrozole	2 (0)	
	Tamoxifen	1 (0)	

### A.3. Badania wykluczone z analizy

#### A.3.1. Przeszukanie dla rybocyklu

Tabela 44.  
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (RBC)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Barroso-Sousa 2017	Metodyka	Praca pogładowa	CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive breast cancer	Barroso-Sousa R.; Tolaney S.M.	Translational Cancer Research. 2017;6:S205-S209
2.	Freedman 2017	Metodyka	Praca pogładowa	Efficacy and safety in elderly patient subsets across studies investigating endocrine monotherapy versus combination therapy in patients with HR+/HER2-advanced breast cancer	Freedman R.A.; Tolaney S.M.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35:
3.	Holt 2017	Populacja	Inwazyjny rak zrazikowy sutka, brak statusu ER+/HER2-	Tomosynthesis as an alternative to magnetic resonance imaging (MRI) in assessing invasive lobular carcinoma (ILC) multifocality	Holt RE; Topps A; Lim YY; Gandhi A	Cancer research. Conference: 39th annual CTCR-AACR san antonio breast cancer symposium. United states. 2017;77:
4.	Janni 2016	Inne	Brak wyników będących przedmiotem analizy klinicznej	Ribociclib + letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative, advanced breast cancer (ABC) who received no prior therapy for advanced disease	Janni W; Nusch A; Grischke E-M; Marschner N; Wilke J; Decker T; Abenhardt W; Kurbacher C; Overkamp F; Just M; Kummel S; Marme F; Xuan F; Miller M; Sonke GS	Oncology research and treatment. Conference: jahrestagung der deutschen, osterreichischen und schweizerischen gesellschaften fur hamatologie und medizinische onkologie 2016. Germany. Conference start: 20161014. Conference end: 20161018. 2016;39:214-215
5.	Juric 2015	Interwencja	Brak porównania z IA	Phase Ib/II study of LEE011 and BYL719 and letrozole in ER+, HER2- breast cancer: Safety, preliminary efficacy and molecular analysis	Juric D.; Hamilton E.; Estévez L.G.; De Boer R.H.; Mayer I.; Campone M.; Asano S.; Bhansali S.; Zhang V.; Hewes B.; Munster P.	Cancer Research. 2015;75:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
6.	Juric 2016a	Interwencja	Brak porównania z IA	Phase Ib/II study of ribociclib and alpelisib and letrozole in ER+, HER2-breast cancer: Safety, preliminary efficacy and molecular analysis	Juric D.; Ismail-Khan R.; Campone M.; García-Estévez L.; Becerra C.; De Boer R.; Hamilton E.; Mayer I.A.; Hui R.; Lathrop K.I.; Pagani O.; Asano S.; Bhansali S.G.; Zhang V.; Hewes B.; Munster P.	Cancer Research. 2016;76:
7.	Juric 2016b	Interwencja	Brak porównania z IA	R bociclib (LEE011) and letrozole in estrogen receptor-positive (ER+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC): Phase Ib safety, preliminary efficacy and molecular analysis	Juric D.; Minister P.N.; Campone M.; Ismail-Khan R.; Garcia-Estevez L.; Hamilton E.P.; Becerra C.; De Boer R.H.; Hui R.; Goncalves A.; Wang Y.; Dhuria S.V.; Kalimi G.H.; Lorenc K.C.R.; Mayer I.A.	Journal of Clinical Oncology. 2016;34:
8.	Kim 2017	Interwencja	Leczenie neoadjuwantowe	Clinical utility of serial monitoring of circulating tumor DNA (ctDNA) in patients with neoadjuvant chemotherapy (NAC) for locally advanced breast cancer (LABC)	Kim J-Y; Park D; Jung HH; Bae SY; Yu JH; Lee SK; Kim SW; Lee JE; Nam SJ; Ahn JS; Im Y-H; Park YH	Cancer research. Conference: 39th annual CTRC-AACR san antonio breast cancer symposium. United states. 2017;77:
9.	Munster 2014a	Interwencja	Brak porównania z IA	Phase Ib study of LEE011 and BYL719 in combination with letrozole in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (ER+, HER2- BC)	Munster P.N.; Hamilton E.P.; Franklin C.; Bhansali S.; Wan K.; Hewes B.; Juric D.	Journal of Clinical Oncology. 2014;32:
10.	Munster 2014b	Interwencja	Brak porównania z IA	Phase Ib study of LEE011 and BYL719 in combination with letrozole in ER+, HER2-breast cancer.	Munster PN; Hamilton EP; Estevez LG; Boer RH; Mayer IA; Campone M; Asano S; Bhansali S; Zhang V; Hewes B; Juric D	Journal of clinical oncology. 2014;32:
11.	Takeshita 2017	Populacja / interwencja	Niejasny status HER2 /brak RBC + LTR	Clinical significance of sequential measurements of ESR1 mutations in plasma cell-free DNA in estrogen receptor positive recurrent metastatic breast cancer patients	Takeshita T; Yamamoto Y; Yamamoto-Ibusuki M; Sueta A; Tomiguchi M; Iwase H	Cancer research. Conference: 39th annual CTRC-AACR san antonio breast cancer symposium. United states. 2017;77:
12.	Tang 2017	Inne	Brak wyników wyłącznie dla RBC + LTR	Comparative efficacy with endocrine-based combination versus monotherapy among postmenopausal women with HR+/ HER2-metastatic breast cancer: A network metaanalysis	Tang D.; Ayyagari R.; Patterson-Lomba O.; Zhou Z.; Xie J.; Niravath P.A.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35:
13.	Tun 2017	Inne	Brak wyników wyłącznie	Risk of gastrointestinal and hepatic toxicities in patients with hormone	Tun A.; Thein K.Z.; Thar Y.Y.; Nayak A.; Guevara E.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
			dla RBC + LTR	receptorpositive HER2-negative breast cancer treated with CDK 4/6 inh bitors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials		

### A.3.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z tamoksyfenem

Tabela 45.  
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (TMX)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Boughey 2008	Metodyka	Praca pogładowa	In Brief	Boughey J.C.; Buzdar A.U.; Hunt K.K.	Current Problems in Surgery. 2008;45:6-11
2.	Chen 2004	Metodyka	Praca pogładowa	The Letrozole Breast Cancer Trial: Clinical implications and remaining questions	Chen W.Y.; Manson J.E.	Women's Health Issues. 2004;14:7-10
3.	Chlebowski i 2006	Metodyka	Praca pogładowa	Coronary heart disease and stroke with aromatase inhibitor, tamoxifen, and menopausal hormone therapy use	Chlebowski R.T.; Anderson G.L.; Geller M.; Col N.	Clinical. 2006;6:S58-S64
4.	Fricker 2005	Populacja	Wczesny rak piersi	Letrozole better than tamoxifen in postmenopausal women	Fricker J.	Lancet Oncology. 2005;6:137
5.	Jensen 2015	Populacja	Tylko chorzy z dostępnymi danymi odnośnie do poziomu aktywności A w surowicy	Serum activin A and response to the aromatase inhibitor (AI) letrozole versus tamoxifen in metastatic breast cancer.	Jensen M; Kang A; Ali SM; Leitzel K; Garg A; Rogerio J; Chen D; Hall R; Hofsess S; Chaudri-Ross HA; Bade N; Carney WP; Lipton A	Cancer research. 2015;75:
6.	Karnon 2003	Metodyka	Analiza kosztów-efektywności	A trial-based cost-effectiveness analysis of letrozole followed by tamoxifen versus tamoxifen followed by letrozole for postmenopausal advanced breast cancer.	Karnon, J; Johnston, S R D; Jones, T; Glendenning, A	Ann Oncol. 2003 Nov;14(11):1629-33.
7.	Kurbel 2008	Inne	List	Tamoxifen control arms in trials of aromatase inhibitors: Possible influence on safety data	Kurbel S.	Medicinski Glasnik. 2008;5:133-134

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
8.	Lipton 2008	Inne	Analiza zależności odpowiedzi na leczenie od poziomu TIMP-1 w surowicy	Serum TIMP-1 and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen in metastatic breast cancer.	Lipton, Allan; Leitzel, Kim; Chaudri-Ross, Hilary A; Evans, Dean B; Ali, Suhail M; Demers, Laurence; Hamer, Peter; Brown-Shimer, Sheryl; Pierce, Karen; Gaur, Victor; Carney, Walter	J Clin Oncol. 2008 Jun 1;26(16):2653-8. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4336. Epub 2008 Apr 28.
9.	Lykkesfeldt 2009	Inne	Ocena ekspresji aromatazy i jej wpływu na odpowiedź na leczenie	In situ aromatase expression in primary tumor is associated with estrogen receptor expression but is not predictive of response to endocrine therapy in advanced breast cancer.	Lykkesfeldt, Anne E; Henriksen, Katrine L; Rasmussen, Birgitte B; Sasano, Hironobu; Evans, Dean B; Moller, Susanne; Ejlersen, Bent; Mouridsen, Henning T	BMC Cancer. 2009 Jun 16;9:185. doi: 10.1186/1471-2407-9-185.
10.	Mouridsen 2011c	Punkty końcowe	Brak PK będących przedmiotem analizy	First-line therapy with letrozole (Femara<U+FFFD>) for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status compared with tamoxifen	Mouridsen H; Sun Y; Gershanovich M; Perez-Carrion R; Becquart D; Chaudri-Ross HA; Lang R; Brady C; Dugan M	Breast cancer research and treatment. 2001;69:291
11.	Mouridsen 2003b	Metodyka	Praca poglądowa	Letrozole versus tamoxifen as first-line treatment for metastatic breast cancer: A survival analysis	Mouridsen H.T.	American Journal of . 2003;2:7-11
12.	Mouridsen 2009a	Populacja	Wczesny rak piersi	Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer.	Mouridsen, Henning; Giobbie-Hurder, Anita; Goldhirsch, Aron; Thurlimann, Beat; Paridaens, Robert; Smith, Ian; Mauriac, Louis; Forbes, John F; Price, Karen N; Regan, Meredith M; Geber, Richard D; Coates, Alan S	N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):766-76. doi: 10.1056/NEJMoa0810818.
13.	Mouridsen 2009b	Populacja	Wczesny rak piersi	Sequential letrozole (Femara) and tamoxifen (Nolvadex) for postmenopausal, endocrine- responsive breast cancer	Mouridsen H.	P and T. 2009;34:102-103
14.	Piccart 2002	Metodyka	Praca poglądowa	Letrozole's superiority over progestins and tamoxifen challenges standards of care in endocrine therapy for metastatic breast cancer	Piccart M.J; Cardoso F.; Atalay G.	European Journal of . 2002;38:S52-S54
15.	Regan 2009	Populacja	Wczesny rak piersi	Adjusting for Selective Crossover in Analyses of Letrozole (Let) Versus Tamoxifen (Tam) in the BIG 1-98 Trial	Regan M; Colleoni M; Giobbie-Hurder A; Thuerlimann B; Mouridsen H; Mauriac L	. 2010;69:



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
16.	Souder 2006	Inne	Analiza wyników badań PO25 w zależności od statusu receptora EGFR	Serum epidermal growth factor receptor/HER-2 predicts poor survival in patients with metastatic breast cancer.	Souder, Christopher; Leitzel, Kim; Ali, Suhail M; Demers, Laurence; Evans, Dean B; Chaudri-Ross, Hilary A; Hackl, Wolfgang; Hamer, Peter; Carney, Walter; Lipton, Allan	Cancer. 2006 Nov 15;107(10):2337-45.
17.	Tung 2013	Inne	List do redakcji	Reply to K. Zaman et al	Tung N.	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:3441

## ANEKS B. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH RCT (NARZĘDZIE COCHRANE)

Tabela 46.  
Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. *Risk of Bias*, RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
<b>Proces randomizacji (błąd selekcji)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
<b>Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wsze kie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
<b>Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
<b>Niekompletność wyników (błąd utraty)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
<b>Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
<b>Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

**Tabela 47.**  
**Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane**

<b>Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB</b>	
<b>PROCES RANDOMIZACJI</b>	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
<b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>);</li> <li>• System komputerowy (<i>computer random number generator</i>);</li> <li>• Rzut monetą (<i>coin tossing</i>);</li> <li>• Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>);</li> <li>• Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>);</li> <li>• Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>);</li> <li>• Minimalizacja*.</li> </ul> <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
<b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia;</li> <li>• Selekcji na podstawie daty rejestracji;</li> <li>• Selekcji na podstawie numeru kartoteki.</li> </ul> <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja na podstawie oceny lekarza;</li> <li>• Selekcja na podstawie preferencji uczestnika;</li> <li>• Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych;</li> <li>• Selekcja na podstawie dostępności interwencji.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
<b>UKRYCIE KODU ALOKACJI</b>	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
<b>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę);</li> <li>• Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem;</li> <li>• Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.</li> </ul>
<b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.</b>	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otwarty system alokacji (np. listy kodów);</li> <li>• Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste);</li> <li>• System oparty na dacie urodzenia;</li> <li>• System oparty na numerze kartoteki;</li> <li>• Jakkolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.</li> </ul>
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).

### Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

#### ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU

Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.**

- Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.**

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.**

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.

#### ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.**

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.**

- Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.**

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;
- W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.

#### NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.**

- Brak utraty z badania;
- Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;
- Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.

### Kryteria oceny ryzyka błędów w skali RoB

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.**

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów utraty.**

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.

### RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.**

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.**

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;
- Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;
- Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.

**Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów raportowania.**

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

### INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów.**

Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:

**Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.**

- Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;
- Potencjalne ryzyko sfalszowania badań;
- Inne.

Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:

**Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów.**

- Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;
- Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.

## ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ

### C.1. Charakterystyka badania MONALEESA-2

MONALEESA-2			
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).			
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RBC w skojarzeniu z LTR w porównaniu z LTR (stosowanym w skojarzeniu z PLC) u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.			
W ramach badania przeprowadzono do tej pory dwie analizy pośrednie:			
Dane do 1. analizy pośredniej (IA1) zbierano do dnia 29 stycznia 2016 roku. Mediana okresu obserwacji wyniosła 15,3 mies.			
Dane do 2. analizy pośredniej (IA2) zbierano do dnia 2 stycznia 2017 roku. Mediana okresu obserwacji wyniosła 26,4 mies.			
Kryteria włączenia			
1) Kobiety w okresie pomenopauzalnym; 2) Potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+ i/lub progesteronowego PR+) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, negatywny status potwierdzony hybrydyzacją in situ lub wynik 0, 1+ lub 2+ w badaniu IHC, przeprowadzonym przez lokalne laboratorium); 3) Brak wcześniej przyjmowanego leczenia systemowego zaawansowanej choroby; 4) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej, głównie litycznej zmiany w kościach; 5) Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; 6) Prawidłowy stan szpiku kostnego i narządów wewnętrznych			
Kryteria wykluczenia			
1) Wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6, CTH systemowej lub hormonoterapii systemowej w leczeniu zaawansowanej choroby; 2) Wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe z zastosowaniem ns-IA, chyba, że czas wolny od choroby (ang. <i>disease free interval</i> ) wyniósł ponad 12 mies. 3) Zapalny rak piersi; 4) Przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym; 5) Choroby lub dysfunkcje serca w wywiadzie (w tym odstęp QT skorygowany o tętno według wzoru Fridericia [QTcF]>450 msec podczas badania przesiewowego); 6) Nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu pokarmowego, które mogłyby zakłócać wchłanianie leku			
POPULACJA*		RBC + LTR	LTR
Liczebność grup		334	334
Wiek pacjentek w latach: mediana (zakres)		62 (23–91)	63 (29–88)
Płeć (% mężczyzn)		0%	0%
Rasa biała (%)		81%	84%
HER2-		~100% <sup>a</sup>	~100% <sup>a</sup>
Stan zaawansowania choroby (%)	III	<1%	1%
	IV	~100%	99%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	61%	60%
	1	39%	40%
	2	0%	0%
Status receptorów hormonalnych (%)	ER+	99%	~100%
	PR+	81%	83%
Moment diagnozy choroby	Nowozdiagnozowana	34%	34%
	Trwająca choroba	66%	66%
	≤12 mies.	1%	3%

<b>MONALEESA-2</b>				
<b>Czas trwania choroby<sup>a</sup></b> (%)	<b>&gt;12 mies. do ≤24 mies.</b>	4%	4%	
	<b>&gt;24 mies.</b>	60%	58%	
	<b>Nieznany</b>	0%	<1%	
<b>Wcześniejsze leczenie</b> (%)	<b>Adjuwantowa lub neoadjuwantowa CTH</b>	44%	43%	
	<b>Adjuwantowa lub neoadjuwantowa terapia hormonalna</b>	52%	51%	
<b>Rodzaj zastosowanej adjuwantowej lub neoadjuwantowej terapii hormonalnej</b>	<b>ANS</b>	14%	13%	
	<b>EEX</b>	6%	7%	
	<b>Goserelina</b>	2%	1%	
	<b>LTR</b>	10%	7%	
	<b>TMX</b>	42%	43%	
	<b>Inna</b>	1%	1%	
	<b>0</b>	1%	<1%	
<b>Liczba miejsc przerzutów</b>	<b>1</b>	30%	35%	
	<b>2</b>	35%	31%	
	<b>≥3</b>	34%	34%	
	<b>0</b>	1%	<1%	
<b>Umiejscowienie przerzutów</b>	<b>Piersi</b>	2%	3%	
	<b>Kości</b>	<b>Wyłącznie</b>	21%	23%
		<b>Jako jedno z wielu miejsc</b>	74%	73%
	<b>Narządy wewnętrzne (wątroba, płuca itp.)</b>	59%	59%	
	<b>Węzły chłonne</b>	40%	37%	
	<b>Inne</b>	10%	7%	
<b>INTERWENCJA</b>				
<b>Schemat leczenia</b>	RBC + LTR	PLC + LTR		
<b>Dawkowanie</b>	Doustnie RBC w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalna redukcja dawki (z 600 mg do 400 mg lub do 200 mg), która związana była z występowaniem AE związanych z leczeniem;			
	Doustnie LTR stosowany w dawce 2,5 mg przez 28 dni; redukcja dawki LTR była niedozwolona			
<b>Okres leczenia</b>	Doustnie PLC stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); redukcja dawki LTR była niedozwolona			
	Pacjenci, którzy zaprzestali stosowania RBC lub PLC mogli kontynuować leczenie LTR			
<b>Okres leczenia</b>	Mediana czasu ekspozycji na leczenie:			
	1. pośrednia analiza danych (IA1); punkt odcięcia danych styczeń 2016: RBC + LTR: mediana 13,0 mies., PLC + LTR: mediana 12,4 mies. 2. pośrednia analiza danych (IA2); punkt odcięcia danych: styczeń 2017 roku: brak danych			

<b>MONALEESA-2</b>							
	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu pacjenta lub przerwania terapii RBC lub LTR z innych powodów						
<b>Okres obserwacji</b>	IA1; punkt odcięcia danych: styczeń 2016 roku: mediana 15,3 mies. IA2; punkt odcięcia danych: styczeń 2017 roku: mediana 26,4 mies.						
<b>Kointerwencje</b>	Podano informację o tym, że jednoczesne stosowanie leków wpływających na wydłużenie odcinka QT lub indukujących torsade de pointes było niedozwolone.						
<b>Cross-over pacjentek</b>	Cross-over z PLC na RBC nie był dozwolony						
<b>Uwagi</b>	Pacjenci po przerwaniu leczenia RBC lub PLC mogli kontynuować leczenie LTR						
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>							
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA						
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>						
<b>I° punkt końcowy</b>	Przeżycie wolne od progresji (PFS)						
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do wątroby lub do płuc (obecne vs brak); listy randomizacyjne generowane przy pomocy zwalidowanego systemu IRT (ang. <i>Interactive Response Technology</i> )						
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe						
<b>Zaślepienie</b>	TAK, prawidłowe (zaślepieniu podlegali pacjenci i personel medyczny, PLC podawane w identycznej formie co interwencja)						
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia ( <i>study regimen</i> ) oraz u których dokonano co najmniej 1 pomiaru oceny bezpieczeństwa)						
<b>Utrata z badania n (%)</b>	<p>Utrata z badania: Punkt odcięcia danych – styczeń 2016 i styczeń 2017 roku: RBC + LTR: 0/334 (0%) PLC + LTR: 4/334 (1%) - utrata z analizy bezpieczeństwa, ze względu na nieotrzymanie terapii (w tym u 3 pacjentek decyzja lekarza, u 1 pacjenta decyzja chorego)</p> <p>Zaprzestanie terapii: IA1: RBC + LTR: Ogółem 139/334 (42%); w tym 87/334 (26%) z powodu progresji choroby; 25/334 (7%) z powodu AE; 12/334 (4%) z powodu decyzji pacjenta; 10/334 (3%) z powodu decyzji lekarza; 2/334 (&lt;1%) z powodu zgonu; 3/334 (1%) z powodu naruszenia protokołu PLC + LTR: Ogółem 180/334 (54%); w tym 146/334 (44%) z powodu progresji choroby; 7/334 (2%) z powodu AE; 13/334 (4%) z powodu decyzji pacjenta; 13/334 (4%) z powodu decyzji lekarza; 0/334 (0%) z powodu zgonu; 1/334 (&lt;1%) z powodu naruszenia protokołu</p> <p>IA2: RBC + LTR: Ogółem 203/334 (61%); w tym 133/334 (40%) z powodu progresji choroby; 27/334 (8%) z powodu AE; 20/334 (6%) z powodu decyzji pacjenta lub opiekuna; 16/334 (5%) z powodu decyzji lekarza; 4/334 (1%) z powodu zgonu; 3/334 (1%) z powodu naruszenia protokołu PLC + LTR: Ogółem 246/334 (74%); w tym 203/334 (61%) z powodu progresji choroby; 8/334 (2%) z powodu AE; 17/334 (5%) z powodu decyzji pacjenta lub opiekuna; 16/334 (5%) z powodu decyzji lekarza; 1/334 (&lt;1%) z powodu zgonu; 1/334 (&lt;1%) z powodu naruszenia protokołu</p>						
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK						
<b>Ocena w skali Cochrane</b>	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 70%;">ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)</td> <td style="text-align: right;">Niskie</td> </tr> <tr> <td>ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)</td> <td style="text-align: right;">Niskie</td> </tr> <tr> <td>ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)</td> <td style="text-align: right;">Niskie</td> </tr> </table>	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niskie	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Niskie
ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie						
ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niskie						
ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Niskie						



MONALEESA-2		
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niskie
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie
	ryzyko innych błędów	Niskie
<b>Sponsor badania</b>	Novartis Pharmaceuticals	
<b>Parametry podlegające+ ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• odpowiedź na leczenie (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji),</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• toksyczność terapii</li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, ocena centralnej, niezależnej komisji i ocena radiologiczna badacza)</li> <li>• odpowiedź na leczenie oceniana wg RECIST 1.1. (niezależna, poddana zaślepieniu centralna ocena radiologiczna)</li> <li>• zdarzenia niepożądane oraz nieprawidłowości oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.</li> <li>• Jakość życia – kwestionariusze EORTC-C30 (wersja 3.0), EORTC QLQ-BR23 (wersja 1.0), EQ-5D-5L (wersja 4)</li> </ul>	

a) Pacjenci z HER2-:333/334 pacjentek w obu porównywanych grupach.

## C.2. Charakterystyka badania PO25

PO25
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie pozorowane (<i>double-dummy</i>) badanie III fazy w układzie grup równoległych oraz w układzie krzyżowym (cross-over, dla części pacjentek po progresji w wyn ku wcześniejszego leczenia) porównujące LTR z TMX u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi</p> <p>Badanie było pierwotnie zaprojektowane jako trójramienne, składające się z ramienia LTR, TMX oraz z ramienia gdzie skojarzono oba leki (LTR + TMX). Analiza farmakokinetyczna wykazała, że dodanie TMX do LTR prowadzi do obniżenia poziomu LTR we krwi, średnio o 38%, stąd randomizacja do tego ramienia została przerwana. Wstępnie do ramienia LTR + TMX zrandomizowano 23 pacjentek.</p>
<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <p>1) Kobiety w okresie pomenopauzalnym; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany (stadium III wg kryterium American Joint Committee on Cancer) niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radiologicznego, lub przerzutowy; 3) Choroba mierzalna, z wyjątkiem przypadków choroby blastycznej kości (zmiany niemierzalne), zmiany w kościach określane jako możliwe do zmierzenia, jeżeli mają co najmniej 50% zmian litycznych (zmiany poniżej 50% były poddawane tylko ocenie progresji choroby, bez oceny odpowiedzi na leczenie); 4) Obecność receptorów ER+ i/lub PR+ (do badania włączano także pacjentek o nieznanym statusie ER i PR w przypadku, gdy nie jest znane żadne badanie, które wykazało pozytywny lub negatywny wynik dotyczący statusu ER i PR); 5) Dozwolone stosowanie uprzednio jednego schematu CTH, pod warunkiem wystąpienia progresji choroby w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 6) Stan sprawności co najmniej 50 wg skali Karnofsky'ego (0–2 wg skali WHO); 7) Dozwolone leczenie przerzutów do kości bisfosfonianami w czasie randomizacji lub na początku cross-over, gdy udokumentowano progresję choroby w kościach</p>
<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <p>1) Przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym; 2) Obustronne, rozproszone zapalenie naczyń chłonnych w płucach zajmujące ponad 50% powierzchni płuc; 3) Przerzuty zajmujące ponad 1/3 wątroby (ocenione za pomocą tomografii komputerowej i/lub sonogramu); 4) Zapalny rak piersi; 5) Współistniejący lub występujący w przeszłości inny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem przeciwnieglego raka piersi, raka in situ szyjki macicy lezonego biopsją stożkową lub odpowiednio lezonego raka podstawnego lub płaskonabłonkowego skóry) lub niekontrolowane stany chorobowe, takie jak choroba serca lub cukrzyca; 6) Nawrót choroby lub oporność podczas adjuwantowej terapii antyestrogenowej lub w ciągu 12 mies. od zakończenia takiego leczenia; 7) Leczenie adjuwantowe za pomocą innych leków niż antyestrogeny 8) Wcześniejsze, systemowe leczenie endokrynne zaawansowanej choroby; 9) Stosowanie systemowych leków będących w fazie badań klinicznych w ciągu minionych 30 dni; 10) Stosowanie miejscowych, leków będących w fazie badań klinicznych w ciągu minionych 7 dni; 11) Jednoczesne leczenie przeciwnowotworowe, przedłużone ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami (z wyjątkiem miejscowych zastosowań, aerozoli wziewnych, kropli do oczu lub miejscowych zastrzyków); 12) Przewlekła jednoczesna</p>

## PO25

terapia bisfosfonianowa hiperkalcemii i leczenie bisfosfonianami w zapobieganiu przerzutom do kości; 13) Radioterapia lub zabieg chirurgiczny na pojedynczej zmianie nowotworowej (dopuszczalna radioterapia lub operacja w ograniczonym obszarze innym niż jedno miejsce choroby; napromieniowane lub wyciszone zmiany były następnie traktowane jako niemożliwe do oceny i monitorowane tylko do oceny progresji choroby)

POPULACJA*			LTR	TMX
Liczebność grup			453 <sup>a</sup>	454 <sup>a</sup>
Wiek pacjentek w latach: mediana (zakres)			65 (31–96)	64 (31–93)
Płeć (% mężczyzn)			0%	0%
Rasa biała (%)			bd	bd
HER2-			69% <sup>b</sup>	72% <sup>b</sup>
Stan zaawansowania choroby (%)	III		bd	bd
	IV <sup>a</sup>		32%	32%
	Choroba przerzutowa, nawrotowa		68%	68%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0		bd	bd
	1		bd	bd
	2		bd	bd
Stan sprawności wg skali Karnofsky'ego	90–100		56%	58%
	70–80		38%	33%
	50–60		7%	9%
	Nie raportowano		0%	<1%
Status receptorów hormonalnych (%)	ER+ i/lub PR+		65% <sup>c</sup>	67% <sup>c</sup>
	ER i PR nieznany		34%	33%
	ER nieznany i PR-		<1%	0%
Moment diagnozy choroby	Nowozdiagnozowana		bd	bd
	Trwająca choroba		bd	bd
Czas trwania choroby (%)	≤12 mies.		bd	bd
	>12 mies. do ≤24 mies.		bd	bd
	>24 mies.		bd	bd
	Nieznany		bd	bd
Wcześniejsze leczenie (%)	Adjuwantowa lub neoadjuwantowa CTH		21% <sup>d</sup>	23% <sup>d</sup>
	Adjuwantowa lub neoadjuwantowa terapia hormonalna		19% <sup>d</sup>	18% <sup>d</sup>
	CTH systemowa		9%	11%
	ANS		bd	bd
	EXE		bd	bd

PO25				
Rodzaj zastosowanej adjuwantowej lub neoadjuwantowej terapii hormonalnej	Goserelina	bd	bd	
	LTR	bd	bd	
	TMX	bd	bd	
	Inna	bd	bd	
Liczba miejsc przerzutów	0	bd	bd	
	1	bd	bd	
	2	bd	bd	
	≥3	bd	bd	
Umiejscowienie przerzutów	Piersi	bd	bd	
	Kości	Wyłącznie	15%	16%
		Jako jedno z wielu miejsc	32%	29%
	Kości i tkanka miękka		17%	13%
	Tkanka miękka		25%	25%
	Narządy wewnętrzne (wątroba, płuca itp.)	Wyłącznie	12%	13%
		Jako jedno z wielu miejsc	43%	46%
	Narządy wewnętrzne i kości		10%	10%
	Narządy wewnętrzne i tkanka miękka		9%	11%
	Narządy wewnętrzne, tkanka miękka i kości		13%	11%
	Węzły chłonne		bd	bd
	Inne		bd	bd
	INTERWENCJA			
Schemat leczenia	LTR + PLC	TMX + PLC		
Dawkowanie	LTR w dawce 2,5 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania leczenia + PLC odpowiadające TMX (tabletki, metoda podwójnego pozorowania, <i>double-dummy</i> ) TMX w dawce 20 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania leczenia + PLC odpowiadające LTR (tabletki, metoda podwójnego pozorowania, <i>double-dummy</i> )			
Okres leczenia	bd Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, innych powodów powołujących zaprzestanie terapii.			
Okres obserwacji	Pierwotna analiza (punkt odcięcia danych marzec 2000): Mediana: około 18 mies.  Aktualizacja wyników (punkt odcięcia danych wrzesień 2001): Mediana: 32 mies.			
Kointerwencje	bd			

PO25		
<b>Cross-over pacjentek</b>	Możliwy <i>cross-over</i> (z zachowaniem podwójnego zaślepienia) pacjentek do przeciwnego leczenia, o ile po wystąpieniu progresji lub zaprzestania terapii z powodu AE pacjentka nadal kwalifikował się do hormonoterapii	
<b>Uwagi</b>	brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>I° punkt końcowy</b>	Czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do najwcześniejszego momentu progresji choroby)	
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja komputerowa z zastosowaniem list wykorzystujących permutowane bloki o stałym rozmiarze, brak straty kacji	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Alokacja komputerowa	
<b>Zaślepienie</b>	Tak, prawidłowe (ten sam sposób podania leków, zastosowano metodę podwójnego pozorowania (double-dummy))	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: mITT <sup>a</sup> (włączono pacjentek z udokumentowanym zaawansowanym rakiem piersi, którzy byli leczeni w ośrodkach przestrzegających zasad Dobrej Praktyki Klinicznej) Bp: mITT (wykluczono pacjentki, które nie otrzymały badanego leku oraz pacjentki z ośrodków nieprzestrzegających zasad Dobrej Praktyki Klinicznej)	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	<p>Utrata z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LTR: 5/458 (1%) w tym 2/458 (&lt;1%) z powodu niespełnienia zasad Dobrej Praktyki Klinicznej, 3/458 (&lt;1%) z powodu braku aktywnej, zaawansowanej choroby</li> <li>TMX: 4/458 (&lt;1%) w tym 2/458 (&lt;1%) z powodu niespełnienia zasad Dobrej Praktyki Klinicznej, 2/458 (&lt;1%) z powodu braku aktywnej, zaawansowanej choroby</li> </ul> <p>Zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LTR: ogółem 401/453 (w tym 162/453 (36%) zakończyło I-liniowe leczenie bez przechodzenia <i>cross-over</i>; 239/453 (53%) przeszło do fazy <i>cross-over</i> i rozpoczęło leczenie TMX (przyczyny wejścia do fazy <i>cross-over</i>: u 233/239 (97%) doszło do przerwania wcześniejszego leczenia z powodu progresji choroby, a u 6/239 (3%) z powodu innej przyczyny)</li> <li>TMX: 427/454 ((w tym 199/454 (44%) zakończyło I-liniowe leczenie bez przechodzenia <i>cross-over</i>; 228/454 (50%) przeszło <i>cross-over</i> i rozpoczęło leczenie LTR (przyczyny wejścia pacjentek do fazy <i>cross-over</i>: u 226/228 (99%) doszło do przerwania wcześniejszego leczenia z powodu progresji choroby, a u 2/228 (1%) z powodu innej przyczyny)</li> </ul>	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Cross-over</b>	Przejście LTR → TMX: 239/453 (53%) Przejście TMX → LTR: 228/454 (50%)	
<b>Ocena w skali Cochrane</b>	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niejasne
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Niskie
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niskie
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie
	ryzyko innych błędów	Niskie
<b>Sponsor badania</b>	Novartis Pharma AG	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	• Czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do najwcześniejszego momentu progresji choroby)	

**PO25**

- czas do odpowiedzi na leczenie (TTR, pacjenci z odpowiedzią czas od randomizacji do najwcześniejszego momentu odpowiedzi na leczenie)
- czas do niepowodzenia leczenia (TTF, czas od randomizacji do najwcześniejszego momentu progresji choroby, rezygnacji z leczenia z jakiegokolwiek powodu, wycofania zgody na leczenie, utraty w FU lub zgonu z jakiegokolwiek powodu)
- przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),
- toksyczność terapii

**Metody oceny stosowane w badaniu**

- TTP, TTF (zaślepiąca wewnętrzna ocena Novartis oraz centralna ocena radiologiczna ośrodka – ostateczna decyzja w przypadku rozbieżności dwóch ocen należała do badacza),
- odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów *International Union Against Cancer* . (zaślepiąca wewnętrzna ocena Novartis oraz centralna ocena radiologiczna – ostateczna decyzja w przypadku rozbieżności dwóch ocen należała do badacza),
- przeżycie całkowite (OS; zaślepiąca wewnętrzna ocena Novartis)
- zdarzenia niepożądane oraz nieprawidłowości oceniane wg NCI CTCAE, wersja 1.3.

a) Do poszczególnych grup badania zrandomizowano po 458 pacjentek. W grupie LTR analizie poddano 453 pacjentek (wykluczono 5 pacjentek, gdyż 2 pacjentki pochodziło z ośrodków nie przestrzegających zasad Dobrej Praktyki Klinicznej, 3 pacjentki nie miało potwierdzonego zaawansowanego raka piersi). W grupie TMX analizie poddano 454 pacjentki (wykluczono 4 pacjentki, 2 pacjentki pochodziło z ośrodków nie przestrzegających zasad Dobrej Praktyki Klinicznej, 2 pacjentki nie miało potwierdzonego zaawansowanego raka piersi).

b) Dane pochodzą z publikacji dodatkowej do badania PO25 (Lipton 2003), w której przedstawiono wyniki pacjentek w zależności od stężenia HER2 w osoczu (podwyższone oznacza HER2+, normalne HER2-). Analiza ta możliwa była dla 283 pacjentek z grupy 453 pacjentek stosujących LTR oraz 279 pacjentek z grupy 454 pacjentek stosujących TMX.

c) Nowotwór w stadium IV lub wcześniejszym.

d) Podano informację o odsetku pacjentek leczonych adjuwantowo, brak informacji o leczeniu neoadjuwantowym.

e) 2 pacjentki (po 1 w grupie LTR i 1 w grupie TMX nie otrzymało leczenia, ale zostali oni włączeni przez autorów badania do „*intent to treat population*”

### C.3. Wiarygodność badań

Tabela 48.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie *Cochrane Handbook*

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	
MONALEESA-2	Uzasadnienie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja za pomocą list randomizacyjnych generowanych za pomocą interaktywnego systemu komputerowego, randomizacja ze stratyfikacją	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentek do grup: zwalidowany system IRT	Zaślepieno uczestników badania oraz personel (badacze jak i pacjenci nie mieli świadomości przynależności do grup, w protokole badania podkreślono informację o identycznej formulacji interwencji i PLC)	Punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem oceniane przez zaślepioną niezależną, centralną komisję	Podano pełną informację o utracie pacjentek z badania oraz informację o metodzie imputacji brakujących danych	Dostępny protokół do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych
	Ryzyko	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	
PO25	Uzasadnienie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja za pomocą list generowanych komputerowo z zastosowaniem permutowanych bloków o stałej wielkości, brak stratyfikacji	Podano informację o metodzie alokacji (komputerowa). Nie jest jednak jasne czy dotrzymano ukrycia kodu alokacji.	Zastosowano podwójne zaślepienie przeprowadzone w sposób poprawny. Ponadto zastosowane metodę podwójnego pozorowania ( <i>double-dummy</i> )	Zastosowano zaślepienie osób oceniających punkty końcowe związane ze skutecznością	Podano pełną informację o utracie pacjentek z badania	Wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

## ANEKS D. BADANIA W TOKU

Tabela 49.  
Opis badań klinicznych w toku dla rybocyklibu

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowan a wielkość próby	Ramię badania			Rok rozpoczęcia/ zakończenie badania/Sponsor
					1.	2.	3.	
<b>NCT01857193/EudraCT 2012-005461-13/ CLEE011X2106 (I faza) [52, 53]</b>	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośle pacjentki (≥18 roku życia) po menopauzie z lokalnie zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi ER+,HER2- (nie możliwym do wyleczenia chirurgiczne lub RTH), z nawrotem choroby ≥12 mies. od zastosowania terapii adjuwantowej ANS/LTR, z progresją choroby ≥1 mies. od zastosowania terapii ANS/LTR lokalnie zaawansowanej/przerzutowej choroby, ze stanem sprawności ECOG 0–1;	185	RBC + EXE	RBC + EXE+ EWE	x	09.2013/09.2018/N ovartis Pharmaceuticals/ Novartis Pharma Services AG
<b>EudraCT2013-001219- 57/CLEE011X2107 (Ib/II faza) [54]</b>	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośle pacjentki (≥18 roku życia) po menopauzie z lokalnie zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi ER+,HER2-, uprzednio nie przyjmujące terapii choroby przerzutowej lub uprzednio przyjmujące HTH i max. 1 schemat CTH choroby miejscowo zaawansowanej/przerzutowej;	150	RBC + LTR	BYL719 + LTR	RBC + BYL719 + LTR	10.2013/bd/Novarti s Farmacéutica, S.A.

ANS – anastrozol; EWE – ewerolimus; EXE – eksemestan; LTR – letrozol; nRCT – nierandomizowane badanie kliniczne (ang. *non-randomized clinical trial*); O – badanie otwarte (ang. *open label*); PLC – placebo; RBC – rybocyklib; RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*); RTH – radioterapia; Z – badanie zaślepienie (ang. *blind*);

## ANEKS E. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADAŃ

### E.1. Wyniki badania MONALEESA-2 (RBC + LTR vs LTR)

#### E.1.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 50.  
Ekspozycja na leczenie dla porównania RBC + LTR vs LTR

Punkt końcowy	RBC + LTR			LTR		
	N	Mediana (zakres)	SD	N	Mediana (zakres)	SD
Okres obserwacji: mediana 15,3 mies.						
Ekspozycja na leczenie [mies.]	334	13,0 mies.	bd	330	12,4 mies.	bd
Okres obserwacji: mediana 26,4 mies.						
Ekspozycja na leczenie [mies.]	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Tabela 51.  
Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania RBC + LTR vs LTR

Kontynuowanie terapii	RBC + LTR	LTR
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	0/334 (0%)	4/334 (1%)
Pacjenci kontynuujący terapię	Mediana okresu obserwacji 15,3 mies.	195/334 (58%)
	Mediana okresu obserwacji 26,4 mies.	131/334 (39%)
		88/334 (26%)

#### E.1.2. Zdarzenia niepożądane



Tabela 52.

Zdarzenia niepożądane (n/N (%)) raportowane u ≥15% pacjentek z danych grup\* dla porównania RBC + LTR vs LTR (mediana okresu obserwacji: 15,3 mies.)

Punkt końcowy	Ogółem				Zdarzenia 3. stopnia				Zdarzenia 4. stopnia			
	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Neutropenia <sup>a</sup>	248/334 (74%)	17/330 (5%)	<b>14,41 [9,03; 23,00]</b>	<b>NNH = 1 [1; 1]</b>	166/334 (50%)	3/330 (1%)	<b>54,67 [17,63; 169,51]</b>	<b>NNH = 2 [1; 2]</b>	32/334 (10%)	0/330 (0%)	<b>64,22 [3,95; 1044,50]</b>	<b>NNH = 10 [7; 15]</b>
Nudności	172/334 (51%)	94/330 (28%)	<b>1,81 [1,48; 2,21]</b>	<b>NNH = 4 [3; 6]</b>	8/334 (2%)	2/330 (1%)	3,95 [0,85; 18,47]	0,02 [-0,001; 0,04]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
Zakażenia	168/334 (50%)	140/330 (42%)	<b>1,19 [1,01; 1,40]</b>	<b>NNH = 12 [6; 319]</b>	12/334 (4%)	7/330 (2%)	1,69 [0,68; 4,25]	0,01 [-0,01; 0,04]	2/334 (1%)	1/330 (<1%)	1,98 [0,18; 21,69]	0,003 [-0,01; 0,01]
Zmęczenie	122/334 (37%)	99/330 (30%)	1,22 [0,98; 1,51]	0,07 [-0,01; 0,14]	7/334 (2%)	3/330 (1%)	2,31 [0,60; 8,84]	0,01 [-0,01; 0,03]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]
Biegunka	117/334 (35%)	73/330 (22%)	<b>1,58 [1,23; 2,03]</b>	<b>NNH = 7 [5; 16]</b>	4/334 (1%)	3/330 (1%)	1,32 [0,30; 5,84]	0,003 [-0,01; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
Łysienie	111/334 (33%)	51/330 (15%)	<b>2,15 [1,60; 2,89]</b>	<b>NNH = 5 [4; 8]</b>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Leukopenia	110/334 (33%)	13/330 (4%)	<b>8,36 [4,80; 14,55]</b>	<b>NNH = 3 [2; 4]</b>	66/334 (20%)	2/330 (1%)	<b>32,60 [8,05; 132,02]</b>	<b>NNH = 5 [4; 6]</b>	4/334 (1%)	0/330 (0%)	8,89 [0,48; 164,52]	0,01 [-0,001; 0,03]
Wymioty	98/334 (29%)	51/330 (15%)	<b>1,90 [1,40; 2,57]</b>	<b>NNH = 7 [4; 13]</b>	12/334 (4%)	3/330 (1%)	<b>3,95 [1,13; 13,88]</b>	<b>NNH = 37 [20; 227]</b>	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
Ból stawów	91/334 (27%)	95/330 (29%)	0,95 [0,74; 1,21]	-0,02 [-0,08; 0,05]	2/334 (1%)	3/330 (1%)	0,66 [0,11; 3,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]
Zaparcia	83/334 (25%)	63/330 (19%)	1,30 [0,97; 1,74]	0,06 [-0,01; 0,12]	4/334 (1%)	0/330 (0%)	8,89 [0,48; 164,52]	0,01 [-0,001; 0,03]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
Ból głowy	74/334 (22%)	63/330 (19%)	1,16 [0,86; 1,57]	0,03 [-0,03; 0,09]	1/334 (<1%)	1/330 (<1%)	0,99 [0,06; 15,73]	-0,0004 [-0,01; 0,01]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				Zdarzenia 3. stopnia				Zdarzenia 4. stopnia			
	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Uderzenia gorąca</b>	70/334 (21%)	78/330 (24%)	0,89 [0,67; 1,18]	-0,03 [-0,09; 0,04]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Ból pleców</b>	66/334 (20%)	58/330 (18%)	1,12 [0,82; 1,55]	0,02 [-0,04; 0,08]	7/334 (2%)	1/330 (<1%)	6,92 [0,86; 55,90]	<b>NNH = 55 [29; 684]</b>	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Kaszel</b>	65/334 (19%)	59/330 (18%)	1,09 [0,79; 1,50]	0,02 [-0,04; 0,08]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Anemia<sup>b</sup></b>	62/334 (19%)	15/330 (5%)	<b>4,08 [2,37; 7,03]</b>	<b>NNH = 7 [5; 10]</b>	3/334 (1%)	4/330 (1%)	0,74 [0,17; 3,29]	-0,003 [-0,02; 0,01]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Zmniejszenie apetytu</b>	62/334 (19%)	50/330 (15%)	1,23 [0,87; 1,72]	0,03 [-0,02; 0,09]	5/334 (1%)	1/330 (<1%)	4,94 [0,58; 42,06]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Wysypka</b>	57/334 (17%)	26/330 (8%)	<b>2,17 [1,40; 3,36]</b>	<b>NNH = 10 [7; 23]</b>	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Zwiększenie stężenia ALT</b>	52/334 (16%)	13/330 (4%)	<b>3,95 [2,19; 7,12]</b>	<b>NNH = 8 [6; 13]</b>	25/334 (7%)	4/330 (1%)	<b>6,18 [2,17; 17,55]</b>	<b>NNH = 15 [10; 31]</b>	6/334 (2%)	0/330 (0%)	12,84 [0,73; 227,09]	<b>NNH = 55 [30; 382]</b>
<b>Zwiększenie stężenia AST</b>	50/334 (15%)	12/330 (4%)	<b>4,12 [2,23; 7,59]</b>	<b>NNH = 8 [6; 14]</b>	16/334 (5%)	4/330 (1%)	<b>3,95 [1,34; 11,70]</b>	<b>NNH = 27 [16; 99]</b>	3/334 (1%)	0/330 (0%)	6,92 [0,36; 133,38]	0,01 [-0,003; 0,02]
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	5/334 (1%)	0/330 (0%)	<b>10,87 [0,60; 195,77]</b>	<b>NNH = 66 [34; 1363]</b>	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
<b>Zakażenia dróg moczowych<sup>c</sup></b>	36/334 (11%)	27/330 (8%)	1,32 [0,82; 2,12]	0,03 [-0,02; 0,07]	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
<b>Zakażenia górnych dróg oddechowych<sup>c</sup></b>	35/334 (10%)	35/330 (11%)	0,99 [0,63; 1,54]	-0,001 [-0,05; 0,05]	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				Zdarzenia 3. stopnia				Zdarzenia 4. stopnia			
	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Wydłużenie odcinka QTcF o ponad 60 msec</b>	9/334 (3%)	0/330 (0%)	<b>18,77 [1,10; 321,24]</b>	<b>NNH = 38 [23; 116]</b>	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
<b>Co najmniej jedno wydłużenie odcinka QTcF o ponad 480 msec</b>	11/334 (3%) <sup>d</sup>	1/330 (<1%)	<b>10,87 [1,41; 83,71]</b>	<b>NNH = 33 [20; 101]</b>	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
<b>Nadciśnienie tętnicze<sup>e</sup></b>	33/334 (10%)	36/330 (11%)	0,91 [0,58; 1,42]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
<b>Limfopenia<sup>e</sup></b>	23/334 (7%)	<b>3/330 (1%)</b>	<b>7,57 [2,30; 24,99]</b>	<b>NNH = 16 [11; 32]</b>	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND

Okres obserwacji: mediana 15,3 mies.; QTcF – odstęp QT skorygowany według wzoru Fridericia

\* Z wyjątkiem gorączki neutropenicznej, zakażenia dróg moczowych oraz oddechowych, wydłużenia odcinka QTcF, nadciśnienia tętniczego oraz limfopenii (raportowane u <15% populacji, wyniki przedstawione w publikacji głównej do badania).

a) Włączając zmniejszony poziom neutrofilii oraz granulocytopenię.

b) Włączając anemię oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

c) W większości raportowano przypadki 1. lub 2. stopnia.

d) W tym 1 pacjentka charakteryzująca się zaburzeniami kardiologicznymi w momencie rozpoczęcia badania (*baseline*) oraz 6 pacjentek z wydłużeniem odcinka QTcF o ponad 60 msec. Większość z tych pacjentek mogła kontynuować leczenie z zastosowaniem 600 mg RBC.

e) AE 3–4. stopnia.

Tabela 53.

Zdarzenia niepożądane (n/N (%)) raportowane u ≥20% pacjentek z danych grup dla porównania RBC + LTR vs LTR (mediana okresu obserwacji: 26,4 mies.)

Punkt końcowy	Ogółem				Zdarzenia 3. stopnia				Zdarzenia 4. stopnia			
	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Neutropenia</b>	214/334 (64%)	16/330 (5%)	<b>13,21 [8,14; 21,46]</b>	<b>NNH = 1 [1; 1]</b>	139/334 (42%)	3/330 (1%)	<b>45,78 [14,74; 142,22]</b>	<b>NNH = 2 [2; 2]</b>	29/334 (9%)	0/330 (0%)	<b>58,30 [3,58; 950,13]</b>	<b>NNH = 11 [8; 17]</b>
<b>Nudności</b>	178/334 (53%)	101/330 (31%)	<b>1,74 [1,44; 2,11]</b>	<b>NNH = 4 [3; 6]</b>	8/334 (2%)	2/330 (1%)	3,95 [0,85; 18,47]	0,02 [-0,001; 0,04]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Zmęczenie</b>	138/334 (41%)	107/330 (32%)	<b>1,27 [1,04; 1,56]</b>	<b>NNH = 11 [6; 63]</b>	9/334 (3%)	3/330 (1%)	2,96 [0,81; 10,85]	0,02 [-0,002; 0,04]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Biegunka</b>	128/334 (38%)	81/330 (25%)	<b>1,56 [1,24; 1,97]</b>	<b>NNH = 7 [4; 14]</b>	8/334 (2%)	3/330 (1%)	2,63 [0,71; 9,84]	0,01 [-0,004; 0,03]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Łysienie</b>	115/334 (34%)	53/330 (16%)	<b>2,14 [1,61; 2,86]</b>	<b>NNH = 5 [4; 8]</b>	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Wymioty</b>	112/334 (34%)	55/330 (17%)	<b>2,01 [1,51; 2,67]</b>	<b>NNH = 5 [4; 9]</b>	12/334 (4%)	3/330 (1%)	<b>3,95 [1,13; 13,88]</b>	<b>NNH = 37 [20; 227]</b>	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Ból stawów</b>	111/334 (33%)	108/330 (33%)	1,02 [0,82; 1,26]	0,01 [-0,07; 0,08]	2/334 (1%)	4/330 (1%)	0,49 [0,09; 2,68]	-0,01 [-0,02; 0,01]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Zaparcia</b>	93/334 (28%)	71/330 (22%)	1,29 [0,99; 1,69]	0,06 [-0,002; 0,13]	4/334 (1%)	0/330 (0%)	8,89 [0,48; 164,52]	0,01 [-0,001; 0,03]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Ból głowy</b>	90/334 (27%)	69/330 (21%)	1,29 [0,98; 1,70]	0,06 [-0,004; 0,13]	1/334 (<1%)	2/330 (1%)	0,49 [0,05; 5,42]	-0,003 [-0,01; 0,01]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Uderzenia gorąca</b>	82/334 (25%)	84/330 (25%)	0,96 [0,74; 1,26]	-0,01 [-0,07; 0,06]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Ból pleców</b>	81/334 (24%)	67/330 (20%)	1,19 [0,90; 1,59]	0,04 [-0,02; 0,10]	10/334 (3%)	1/330 (<1%)	<b>9,88 [1,27; 76,75]</b>	<b>NNH = 37 [21; 129]</b>	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Kaszel</b>	77/334 (23%)	70/330 (21%)	1,09 [0,82; 1,45]	0,02 [-0,04; 0,08]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				Zdarzenia 3. stopnia				Zdarzenia 4. stopnia			
	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Zmniejszenie liczby neutrofilii</b>	72/334 (22%)	4/330 (1%)	<b>17,78 [6,57; 48,12]</b>	<b>NNH = 4 [4; 6]</b>	53/334 (16%)	1/330 (<1%)	<b>52,37 [7,28; 376,44]</b>	<b>NNH = 6 [5; 8]</b>	3/334 (1%)	0/330 (0%)	6,92 [0,36; 133,38]	0,01 [-0,003; 0,02]
<b>Anemia</b>	69/334 (21%)	19/330 (6%)	<b>3,59 [2,21; 5,82]</b>	<b>NNH = 6 [5; 10]</b>	6/334 (2%)	4/330 (1%)	1,48 [0,42; 5,20]	0,01 [-0,01; 0,02]	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]
<b>Zmniejszenie apetytu</b>	69/334 (21%)	52/330 (16%)	1,31 [0,95; 1,82]	0,05 [-0,01; 0,11]	5/334 (1%)	1/330 (<1%)	4,94 [0,58; 42,06]	0,01 [-0,002; 0,03]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND

Okres obserwacji: mediana 26,4 mies.

Tabela 54.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (n/N (%)) raportowane u ≥1 pacjenta w którejkolwiek z grup dla porównania RBC + LTR vs LTR

Punkt końcowy	Ogółem				Ciężkie zdarzenia 3. stopnia				Ciężkie zdarzenia 4. stopnia			
	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Ból brzucha</b>	5/334 (1%)	0/330 (0%)	10,87 [0,60; 195,77]	<b>NNH = 66 [34; 1363]</b>	3/334 (1%)	0/330 (0%)	6,92 [0,36; 133,38]	0,01 [-0,003; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Wymioty</b>	5/334 (1%)	2/330 (1%)	2,47 [0,48; 12,64]	0,01 [-0,01; 0,02]	3/334 (1%)	2/330 (1%)	1,48 [0,25; 8,81]	0,003 [-0,01; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Zwiększenie stężenia ALT</b>	4/334 (1%)	0/330 (0%)	8,89 [0,48; 164,52]	0,01 [-0,001; 0,03]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]	3/334 (1%)	0/330 (0%)	6,92 [0,36; 133,38]	0,01 [-0,003; 0,02]
<b>Anemia</b>	4/334 (1%)	1/330 (<1%)	3,95 [0,44; 35,17]	0,01 [-0,004; 0,02]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Zaparcia</b>	4/334 (1%)	0/330 (0%)	8,89 [0,48; 164,52]	0,01 [-0,001; 0,03]	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Duszność</b>	4/334 (1%)	1/330 (<1%)	3,95 [0,44; 35,17]	0,01 [-0,004; 0,02]	3/334 (1%)	1/330 (<1%)	2,96 [0,31; 28,35]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				Ciężkie zdarzenia 3. stopnia				Ciężkie zdarzenia 4. stopnia			
	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	4/334 (1%)	0/330 (0%)	8,89 [0,48; 164,52]	0,01 [-0,001; 0,03]	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Nudności</b>	4/334 (1%)	2/330 (1%)	1,98 [0,36; 10,72]	0,01 [-0,01; 0,02]	2/334 (1%)	2/330 (1%)	0,99 [0,14; 6,97]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Zwiększenie stężenia AST</b>	3/334 (1%)	0/330 (0%)	6,92 [0,36; 133,38]	0,01 [-0,003; 0,02]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Ból pleców</b>	3/334 (1%)	1/330 (<1%)	2,96 [0,31; 28,35]	0,01 [-0,01; 0,02]	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Nieukładowe zawroty głowy</b>	3/334 (1%)	0/330 (0%)	6,92 [0,36; 133,38]	0,01 [-0,003; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Ogólne pogorszenie stanu zdrowia</b>	3/334 (1%)	1/330 (<1%)	2,96 [0,31; 28,35]	0,01 [-0,01; 0,02]	3/334 (1%)	1/330 (<1%)	2,96 [0,31; 28,35]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Hepatotoksyczność</b>	3/334 (1%)	0/330 (0%)	6,92 [0,36; 133,38]	0,01 [-0,003; 0,02]	3/334 (1%)	0/330 (0%)	6,92 [0,36; 133,38]	0,01 [-0,003; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym</b>	3/334 (1%)	1/330 (<1%)	2,96 [0,31; 28,35]	0,01 [-0,01; 0,02]	2/334 (1%)	1/330 (<1%)	1,98 [0,18; 21,69]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Sepsa</b>	3/334 (1%)	0/330 (0%)	6,92 [0,36; 133,38]	0,01 [-0,003; 0,02]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]
<b>Omdlenie</b>	3/334 (1%)	0/330 (0%)	6,92 [0,36; 133,38]	0,01 [-0,003; 0,02]	3/334 (1%)	0/330 (0%)	6,92 [0,36; 133,38]	0,01 [-0,003; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Wodobrzusze</b>	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Zapalenie pęcherzyka żółciowego</b>	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				Ciężkie zdarzenia 3. stopnia				Ciężkie zdarzenia 4. stopnia			
	RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR		RBC + LTR	LTR	RBC + LTR vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Odwodnienie</b>	2/334 (1%)	1/330 (<1%)	1,98 [0,18; 21,69]	0,003 [-0,01; 0,01]	1/334 (<1%)	1/330 (<1%)	0,99 [0,06; 15,73]	-0,00004 [-0,01; 0,01]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Biegunka</b>	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Złamanie kości udowej</b>	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Niewydolność wątroby</b>	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Niedociśnienie</b>	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Zmiany stanu psychicznego</b>	2/334 (1%)	1/330 (<1%)	1,98 [0,18; 21,69]	0,003 [-0,01; 0,01]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Neutropenia</b>	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]
<b>Niesercowy ból w klatce piersiowej</b>	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Wysięk opłucnowy</b>	2/334 (1%)	4/330 (1%)	0,49 [0,09; 2,68]	-0,01 [-0,02; 0,01]	1/334 (<1%)	3/330 (1%)	0,33 [0,03; 3,15]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Zatorowość płucna</b>	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Gorączka</b>	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Zakażenie dróg moczowych</b>	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Złamanie kompresyjne kręgosłupa</b>	0/334 (0%)	2/330 (1%)	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0/334 (0%)	2/330 (1%)	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND

Okres obserwacji: mediana 15,3 mies.



### E.1.3. Jakość życia

Tabela 55.  
Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania RBC + LTR vs LTR

Punkt pomiaru	Zmiana wartości względem wartości początkowej, LSM (SEM)				Różnica LSM [95%CI]*
	Nb	RBC + LTR	Nk	LTR	RBC + LTR vs LTR
Cykl 3, dzień 1	285	3,08 (0,96)	285	4,84 (0,97)	-1,76 [-4,43; 0,91]
Cykl 5, dzień 1	262	5,06 (1,03)	254	6,34 (1,05)	-1,28 [-4,16; 1,60]
Cykl 7, dzień 1	249	5,11 (1,09)	248	5,87 (1,11)	-0,76 [-3,81; 2,29]
Cykl 9, dzień 1	232	5,44 (1,14)	219	7,82 (1,15)	-2,38 [-5,55; 0,79]
Cykl 11, dzień 1	223	5,19 (1,15)	193	6,52 (1,26)	-1,33 [-4,67; 2,01]
Cykl 13, dzień 1	205	5,87 (1,26)	180	5,84 (1,28)	0,03 [-3,49; 3,55]
Cykl 15, dzień 1	189	5,39 (1,24)	161	8,42 (1,38)	-3,03 [-6,67; 0,61]
Cykl 17, dzień 1	180	4,31 (1,31)	140	6,72 (1,44)	-2,41 [-6,23; 1,41]
Cykl 19, dzień 1	161	5,41 (1,30)	127	6,02 (1,54)	-0,61 [-4,56; 3,34]
Cykl 22, dzień 1 <sup>a</sup>	151	6,69 (1,39)	103	7,64 (1,78)	-0,95 [-5,38; 3,48]
Cykl 25, dzień 1	139	4,69 (1,63)	95	4,44 (1,98)	0,25 [-4,78; 5,28]
Cykl 28, dzień 1 <sup>a</sup>	87	7,49 (1,81)	60	5,56 (2,23)	1,93 [-3,70; 7,56]
Zakończenie leczenia	148	-0,87 (1,68)	201	-0,92 (1,43)	0,05 [-4,27; 4,37]

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*), SEM – błąd standardowy średniej (ang. *standard error of the mean*)  
Dane odczytano z wykresu. Wartość SEM liczona jako średnia arytmetyczna obu wąsów odczytanych z wykresu. Wyższa wartość oznacza lepszą jakość życia w danym punkcie pomiaru, przy czym wyższy wynik o wartości ujemnej oznacza pogorszenie jakości życia. Zmiana wynosząca >5 pkt uznawana za klinicznie istotną.

a) Prawdopodobny cykl i dzień pomiaru – niejednoznaczny opis danych na wykresie, wnioskowanie o punktach pomiaru na podstawie innych danych zamieszczonych w publikacji.

\* Obliczenia własne.

Tabela 56.  
Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) szacowana dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali bólu względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania RBC + LTR vs LTR

Punkt pomiaru	Zmiana wartości względem wartości początkowej, LSM (SEM)				Różnica LSM [95%CI]*
	Nb	RBC + LTR	Nk	LTR	RBC + LTR vs LTR
Cykl 3, dzień 1	285	-6,12 (1,32)	287	-3,08 (1,30)	-3,04 [-6,67; 0,59]
Cykl 5, dzień 1	263	-8,22 (1,30)	260	-4,27 (1,33)	<b>-3,95 [-7,60; -0,30]</b>
Cykl 7, dzień 1	251	-7,61 (1,31)	250	-7,59 (1,29)	-0,02 [-3,62; 3,58]
Cykl 9, dzień 1	231	-6,62 (1,36)	222	-4,99 (1,40)	-1,63 [-5,46; 2,20]
Cykl 11, dzień 1	225	-7,01 (1,45)	197	-3,96 (1,52)	-3,05 [-7,17; 1,07]
Cykl 13, dzień 1	205	-6,37 (1,44)	185	-5,35 (1,50)	-1,02 [-5,10; 3,06]
Cykl 15, dzień 1	189	-6,06 (1,59)	164	-5,82 (1,66)	-0,24 [-4,75; 4,27]
Cykl 17, dzień 1	180	-4,96 (1,55)	143	-3,88 (1,78)	-1,08 [-5,71; 3,55]
Cykl 19, dzień 1	162	-2,80 (1,69)	128	-3,16 (1,96)	0,36 [-4,71; 5,43]
Cykl 22, dzień 1 <sup>a</sup>	151	-3,88 (1,72)	104	-3,80 (2,05)	-0,08 [-5,32; 5,16]

Punkt pomiaru	Zmiana wartości względem wartości początkowej, LSM (SEM)				Różnica LSM [95%CI]*
	Nb	RBC + LTR	Nk	LTR	RBC + LTR vs LTR
<b>Cykl 25, dzień 1</b>	139	-4,04 (1,88)	96	-1,03 (2,33)	-3,01 [-8,88; 2,86]
<b>Cykl 28, dzień 1<sup>a</sup></b>	87	-3,96 (2,38)	60	-1,83 (2,90)	-2,13 [-9,48; 5,22]
<b>Zakończenie leczenia</b>	147	0,33 (2,11)	203	2,21 (1,81)	-1,88 [-7,33; 3,57]

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*), SEM – błąd standardowy średniej (ang. *standard error of the mean*)  
Dane odczytano z wykresu. Wartość SEM liczona jako średnia arytmetyczna obu wąsów odczytanych z wykresu. Wyższy wynik o wartości ujemnej oznacza polepszenie jakości życia w danym punkcie pomiaru. Zmiana wynosząca >5 pkt uznawana za klinicznie istotną.

a) Prawdopodobny cykl i dzień pomiaru – niejednoznaczny opis danych na wykresie, wnioskowanie o punktach pomiaru na podstawie innych danych zamieszczonych w publikacji.

\* Obliczenia własne.

## E.2. Wyniki badania PO25 (TMX vs LTR)

### E.2.1. Progresa choroby

Tabela 57.  
Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania TMX vs LTR

Okres obserwacji: mediana	Punkt końcowy	TMX		LTR		TMX vs LTR	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	Wartość p
<b>18 mies.</b>	<b>TTP</b>	454	6,0 mies. (bd)	453	9,4 mies. (bd)	<b>1,43 [1,22; 1,67]<sup>a</sup></b>	0,0001
<b>32 mies.</b>	<b>TTP</b>	454	6,0 mies. (bd)	453	9,4 mies. (bd)	<b>1,39 [1,20; 1,61]<sup>b</sup></b>	<0,0001

TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*)

a) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,70 [0,60; 0,82], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

b) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,72 [0,62; 0,83], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

Tabela 58.  
Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) dla porównania TMX vs LTR

Okres obserwacji: mediana	Punkt końcowy	TMX		LTR		TMX vs LTR	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	Wartość p
<b>18 mies.</b>	<b>TTF</b>	454	5,7 mies. (bd) <sup>a</sup>	453	9,2 mies. (bd) <sup>b</sup>	<b>1,41 [1,22; 1,64]<sup>c</sup></b>	0,0001
<b>32 mies.</b>	<b>TTF</b>	454	5,7 mies. (bd)	453	9,0 mies. (bd)	1,37 [bd] <sup>d</sup>	<0,0001

TTF – czas, po którym można stwierdzić niepowodzenie leczenia (ang. *time to treatment failure*)

a) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (25 tyg.), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

b) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (40 tyg.), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

c) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,71 [0,61; 0,82], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

d) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,73, obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

## E.2.2. Przeżycie całkowite

**Tabela 59.**  
Odsetki pacjentek z przeżyciem całkowitym kontynuujących terapię przypisaną w ramach randomizacji oraz zmieniających terapię (cross-over) dla porównania TMX vs LTR w populacji ITT

Czas od randomizacji	TMX, n/N (%)				LTR, n/N (%)	
	Pacjenci pozostający przy życiu	Pacjenci kontynuujący terapię przypisaną w ramach randomizacji	Pacjenci zmieniający terapię (cross-over do LTR)	Pacjenci pozostający przy życiu	Pacjenci kontynuujący terapię przypisaną w ramach randomizacji	Pacjenci zmieniający terapię (cross-over do TMX)
6 mies.	408/458 (89%)	234/458 (51%)	73/458 (16%)	426/458 (93%)	307/458 (67%)	50/458 (11%)
12 mies.	344/458 (75%)	137/458 (30%)	147/458 (32%)	380/458 (83%)	206/458 (45%)	128/458 (28%)
18 mies.	298/458 (65%)	101/458 (22%)	179/458 (39%)	339/458 (74%)	142/458 (31%)	183/458 (40%)
24 mies.	261/458 (57%)	69/458 (15%)	197/458 (43%)	284/458 (62%)	101/458 (22%)	206/458 (45%)
30 mies.	229/458 (50%)	46/458 (10%)	215/458 (47%)	243/458 (53%)	78/458 (17%)	224/458 (49%)
36 mies.	169/458 (37%)	23/458 (5%)	224/458 (49%)	156/458 (34%)	46/458 (10%)	234/458 (51%)
42 mies.	87/458 (19%)	14/458 (3%)	224/458 (49%)	69/458 (15%)	14/458 (3%)	238/458 (52%)
48 mies.	27/458 (6%)	3/458 (<1%)	229/458 (50%)	23/458 (5%)	5/458 (1%)	0/458 (0%)
54 mies.	5/458 (1%)	0/458 (0%)	0/458 (0%)	5/458 (1%)	2/458 (<1%)	0/458 (0%)

Mediana okresu obserwacji: 32 mies.

**Tabela 60.**  
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TMX vs LTR

Okres obserwacji: mediana	TMX		LTR		TMX vs LTR	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Ogółem</b>						
18 mies.	bd	bd	bd	bd	bd	bd
32 mies.	458	30 mies. [bd]	458	34 mies. [bd]	bd	0,53
<b>Cenzorowanie czasu do zgonu w momencie cross-over</b>						
18 mies.	bd	bd	bd	bd	bd	bd
32 mies.	bd	30 mies. [27; <36]	bd	42 mies. [36; NE]	bd	bd
<b>Od momentu cross-over</b>						
18 mies.	bd	bd	bd	bd	bd	bd
32 mies.	bd	LTR->TMX 19 mies. [17; 24]	bd	TMX->LTR 31 mies. [22; 40]	bd	bd
<b>Z wykluczeniem pacjentek, które przeszły na drugi lek w momencie progresji (wykluczenie chorych którzy mieli cross-over)</b>						
18 mies.	bd	bd	bd	bd	bd	bd
32 mies.	bd	20 mies. [16; 26]	bd	35 mies. [29;43]	bd	bd

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

**Tabela 61.**  
**Odsetki pacjentek z przeżyciem całkowitym dla porównania TMX vs LTR w populacji ITT**

Czas od randomizacji	TMX	LTR	TMX vs LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
6 mies.	408/458 (89%)	426/458 (93%)	<b>0,96 [0,92; 0,998]</b>	<b>NNH = 25 [13; 414]</b>
12 mies.	344/458 (75%)	380/458 (83%)	<b>0,91 [0,85; 0,97]</b>	<b>NNH = 12 [7; 38]</b>
18 mies.	298/458 (65%)	339/458 (74%)	<b>0,88 [0,81; 0,96]</b>	<b>NNH = 11 [6; 33]</b>
24 mies.	261/458 (57%)	284/458 (62%)	0,92 [0,83; 1,02]	-0,05 [-0,11; 0,01]
30 mies.	229/458 (50%)	243/458 (53%)	0,94 [0,83; 1,07]	-0,03 [-0,10; 0,03]
36 mies.	169/458 (37%)	156/458 (34%)	1,08 [0,91; 1,29]	0,03 [-0,03; 0,09]
42 mies.	87/458 (19%)	69/458 (15%)	1,26 [0,95; 1,68]	0,04 [-0,01; 0,09]
48 mies.	27/458 (6%)	23/458 (5%)	1,17 [0,68; 2,02]	0,01 [-0,02; 0,04]
54 mies.	5/458 (1%)	5/458 (1%)	1,00 [0,29; 3,43]	0,00 [-0,01; 0,01]

W tabeli ujęto wszystkie pacjentki przypisanych do danych grup w ramach randomizacji (bez uwzględnienia cross-over); Mediana okresu obserwacji: 32 mies.

**Tabela 62.**  
**Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + LTR vs TMX**

Okres obserwacji: mediana	OS, HR [95%CI]
<b>TMX vs LTR</b>	
bd	1,04 [0,92; 1,19] <sup>a</sup>

a) Dane z publikacji Riemsma 2010. Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji Riemsma 2010 wynosiła 0,96 [0,84; 1,09], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

### E.2.3. Odpowiedź na leczenie

**Tabela 63.**  
**Odpowiedź na leczenie dla porównania TMX vs LTR dla populacji ITT**

Punkt końcowy	TMX	LTR	TMX vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Okres obserwacji: mediana 18 mies.</b>				
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	92/454 (20%)	137/453 (30%)	<b>0,67 [0,53; 0,84] OR = 0,58 [0,43; 0,79]<sup>d</sup></b>	<b>NNH = 10 [6; 22]</b>
Korzyść kliniczna <sup>a</sup>	173/454 (38%)	221/453 (49%)	<b>0,78 [0,67; 0,91] OR = 0,65 [0,50; 0,84]<sup>e</sup></b>	<b>NNH = 9 [5; 23]</b>
Całkowita odpowiedź (CR)	13/454 (3%)	34/453 (8%)	<b>0,38 [0,20; 0,71]</b>	<b>NNH = 21 [13; 56]</b>
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	79/454 (17%)	103/453 (23%)	<b>0,77 [0,59; 0,995]</b>	<b>NNH = 18 [9; 742]</b>
Stabilna choroba <sup>b</sup>	bd	bd	ND	ND
Progresja choroby	250/454 (55%)	200/453 (44%)	<b>1,25 [1,09; 1,42]</b>	<b>NNH = 9 [5; 22]</b>
Nieznana odpowiedź <sup>c</sup>	31/454 (7%)	32/453 (7%)	0,97 [0,60; 1,56]	-0,002 [-0,04; 0,03]

Punkt końcowy	TMX	LTR	TMX vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Okres obserwacji: mediana 32 mies.</b>				
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>	95/454 (21%)	145/453 (32%)	<b>0,65 [0,52; 0,82] OR = 0,56 [bd]<sup>f</sup></b>	<b>NNH = 9 [5; 18]</b>
<b>Korzyść kliniczna<sup>a</sup></b>	173/454 (38%)	227/453 (50%)	<b>0,76 [0,66; 0,88] OR = 0,62 [bd]<sup>g</sup></b>	<b>NNH = 8 [5; 17]</b>
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	15/454 (3%)	42/453 (9%)	<b>0,36 [0,20; 0,63] OR = 0,33 [bd]<sup>h</sup></b>	<b>NNH = 16 [10; 35]</b>
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</b>	80/454 (18%)	103/453 (23%)	0,77 [0,60; 1,01]	-0,05 [-0,10; 0,001]
<b>Stabilna choroba<sup>b</sup></b>	78/454 (17%)	81/453 (18%)	0,96 [0,72; 1,27]	-0,01 [-0,06; 0,04]
<b>Progresja choroby</b>	387/454 (85%)	359/453 (79%)	<b>1,08 [1,01; 1,14]</b>	<b>NNH = 16 [9; 96]</b>
<b>Nieznana odpowiedź</b>	bd	bd	ND	ND

a) Definiowano jako całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, stabilną chorobę trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak zarówno całkowitej odpowiedzi, jak i progresji choroby trwających co najmniej 24 tyg.

b) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

c) Dotyczy pacjentek z przerzutami do kości (zmiany blastyczne), którzy byli oceniani tylko odnośnie do progresji choroby oraz pacjentek z niekompletną lub częściową oceną guza przez cały okres trwania badania.

d) Wartość OR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 1,71 [1,26; 2,31], p = 0,0006; obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

e) Wartość OR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 1,55 [1,19; 2,01], p = 0,001; obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

f) Wartość OR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 1,78, p = 0,0002; obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

g) Wartość OR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 1,62, p = 0,0004; obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

h) Wartość OR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 2,99, p = 0,0004; obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

**Tabela 64.**

**Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz korzyści klinicznej dla porównania TMX vs LTR**

Okres obserwacji: mediana	Punkt końcowy	TMX		LTR	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
18 mies.	TTR	454	3,2 mies. (bd) <sup>a</sup>	453	3,2 mies. (bd) <sup>a</sup>
	DOR	454	23,0 mies. (bd) <sup>b</sup>	453	23,5 mies. (bd) <sup>c</sup>
	Czas trwania korzyści klinicznej	454	19,3 mies. (bd) <sup>d</sup>	453	18,6 mies. (bd) <sup>e</sup>
32 mies.	TTR	454	3,2 mies. (bd) <sup>a</sup>	453	3,2 mies. (bd) <sup>a</sup>
	DOR	bd	bd	bd	bd
	Czas trwania korzyści klinicznej	bd	bd	bd	bd

TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to treatment response*); DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (14 tyg.), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

b) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (100 tyg.), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

c) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (102 tyg.), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

d) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (84 tyg.), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

e) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (81 tyg.), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

## E.2.4. Ekspozycja na leczenie

Tabela 65.

Czas do rozpoczęcia leczenia w ramach *cross-over* dla porównania TMX vs LTR

Okres obserwacji: mediana	Punkt końcowy	TMX -> LTR		LTR -> TMX	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
32 mies.	Czas do <i>cross-over</i>	228	13 mies. (bd)	239	17 mies. (bd)

## E.2.5. Zaprzeszanie terapii

Tabela 66.

Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania TMX vs LTR

Kontynuowanie terapii	TMX	LTR
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)
Okres obserwacji: mediana 18 mies.		
Pacjenci nieuwzględnieni w analizie skuteczności <sup>a</sup>	4/458 (1%)	5/458 (1%)
Pacjenci kontynuujący terapię przypisaną w ramach randomizacji	67/458 (15%)	111/458 (24%)
<i>Cross-over</i> (TMX -> LTR oraz LTR -> TMX) niezależnie od przyczyn	194/458 (42%)	197/458 (43%)
Okres obserwacji: mediana 32 mies.		
Pacjenci kontynuujący terapię przypisaną w ramach randomizacji (brak progresji choroby)	27/458 (6%)	48/458 (11%)
Pacjenci z progresją choroby kontynuujący terapię przypisaną w ramach randomizacji (brak <i>cross-over</i> )	0/458 (0%)	4/458 (1%)
<i>Cross-over</i> (TMX -> LTR oraz LTR -> TMX) niezależnie od przyczyn	228/458 (50%)	239/458 (52%)
<i>Cross-over</i> (TMX -> LTR oraz LTR -> TMX) z powodu progresji choroby	226/458 (49%)	233/458 (51%)
<i>Cross-over</i> (TMX -> LTR oraz LTR -> TMX) z powodów innych niż progresja choroby	2/458 (<1%)	6/458 (1%)
Zaprzeszanie I linii terapii bez późniejszego <i>cross-over</i> <sup>b</sup>	199/458 (43%)	162/458 (35%)

a) Spośród wymienionych 9 pacjentek, 4 chorych utracono z powodu niespełnienia zasad Dobrej Praktyki Klinicznej (po 2 pacjen ki w obu grupach) oraz 5 chorych utracono z powodu braku aktywnej, zaawansowanej choroby (2 pacjentki w grupie TMX oraz 3 pacjentki w grupie LTR). Prócz wymienionych pacjentek z badania utracono ponadto 23 pacjentki przypisanych w procesie randomizacji do terapii łączonej TMX + LTR (ramię wycofane z badania).

b) Dotyczy pacjentek, które zmarły lub zostały utracone z okresu *follow-up* podczas leczenia przypisanego w ramach randomizacji, a także pacjentek które rozpoczęły inne leczenie (CTH lub inna terapia nie określona w protokole do badania) i zostały włączone i do analizy przeżycia.

Tabela 67.

Zaprzeszanie terapii dla porównania TMX vs LTR

Przyczyna przerwania terapii	TMX	LTR	TMX vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Okres obserwacji: mediana 18 mies.				
Ogółem	bd	bd	ND	ND
<i>Cross-over</i> niezależnie od przyczyn	194/458 (42%)	197/458 (43%)	0,98 [0,85; 1,14]	-0,01 [-0,07; 0,06]
Okres obserwacji: mediana 32 mies.				
Ogółem	427/458 (93%)	401/458 (88%)	1,06 [1,02; 1,11]	NNH = 17 [10; 53]

Przyczyna przerwania terapii	TMX	LTR	TMX vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Cross-over niezależnie od przyczyn</b>	228/458 (50%)	239/458 (52%)	0,95 [0,84; 1,08]	-0,02 [-0,09; 0,04]
<b>Cross-over z powodu progresji choroby</b>	226/458 (49%)	233/458 (51%)	0,97 [0,85; 1,10]	-0,02 [-0,08; 0,05]
<b>Cross-over z powodów innych niż progresja choroby</b>	2/458 (<1%)	6/458 (1%)	0,33 [0,07; 1,64]	-0,01 [-0,02; 0,003]
<b>Zaprzestanie I linii terapii bez późniejszego cross-over<sup>a</sup></b>	199/458 (43%)	162/458 (35%)	<b>1,23 [1,04; 1,44]</b>	<b>NNH = 12 [6; 56]</b>

a) Dotyczy pacjentek, które zmarły lub zostały utracone z okresu *follow-up* podczas leczenia przypisanego w ramach randomizacji, a także pacjentek które rozpoczęły inne leczenie (CTH lub inna terapia nie określona w protokole do badania) i zostały włączone i do analizy przeżycia.

## E.2.6. Zdarzenia niepożądane

Tabela 68.

Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania TMX vs LTR

Punkt końcowy	TMX	LTR	TMX vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Okres obserwacji: mediana 18 mies.</b>				
<b>AE ogółem</b>	394/455 (87%)	408/455 (90%)	0,97 [0,92; 1,01]	-0,03 [-0,07; 0,01]
<b>AE uznane za związane z leczeniem</b>	168/455 (37%)	173/455 (38%)	0,97 [0,82; 1,15]	-0,01 [-0,07; 0,05]

Tabela 69.

Zdarzenia niepożądane (n/N (%)) raportowane u  $\geq 10\%$  (AE niezwiązane z leczeniem)\* lub  $\geq 5\%$  pacjentek danych grup (AE związane z leczeniem) dla porównania TMX vs LTR

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)			
	TMX	LTR	TMX vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Mediana obserwacji: 18 mies.</b>				
<b>Ból kości</b>	83/455 (18%)	89/455 (20%)	0,93 [0,71; 1,22]	-0,01 [-0,06; 0,04]
<b>Uderzenia gorąca</b>	70/455 (15%)	81/455 (18%)	0,86 [0,65; 1,16]	-0,02 [-0,07; 0,02]
<b>Ból pleców</b>	79/455 (17%)	77/455 (17%)	1,03 [0,77; 1,37]	0,004 [-0,04; 0,05]
<b>Nudności</b>	72/455 (16%)	66/455 (15%)	1,09 [0,80; 1,48]	0,01 [-0,03; 0,06]
<b>Ból stawów</b>	58/455 (13%)	63/455 (14%)	0,92 [0,66; 1,28]	-0,01 [-0,06; 0,03]
<b>Duszność</b>	66/455 (15%)	62/455 (14%)	1,06 [0,77; 1,47]	0,01 [-0,04; 0,05]
<b>Kaszel</b>	47/455 (10%)	49/455 (11%)	0,96 [0,66; 1,40]	-0,004 [-0,04; 0,04]
<b>Zmęczenie</b>	51/455 (11%)	48/455 (11%)	1,06 [0,73; 1,54]	0,01 [-0,03; 0,05]
<b>Zakrzepy zatorowe</b>	11/455 (2%)	6/455 (1%)	1,83 [0,68; 4,92]	0,01 [-0,01; 0,03]
<b>Zatorowość płucna</b>	1/455 (<1%)	1/455 (<1%)	1,00 [0,06; 15,94]	0,00 [-0,01; 0,01]
<b>Uderzenia gorąca związane z leczeniem</b>	64/455 (14%)	76/455 (17%)	0,84 [0,62; 1,14]	-0,03 [-0,07; 0,02]
<b>Nudności związane z leczeniem</b>	29/455 (6%)	30/455 (7%)	0,97 [0,59; 1,58]	-0,002 [-0,03; 0,03]

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)					
	TMX		LTR		TMX vs LTR	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]		
<b>Przerzedzenie włosów związane z leczeniem</b>	15/455 (3%)	23/455 (5%)	0,65 [0,34; 1,23]	-0,02 [-0,04; 0,01]		
<b>Mediana obserwacji: 32 mies.</b>						
<b>Ból kości</b>	95/455 (21%)	99/455 (22%)	0,96 [0,75; 1,23]	-0,01 [-0,06; 0,04]		
<b>Uderzenia gorąca</b>	74/455 (16%)	84/455 (18%)	0,88 [0,66; 1,17]	-0,02 [-0,07; 0,03]		
<b>Ból pleców</b>	86/455 (19%)	82/455 (18%)	1,05 [0,80; 1,38]	0,01 [-0,04; 0,06]		
<b>Nudności</b>	77/455 (17%)	78/455 (17%)	0,99 [0,74; 1,32]	-0,002 [-0,05; 0,05]		
<b>Ból stawów</b>	67/455 (15%)	71/455 (16%)	0,94 [0,69; 1,28]	-0,01 [-0,06; 0,04]		
<b>Duszność</b>	79/455 (17%)	81/455 (18%)	0,98 [0,74; 1,29]	-0,004 [-0,05; 0,05]		
<b>Kaszel</b>	59/455 (13%)	61/455 (13%)	0,97 [0,69; 1,35]	-0,004 [-0,05; 0,04]		
<b>Zmęczenie</b>	59/455 (13%)	58/455 (13%)	1,02 [0,73; 1,43]	0,002 [-0,04; 0,05]		
<b>Zaparcia</b>	48/455 (11%)	45/455 (10%)	1,07 [0,73; 1,57]	0,01 [-0,03; 0,05]		
<b>Uderzenia gorąca związane z leczeniem</b>	65/455 (14%)	76/455 (17%)	0,86 [0,63; 1,16]	-0,02 [-0,07; 0,02]		
<b>Nudności związane z leczeniem</b>	29/455 (6%)	30/455 (7%)	0,97 [0,59; 1,58]	-0,002 [-0,03; 0,03]		
<b>Złamania kości</b>	19/455 (4%)	24/455 (5%)	0,79 [0,44; 1,42]	-0,01 [-0,04; 0,02]		

Okres obserwacji: mediana 18 mies.

\* Z wyjątkiem zakrzepów zatorowych oraz zatorowości płucnej (raportowane u &lt;10% populacji).

## E.2.7. Jakość życia

Brak wyników oceny jakości życia.

## E.2.8. Analiza w podgrupach

### E.2.8.1 Hormonowrażliwość

Tabela 70.

Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania TMX vs LTR– podgrupy ze względu na status HR

Okres obserwacji: mediana	Podgrupa	TMX		LTR		TMX vs LTR	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	Wartość p
18 mies.	<b>Ogółem</b>	454	6,0 mies. (bd)	453	9,4 mies. (bd)	<b>1,43 [1,22; 1,67]<sup>a</sup></b>	0,0001
	<b>HR+</b>	305	6,0 mies. (bd) <sup>b</sup>	294	9,7 mies. (bd) <sup>c</sup>	<b>1,43 [1,19; 1,72]<sup>d</sup></b>	0,0002
	<b>Nieznany status HR/HR-</b>	149	6,0 mies. (bd) <sup>b</sup>	159	9,2 mies. (bd) <sup>e</sup>	<b>1,37 [1,05; 1,79]<sup>f</sup></b>	0,02
	<b>Wartość p dla interakcji</b>					<b>0,796</b>	
<b>32 mies.</b>	<b>Ogółem</b>	454	6,0 mies. (bd)	453	9,4 mies. (bd)	1,39 [bd] <sup>g</sup>	<0,0001



Okres obserwacji: mediana	Podgrupa	TMX		LTR		TMX vs LTR	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	Wartość p
	HR+	305	6,0 mies. (bd)	294	9,4 mies. (bd)	<b>1,45 [1,20; 1,72]h</b>	bd
	Nieznany status HR	149	6,0 mies. (bd)	159	9,2 mies. (bd)	<b>1,30 [1,01; 1,67]i</b>	bd
<b>Wartość p dla interakcji</b>						<b>0,480</b>	

a) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,70 [0,60; 0,82], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

b) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (26 tyg.), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

c) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (42 tyg.), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

d) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,70 [0,58; 0,84], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

e) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (40 tyg.), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

f) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,73 [0,56; 0,95], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

g) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,72, obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

h) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,69 [0,58; 0,83], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

i) Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,77 [0,60; 0,99], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

**Tabela 71.**

**Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania TMX vs LTR dla populacji ITT – podgrupy ze względu na status HR**

Okres obserwacji: mediana	Podgrupa	TMX	LTR	TMX vs LTR	
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
18 mies.	Ogółem	92/454 (20%)	137/453 (30%)	<b>0,67 [0,53; 0,84]</b> OR = <b>0,58 [0,43; 0,79]<sup>a</sup></b>	NNH = 10 [6; 22]
	HR+	63/305 (21%)	92/294 (31%)	<b>0,66 [0,50; 0,87]</b> OR = <b>0,57 [0,39; 0,83]<sup>b</sup></b>	NNH = 9 [5; 27]
	Nieznany status HR/ HR-	29/149 (19%)	45/159 (28%)	0,69 [0,46; 1,04] OR = 0,61 [0,36; 1,04] <sup>c</sup>	-0,09 [-0,18; 0,01]
	<b>Wartość p dla interakcji</b>				<b>0,860</b>
32 mies.	Ogółem	95/454 (21%)	145/453 (32%)	<b>0,65 [0,52; 0,82]</b> OR = <b>0,56 [bd]<sup>d</sup></b>	NNH = 9 [5; 18]
	HR+	67/305 (22%)	97/294 (33%)	<b>0,67 [0,51; 0,87]</b> OR = <b>0,56 [0,38; 0,83]<sup>e</sup></b>	NNH = 9 [5; 25]
	Nieznany status HR	30/149 (20%)	48/159 (30%)	<b>0,67 [0,45; 0,99]</b> OR = <b>0,56 [0,33; 0,91]<sup>f</sup></b>	NNH = 9 [5; 225]
	<b>Wartość p dla interakcji</b>				<b>1,000</b>

a) Wartość OR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 1,71 [1,26; 2,31], p = 0,0006; obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

b) Wartość OR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 1,75 [1,21; 2,54], p = 0,003; obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

c) Wartość OR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 1,63 [0,96; 2,78], p = 0,07; obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

d) Wartość OR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 1,78, p = 0,0002; obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

e) Wartość OR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 1,78 [1,20; 2,60], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

f) Wartość OR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 1,79 [1,10; 3,00], p = 0,07; obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

### E.2.8.2 Poziom stężenia HER2/neu w surowicy

Celem analizy przedstawionej w publikacji Lipton 2003 było określenie wpływu podwyższonego stężenia HER2/neu w surowicy na skuteczność leczenia u pacjentek po menopauzie z przerzutowym rakiem piersi leczonych u których stosowano w I linii terapii LTR lub TMX.

Do analizy włączono pacjentki z badania PO25, dla których dostępne były próbki osocza potrzebnego do pomiaru stężenia HER2/neu. W celu pomiaru stężenia HER2/neu w surowicy zastosowano zautomatyzowany test immunoenzymatyczny.

Próbki surowicy były dostępne dla 62% pacjentek włączonych do ramienia LTR (283/453 chorych) oraz 61% pacjentek z ramienia TMX (279/454 chorych). Grupy były porównywalne pod względem m.in. mediany wieku pacjentek (65 vs 63 lata), stadium choroby (rak przerzutowy 65% vs 69%, stadium IV 27% vs 24%, rak lokalnie zaawansowany 8% vs 6%), wcześniej stosowanej terapii adjuwantowej (21% vs 27%) oraz statusu ER i PR (ER+ i PR+ 38% vs 40%, ER+ lub PR+ 28% vs 27%, status nieznan 34% vs 33%). Nie stwierdzono istotnych różnic w klinicznej charakterystyce wszystkich pacjentek włączonych do badania w porównaniu z pacjentkami, dla których były dostępne dane dotyczące stężenia HER2/neu w surowicy.

Podwyższone stężenie HER2/neu w surowicy (nadekspresję HER2) potwierdzono u 31% pacjentek leczonych LTR oraz 28% pacjentek leczonych TMX (Tabela 72).

**Tabela 72.**  
Poziom stężenia HER2/neu w surowicy u pacjentek włączonych do badania PO25

Podgrupa	LTR, n/N (%)	TMX, n/N (%)
Stężenie HER2/neu w normie	196/283 (69%)	202/279 (72%)
Podwyższone stężenie HER2/neu	87/283 (31%)	77/279 (28%)

Wśród pacjentek ze stężeniem HER2/neu w surowicy w normie wykazano większą skuteczność leczenia LTR w porównaniu z TMX. W tej podgrupie chorych większy odsetek pacjentek leczonych LTR w porównaniu z TMX uzyskał obiektywną odpowiedź na leczenie, istotnie statystycznie więcej pacjentek uzyskało korzyść kliniczną, a także istotnie statystycznie wydłużyło się przeżycie wolne od progresji choroby oraz czas do stwierdzenia niepowodzenia terapii (Tabela 73; Tabela 74).

Z kolei w podgrupie pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu w surowicy nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy terapiami LTR i TMX w odsetkach pacjentek uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie oraz korzyść kliniczną. W tej podgrupie chorych odnotowano jednak tendencję (wynik na granicy istotności statystycznej) wydłużenia czasu do progresji choroby oraz istotnie statystycznie wydłużenie czasu do stwierdzenia niepowodzenia leczenia wśród pacjentek leczonych LTR w porównaniu z TMX (Tabela 73; Tabela 74).

Tabela 73.

Czas do progresji choroby (TTP) oraz czas do niepowodzenia leczenia (TTF) dla porównania LTR vs TMX wśród pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu oraz stężeniem w normie

Podgrupa	LTR		TMX		LTR vs TMX	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	Wartość p
<b>TTP</b>						
Stężenie HER2/neu w normie	196	12,2 mies. (bd)	202	8,5 mies. (bd)	<b>0,70 [0,56; 0,88]</b>	0,0019
Podwyższone stężenie HER2/neu	87	6,1 mies. (bd)	77	3,3 mies. (bd)	0,73 [0,53; 1,01]	0,0596
<b>TTF</b>						
Stężenie HER2/neu w normie	196	11,6 mies. (bd)	202	6,2 mies. (bd)	bd	0,0066
Podwyższone stężenie HER2/neu	87	6,0 mies. (bd)	77	3,2 mies. (bd)	bd	0,0418

TTF – czas, po którym można stwierdzić niepowodzenie leczenia (ang. *time to treatment failure*); TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*)

Tabela 74.

Odpowiedź na leczenie dla porównania LTR vs TMX wśród pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu oraz stężeniem w normie

Podgrupa	LTR	TMX	LTR vs TMX		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>					
Stężenie HER2/neu w normie	76/196 (39%)	53/202 (26%)	<b>1,48 [1,11; 1,98]</b>	<b>NNT = 8 [5; 30]</b>	0,078
Podwyższone stężenie HER2/neu	15/87 (17%)	10/77 (13%)	1,33 [0,63; 2,78]	0,04 [-0,07; 0,15]	0,4507
<b>Korzyść kliniczna<sup>a</sup></b>					
Stężenie HER2/neu w normie	112/196 (57%)	91/202 (45%)	<b>1,27 [1,04; 1,54]</b>	<b>NNT = 9 [5; 43]</b>	0,0162
Podwyższone stężenie HER2/neu	29/87 (33%)	20/77 (26%)	1,28 [0,79; 2,07]	0,07 [-0,07; 0,21]	0,3051

a) Definiowano jako całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, stabilną chorobę trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak zarówno całkowitej odpowiedzi, jak i progresji choroby trwających co najmniej 24 tyg.

Analiza wielowymiarowa wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy podgrupami pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu oraz z poziomem HER2/neu w normie odnośnie do skuteczności terapii mierzonej przez odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie oraz z korzyścią kliniczną, a także przez czas do progresji choroby, czas do niepowodzenia leczenia, czas trwania odpowiedzi na leczenie i korzyści klinicznej oraz przeżycie całkowite. Pacjenci z podwyższonym stężeniem HER2/neu niezależnie od rodzaju stosowanej terapii uzyskiwali gorsze wyniki w porównaniu z pacjentkami ze stężeniem HER2/neu w normie. Podwyższone stężenie HER2/neu w surowicy zostało uznane jako czynnik predykcyjny warunkujący mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie HTH (Tabela 75; Tabela 76).

Tabela 75.

Skuteczność leczenia dla porównania podgrupy pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu vs stężeniem w normie (niezależnie od rodzaju terapii)

Punkt końcowy	Podwyższone stężenie HER2/neu		Stężenie HER2/neu w normie		Podwyższone vs w normie	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	Wartość p
TTP	164	5,7 mies. (bd)	398	9,4 mies. (bd)	<b>0,56 [0,46; 0,68]</b>	<0,0001
TTF	164	4,2 mies. (bd)	398	9,1 mies. (bd)	bd	<0,0001
DOR	164	18,5 mies. (bd)	398	25,3 mies. (bd)	bd	0,014
Czas trwania korzyści klinicznej	164	16,9 mies. (bd)	398	20,9 mies. (bd)	bd	0,0067
OS	164	20,8 mies. (bd)	398	36,5 mies. (bd)	bd	<0,0001

DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); TTF – czas, po którym można stwierdzić niepowodzenie leczenia (ang. *time to treatment failure*); TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*)

Tabela 76.

Odpowiedź na leczenie dla porównania podgrupy pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu vs stężeniem w normie (niezależnie od rodzaju terapii)

Punkt końcowy	Podwyższone stężenie HER2/neu	Stężenie HER2/neu w normie	Podwyższone vs w normie		
	n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95%CI]	NNH [95% CI]	Wartość p
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	25/164 (15%)	127/398 (32%)	<b>0,48 [0,32; 0,70]</b> <b>OR = 0,44 [0,27; 0,73]<sup>b</sup></b>	<b>6 [4; 10]</b>	<0,0001
Korzyść kliniczna <sup>a</sup>	49/164 (30%)	203/398 (51%)	<b>0,59 [0,45; 0,75]</b>	<b>4 [3; 7]</b>	<0,0001

a) Definiowano jako całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, stabilną chorobę trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak zarówno całkowitej odpowiedzi, jak i progresji choroby trwających co najmniej 24 tyg.

b) Wartość p=0,0016.