

Verzenios[®] (abemacyklib) w leczeniu
HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka
piersi miejscowo zaawansowanego lub
z przerzutami w skojarzeniu
z fulwestrantem

Analiza kliniczna

Warszawa, 2019

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.
ul. Zwirki i Wigury 18A,
02-092 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	8
1 Cel opracowania	11
2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla interwencji	12
2.1 Metodyka	12
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	12
2.1.2 Selekcja informacji	12
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	13
2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	15
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych	15
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych	15
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji	16
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	16
2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych	17
2.2.3 Ocena wiarygodności badań	20
2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych	20
2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych	23
3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji	25
3.1 Metodyka	25
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	25
3.1.2 Selekcja informacji	26
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	26
3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	28
3.1.5 Ocena jakości informacji	28
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych	29
3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji	29
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	29
3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych	30
3.2.3 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji	33
3.2.4 Ocena jakości danych	35
3.2.5 Ocena wiarygodności badań	35
4 Przegląd systematyczny dla komparatorów	37
4.1 Metodyka	37
4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	37
4.1.2 Selekcja informacji	37

4.1.3	Kryteria włączenia do opracowania	38
4.1.4	Kryteria wyłączenia z opracowania	39
4.1.5	Ocena jakości informacji	39
4.1.6	Strategia ekstrakcji danych	40
4.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów	40
4.2.1	Wyniki wyszukiwania i selekcji	40
4.2.2	Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów	41
4.2.3	Ocena jakości danych	46
4.2.4	Ocena wiarygodności badań	47
5	Przegląd systematyczny dla komparatora – etap II	49
5.1	Metodyka	49
5.1.1	Źródła danych i strategia wyszukiwania	49
5.1.2	Selekcja informacji	49
5.1.3	Kryteria włączenia do opracowania	50
5.1.4	Kryteria wyłączenia z opracowania	51
5.1.5	Ocena jakości informacji	51
5.1.6	Strategia ekstrakcji danych	52
5.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatora – etap II	52
5.2.1	Wyniki wyszukiwania i selekcji	52
5.2.2	Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatora	53
5.2.3	Ocena jakości danych	56
5.2.4	Ocena wiarygodności badań	56
6	Analiza heterogeniczności badań	57
6.1	Heterogeniczność kliniczna	58
6.2	Heterogeniczność metodyczna	59
6.3	Podsumowanie	59
7	Strategia analizy danych	61
8	Analiza skuteczności	64
8.1	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	64
8.2	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)	68
8.3	Częstość uzyskania korzyści klinicznej (CBR)	73
8.4	Odpowiedź całkowita (CR)	78
8.5	Odpowiedź częściowa (PR)	82
8.6	Stabilna postać choroby (SD)	86
8.7	Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy (SD \geq 6 miesięcy)	91
8.8	Postępująca postać choroby	95
8.9	Jakość życia	100
8.9.1	Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30	100
8.9.2	Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-BR23	104

8.10	Pozostałe punkty końcowe w zakresie skuteczności	106
9	Analiza bezpieczeństwa.....	108
9.1	Dowolne zdarzenie niepożądane	108
9.2	Nudności	110
9.3	Zmęczenie	115
9.4	Ból głowy.....	117
9.5	Zaparcia	120
9.6	Kaszel.....	123
9.7	Świąd	125
9.8	Ból stawów	127
9.9	Gorączka	129
9.10	Uderzenia gorąca	131
9.11	Ból pleców	136
9.12	Poważne zdarzenie niepożądane	141
9.13	Poważne działanie niepożądane	144
9.14	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	148
9.15	Pozostałe zdarzenia niepożądane	150
10	Ograniczenia.....	154
11	Dyskusja	156
11.1	Dostępne dane i zastosowane metody	156
11.2	Wyniki	157
11.2.1	Analiza skuteczności eksperymentalnej.....	157
11.2.2	Analiza bezpieczeństwa	162
12	Wnioski.....	165
13	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....	166
13.1	Przegląd systematyczny dla interwencji	166
13.2	Przegląd systematyczny dla komparatorów.....	167
13.3	Przegląd systematyczny dla komparatora – etap II	173
14	Aneks 2. Prace włączone do opracowania	180
14.1	Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	180
14.2	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji	180
14.3	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów	181
14.4	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatora – etap II	184
15	Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....	185
15.1	Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	185
15.2	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji	186
15.3	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów	188
15.4	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatora – etap II.	190
16	Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych	191

17	Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa.....	192
18	Aneks 6. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2	193
19	Aneks 7. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania	199
20	Aneks 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane ...	201
21	Aneks 9. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0).....	203
22	Aneks 10. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji.....	205
22.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów	205
22.2	Charakterystyka początkowa pacjentów	205
22.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji	206
22.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	207
22.5	Opis punktów końcowych	207
22.6	Randomizacja i zaślepienie	208
22.7	Hipoteza zerowa i typ analizy.....	208
22.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	209
23	Aneks 11. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów	210
23.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów	210
23.2	Charakterystyka początkowa pacjentów	216
23.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji	229
23.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	233
23.5	Opis punktów końcowych	237
23.6	Randomizacja i zaślepienie	240
23.7	Hipoteza zerowa i typ analizy.....	241
23.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	249
	Spis rysunków.....	251
	Spis tabel	255
	Bibliografia	259

Wykaz skrótów i akronimów

ABE	abemacyklib
AD	dawka niska (ang. <i>approved dose</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ANA	anastrozol
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b. d.	brak danych
CBR	częstość uzyskiwania korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit rate</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
DCR	odsetek kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
EORTC	Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research of Life Questionnaire Core 30 Items</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EXE	eksemestan
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U. S. Food and Drug Administration</i>)
FUL	fulwestrant
HD	wysoka dawka (ang. <i>high dose</i>)
HER2-	brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2 negative</i>)
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HR+	ekspresja receptorów hormonalnych (ang. <i>hormone-receptor positive</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
LD	dawka nasycająca (ang. <i>loading dose</i>)
LET	letrozol
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
n	liczba zdarzeń
N	liczba badanych
n. d.	nie dotyczy
NNH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	postępująca postać choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)

PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study type</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
QD	raz dziennie
QID	cztery razy dziennie
RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SD	stabilna postać choroby (ang. <i>stable disease</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Verzenio[®] (substancja czynna abemacyklib) stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu pacjentek z:

- HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania) albo miejscowo zaawansowanym lub lokalnie nawrotowym, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania;
- niezależnie od ich stanu menopauzalnego;
- po przebytych wcześniej leczeniu 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi

Niniejsza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa wnioskowanej terapii została przeprowadzona w porównaniu do fulwestrantu, niesteroidowych inhibitorów aromatazy (anastrozolu i letrozolu) oraz steroidowego inhibitora aromatazy (eksemestanu).

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>, <http://clinicaltrialsregister.eu>). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration. Przeprowadzono analizę heterogeniczności włączonych badań. Zgodnie z wynikami Analizy Problemu Decyzyjnego analizę przeprowadzono dla porównania abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg, eksemestanem, anastrozolem oraz z letrozolem. W niniejszej analizie porównania pośrednie skuteczności oraz bezpieczeństwa przeprowadzono metodą Buchera, gdyż nie zidentyfikowano cykli (porównań cyklicznych) w sieci odnalezionych dowodów.

Wyniki – dostępne dane

Zidentyfikowano cztery opracowania wtórne, które włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Nie odnaleziono żadnego raportu HTA dotyczącego abemacyklibu (Verzenio[®]) i spełniającego kryteria włączenia. We wszystkich włączonych opracowaniach wtórnych przedstawiono wyłącznie wyniki dla porównania abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg (badanie MONARCH-2). Na podstawie wyników opracowań wtórnych można wnioskować, że terapia skojarzona abemacyklibu z fulwestrantem wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu do monoterapii fulwestrantem – wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz zwiększa szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na zastosowane leczenie.

W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (MONARCH-2) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa. Ze względu na konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem z komparatorami przeprowadzono dwa odrębne przeglądy dla komparatorów, aby skonstruować łańcuch do porównań pośrednich. W przeglądach tych zidentyfikowano 12 randomizowanych badań klinicznych, które umożliwiły przeprowadzenie porównań pośrednich. Cztery badania dotyczyły porównania różnych schematów dawkowania fulwestrantu, dwa porównywały fulwestrant vs eksemestan, trzy – fulwestrant vs anastrozol, włączono również jedno badanie porównują-

ce anastrozolu z letrozolem oraz dwa dodatkowe badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego wnioskowanej interwencji z letrozolem w zakresie przeżycia wolnego od progresji.

Ryzyko popełnienia błędu systematycznego badania dla interwencji (MONARCH-2) oceniono na niskie. Większość włączonych badań RCT dla komparatorów oceniono na nieznanie ryzyko, pięć badań (Buzdar 1997, Rose 2003, SoFEA, Trial 0020, Xu 2010) – na wysokie, zaś tylko jedno badanie (CONFIRM) na niskie ryzyko błędu systematycznego.

Wyniki – analiza skuteczności

Analiza skuteczności eksperymentalnej polegała na porównaniu bezpośrednim skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg (badanie MONARCH-2) oraz na porównaniach pośrednich wnioskowanego skojarzenia z eksemestanem, anastrozolem oraz z letrozolem.

Wykazano, że terapia skojarzona abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg jest skuteczniejsza od fulwestrantu w dawce 500 mg w zakresie poniższych punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji [HR=0,553, 95% CI=(0,449; 0,681)],
- odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie [OR=2,82, 95% CI=(1,88; 4,24), RD=19,06 p.p., 95% CI=(12,50; 25,61)],
- częstość uzyskiwania korzyści klinicznych [OR=2,04, 95% CI=(1,45; 2,85), RD=16,14 p.p., 95% CI=(8,42; 23,87)],
- odpowiedź częściowa na leczenie [OR=2,54, 95% CI=(1,68; 3,83), RD=16,37 p.p., 95% CI=(9,92; 22,81)],
- występowanie postępującej postaci choroby [OR=0,39, 95% CI=(0,25; 0,62), RD=-11,21 p.p., 95% CI=(-17,11; -5,31)].

W porównaniach pośrednich wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg:

- wydłużenie przeżycia wolnego od progresji [HR=0,42, 95% CI=(0,32; 0,56); HR=0,44, 95% CI=(0,33; 0,59); HR=0,39, 95% CI=(0,22; 0,71)] w porównaniu do eksemestanu, anastrozolu oraz letrozolu odpowiednio;
- zwiększenie szansy uzyskania korzyści klinicznych [OR=2,90, 95% CI=(1,79; 4,68), RD=23,14 p.p., 95% CI=(10,07; 36,21); OR=2,34, 95% CI=(1,30; 4,22), RD=19,14 p.p., 95% CI=(4,61; 33,67)] w porównaniu do anastrozolu i letrozolu odpowiednio;
- zmniejszenie szansy wystąpienia postępującej postaci choroby [OR=0,27, 95% CI=(0,15; 0,48), RD=-20,21 p.p., 95% CI=(-30,89; -9,53); OR=0,33, 95% CI=(0,17; 0,64), RD=-15,05 p.p., 95% CI=(-27,93; -2,17)] w porównaniu do anastrozolu i letrozolu odpowiednio;
- zwiększenie szansy uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie [OR=7,85, 95% CI=(1,20; 51,20), RD=21,49 p.p., 95% CI=(3,36; 39,62); OR=2,55, 95% CI=(1,30; 4,99), RD=16,37 p.p., 95% CI=(7,77; 24,97)] w porównaniu do eksemestanu i anastrozolu odpowiednio;
- zwiększenie szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi [OR=3,30, 95% CI=(1,73; 6,29), RD=21,06 p.p., 95% CI=(12,37; 29,75)] i odpowiedzi całkowitej [OR=15,96, 95% CI=(1,39; 183,45), RD=4,69 p.p., 95% CI=(1,80; 7,58)] w porównaniu do anastrozolu.

Warto podkreślić, że w domenach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia. Pozwala to wnioskować, że zwiększona częstość występowania nudności i wymiotów, utraty apetytu oraz biegunek w grupie przyjmującej terapię skojarzoną nie przekłada się na pogorszenie funkcjonowania tych pacjentek.

Wyniki – analiza bezpieczeństwa

Dla większości analizowanych zdarzeń niepożądanych w zakresie analizy bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg a analizowanymi komparatorami.

Analiza bezpieczeństwa dla porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z komparatorami wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia w grupie stosującej skojarzenie abemacyklibu z fulwestrantem w dawce 500 mg punktów końcowych takich jak:

- dowolne zdarzenie niepożądane, nudności, zmęczenie, świąd, gorączka, poważne zdarzenia niepożądane, poważne działania niepożądane – w porównaniu do grupy stosującej fulwestrant w dawce 500 mg,
- gorączka, poważne działania niepożądane – w porównaniu do grupy stosującej anastrozol.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądającym występującym u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg były biegunki, jednak według dostępnych danych nie wpływają one na pogorszenie jakości życia pacjentek.

Podsumowanie i wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że;

- abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem jest bardziej skuteczny od fulwestrantu w zakresie przeżycia wolnego od progresji, odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi klinicznie istotnej, odpowiedzi częściowej na leczenie oraz progresji,
- abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem jest bardziej skuteczny od eksemestanu w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedzi częściowej na leczenie,
- abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem jest bardziej skuteczny od anastrozolu w zakresie przeżycia wolnego od progresji, odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi klinicznie istotnej, odpowiedzi całkowitej na leczenie, odpowiedzi częściowej na leczenie oraz progresji,
- abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem jest bardziej skuteczny od letrozolu w zakresie przeżycia wolnego od progresji, odpowiedzi klinicznie istotnej oraz progresji,
- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem a analizowanymi komparatorami dla większości analizowanych zdarzeń niepożądanych w zakresie analizy bezpieczeństwa – z wyjątkiem dowolnego zdarzenia niepożądanego, nudności, gorączki, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych.

Produkt leczniczy Verzenio[®] adresowany jest do pacjentek cierpiących na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi bez nadekspresji receptora HER2, wykazujących ekspresję receptora estrogenowego i/lub progesteronowego, u których doszło do progresji po wcześniejszej hormonoterapii, w związku z powyższym opisane korzyści zdrowotne należy ocenić jako wysoce istotne klinicznie. Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Udostępnienie pacjentkom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie uzasadnione. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentek z rakiem piersi bez nadekspresji receptora HER2, które obecnie nie posiadają możliwości leczenia w żadnym z istniejących programów lekowych raka piersi (leki dostępne w zakresie istniejących programów lekowych dedykowane są pacjentkom wykazującym ekspresję HER2). W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii skojarzonej przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezadresowanej potrzeby medycznej.

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Verzenio® (substancja czynna abemacyklib) stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

Schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Verzenio® 2019] i przyjęto w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono poniżej (por. Tab. 1).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	pacjentki z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania) albo miejscowo zaawansowanym lub lokalnie nawrotowym, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania, niezależnie od ich stanu menopauzalnego, po przebytych wcześniej leczeniu 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi, [REDACTED]
Interwencja (I)	abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• fulwestrant• niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol)• steroidowe inhibitory aromatazy (eksemestan)
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie; bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, zgon z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego; jakość życia
Typy badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, analiza bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe

PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badania.

2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla interwencji

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych (oraz dla analizy skuteczności eksperymentalnej, praktycznej i bezpieczeństwa) dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdz. 13.1. Osobne dla każdej bazy strategię zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA) przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstituut Nederland,
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

2.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykorzystano przyjęte przed

rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia zgodne ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. rozdz. 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDAKCYJA]. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwanie ograniczono do prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnie przeszukanie baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 14 grudnia 2018 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1. W Wytycznych oceny technologii medycznych [AOTMiT 2016]).

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

2.1.3.1 Analiza skuteczności

Do analizy skuteczności dla interwencji włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
 - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
 - wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- populacja – HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, (dopuszczono badania, w których odsetek pacjentek z receptorem HR-dodatnim stanowił $\geq 50\%$ populacji i nie raportowano statusu receptora HER2¹), przebyte wcześniejsze leczenie 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi [REDAKCYJA];
- interwencja – abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem;
- komparator (jeden z wymienionych) – anastrozol, letrozol, eksemestan, fulwestrant;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:

¹ Status receptora HER2 zaczęto raportować po ukazaniu się wytycznych ASCO w 2007 r. [ASCO 2007], w związku z tym badania, które powstały przed tymi wytycznymi mogły nie zawierać takiej informacji.

- o przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS),
 - o przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
 - o częstość uzyskiwania korzyści klinicznych (ang. *clinical benefit rate*, CBR),
 - o odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR),
 - o odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR),
 - o odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR),
 - o stabilna postać choroby (ang. *stable disease*, SD),
 - o postępująca postać choroby (ang. *progressive disease*, PD),
 - o odsetek kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR),
 - o czas trwania odpowiedzi,
 - o jakość życia pacjentów;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.3.2 Analiza bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa dla interwencji włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
 - o co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
 - o wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- populacja – HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, (dopuszczono badania, w których odsetek pacjentek z receptorem HR-dodatnim stanowił $\geq 50\%$ populacji i nie raportowano statusu receptora HER2¹), przebyte wcześniejsze leczenie 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi [REDACTED];
- interwencja – abemacyklib (monoterapia lub skojarzenie z fulwestranem);
- komparator – brak lub dowolny;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - o zdarzenie niepożądane,

- poważne zdarzenie niepożądane,
- zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
- przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace, jeśli:

- pacjenci przebyli więcej niż jedną linię chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi,
- pacjenci przebyli leczenie chemioterapią z powodu choroby zaawansowanej (uogólnionej lub nieoperacyjnej miejscowo zaawansowanej)

oraz z uwagi na:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- listy do redakcji,
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2.

Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków [REDAKTOR] według formularza zamieszczonego w aneksie (por. rozdz. 18). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 19.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania [REDAKTOR]. Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza [REDAKTOR]. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencję,
 - rodzaj badań,

- oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
 - rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
 - skuteczności eksperymentalnej,
 - skuteczności praktycznej lub
 - bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

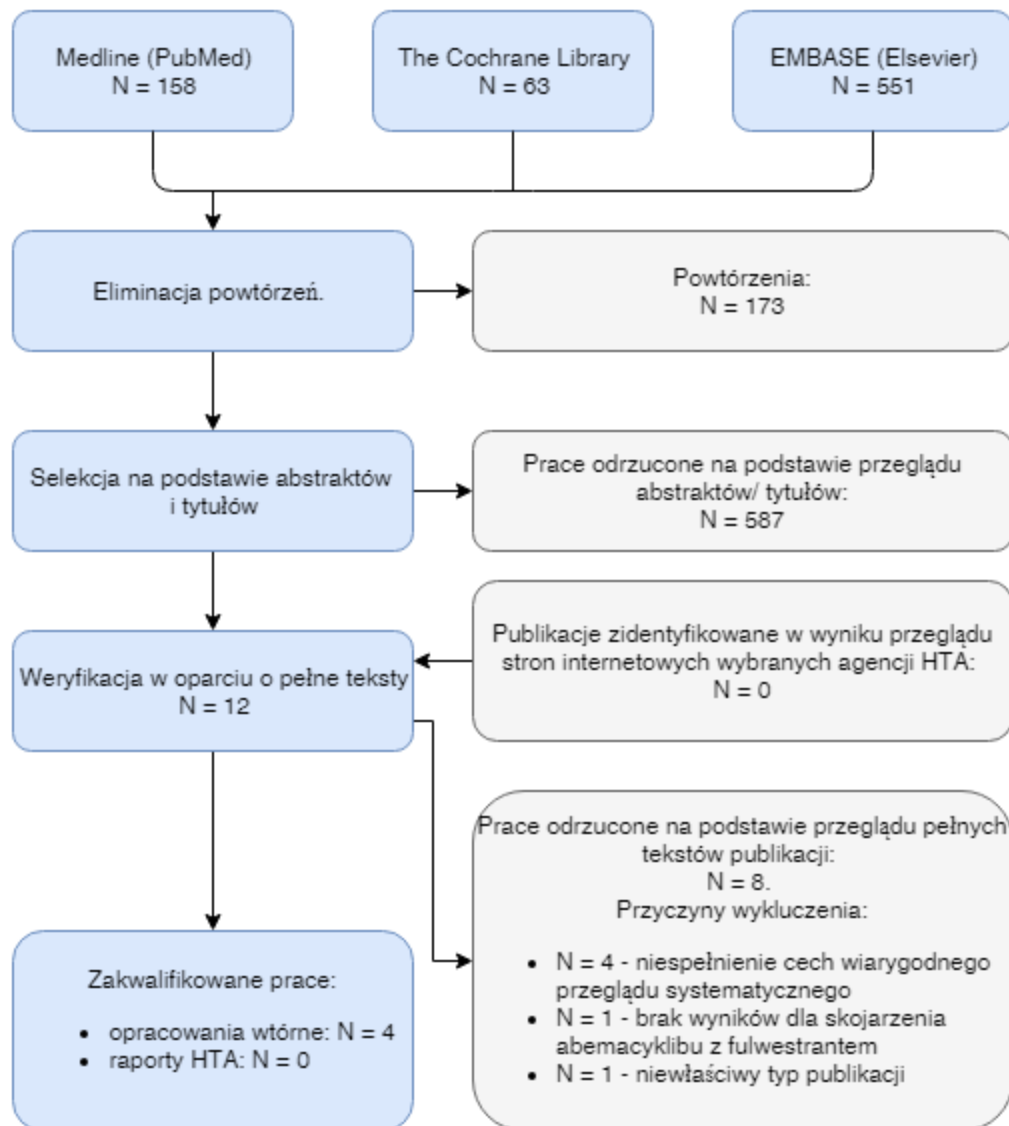
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem oceniono wstępnie 772 abstrakty. Po wykluczeniu 173 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 12 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, osiem zostało wykluczonych z analizy. W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono dodatkowo raportów HTA dotyczących abemacyklibu (Verzenios®).

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie cztery przeglądy systematyczne. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Wszystkie włączone do przeglądu opracowania dotyczyły skuteczności. Ponadto w dwóch opracowaniach (Deng 2018 i Messina 2018) analizowano również punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.1 i 15.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 1). Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).



2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie cztery przeglądy systematyczne. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016] (por. Tab. 81). Tylko w badaniu Edessa 2017 przeprowadzono jedynie analizę jakościową (rodzaj badania IB wg wytycznych AOTMiT), w pozostałych opracowaniach przeprowadzono metaanalizę (rodzaj badania IA wg wytycznych AOTMiT). Najbardziej aktualnym przeglądem systematycznym jest Messina 2018 z datą odcięcia: 20 czerwiec 2018 r. Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcię- cia, prze- szukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOT- MIT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj bada- nia	Punkty końcowe	
Deng 2018	24 marca 2018 r., Cochrane Library, PubMed, Embase oraz Web of Sci- ence	IA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6 u chorych z HR+/HER2- za- awansowanym rakiem piersi.	chorzy z HR+/HER2- zaawansowanym lub przerzuto- wym rakiem piersi	inhibitor CDK4/6 w skojarzeniu z ET	RCT (badania fazy 2 lub 3)	wyniki dotyczące przeżycia	metaanaliza
Edessa 2017	lipiec- sierpień 2017 r., PubMed, PubMed Cen- tral, MEDLI- NE, Scopus i Pro-Quest oraz inne dodatkowe źródła da- nych (Google scholar i WorldCat)	IB	Ocenięcie roli se- lektywnych inhibi- torów CDK4/6 w leczeniu zaawan- sowanego lub prze- rzutowego raka piersi ze szczegól- nym uwzględnie- niem rybocyklilu.	chorzy z HR+/HER2- przerzutowym rakiem piersi i innymi typami raka	selektywne inhibitory CDK 4/6	przedkliniczne i kliniczne	punkty końcowe dotyczące sku- teczności, bez- pieczeństwa oraz farmakokinetyki	analiza jakościowa
Messina 2018	30 czerwca 2018 r., PubMed, Embase oraz Cochrane	IA	Ilościowa synteza badań RCT mająca na celu ocenę sku- teczności i bezpieczeństwa inhibitorów CDK	chorzy z HR+/HER2- przerzutowym rakiem piersi	inhibitor CDK w skojarzeniu z ET	RCT (badania fazy 2 lub 3)	PFS, ORR, neu- tropenia stopnia 3 i 4	metaanaliza

Opracowanie	Data odjęcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOT-MiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Intencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
	Library		w skojarzeniu z ET u chorych na HR+/HER2- raka piersi.					
Zhang 2018	5 czerwca 2018 r., PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library	IA	Pośrednie porównanie skuteczności różnych terapii celowanych w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentów z HR+/HER2- zaawansowanym rakiem piersi po progresji w trakcie wcześniejszej ET.	kobiety z HR+/HER2- zaawansowanym rakiem piersi, u których nastąpiła progresja lub nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym lub terapii celowanej	fulwestrant w skojarzeniu z: palbocyklibem, abemacyklibem, buparlisibem, dovitinibem, rybocyklibem, vandetanibem, everolimusem, pictilisibem, bortezomibem, selumetinibem lub placebo	RCT	PFS, ORR	metaanaliza

CDK – kinazy zależne od cyklin; ET – terapia hormonalna; HER2- – brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR+ – ekspresja receptorów hormonalnych; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi; PFS – przeżycie wolne od progresji.

2.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisanej w rozdz. 18. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania, której podsumowanie zamieszczono poniżej (por. Tab. 3), przedstawiono w rozdz. 19. Wszystkie włączone opracowania otrzymały ogólnie krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej.

Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Opracowanie	Ocena
Deng 2018	krytycznie niska
Edessa 2017	krytycznie niska
Messina 2018	krytycznie niska
Zhang 2018	krytycznie niska

2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

2.2.4.1 Deng 2018

Celem niniejszego opracowania wtórnego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6 u chorych z ekspresją receptorów hormonalnych (ang. *hormone-receptor positive*, HR+) i/lub brakiem nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2 negative*, HER2-) zaawansowanym rakiem piersi (ang. *advanced breast cancer*, ABC). W publikacji przeprowadzono metaanalizę siedmiu randomizowanych badań klinicznych obejmujących łącznie 3 854 pacjentów. Przegląd systematyczny przeprowadzono w Cochrane Library, PubMed, Embase oraz Web of Science z datą odcięcia 24 marca 2018 r. Do przeglądu włączono jedynie kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*, RCT) (badania fazy 2 lub 3) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej inhibitorów kinaz zależnych od cyklin (ang. *cyclin-dependent kinase*, CDK) typu 4/6 z terapią hormonalną w porównaniu do terapii hormonalnej stosowanej jako monoterapia. Metaanalizę dla ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz ilorazu ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) przeprowadzono z zastosowaniem oprogramowania Stata.

Wyniki metaanalizy siedmiu badań RCT wskazują na istotną statystycznie przewagę skojarzenia CDK 4/6 z terapią hormonalną w porównaniu z terapią hormonalną stosowaną w monoterapii w zakresie przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Iloraz ryzyka dla PFS wyniósł: HR=0,54; 95% CI=(0,49; 0,59), $p<0,001$, natomiast ryzyko względne obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response*, OR) na leczenie w populacji pacjentów, u których przeprowadzono randomizację (ang. *intent-to-treat*, ITT) wyniosło: RR=1,51; 95% CI=(1,26; 1,81), $p<0,001$. Łączna analiza zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse event*, AE) dowolnego stop-

nia oraz AE stopnia 3/4 wykazała, że ryzyko względne wynosi odpowiednio: RR=1,07; 95% CI=(1,03; 1,11), $p<0,001$ oraz RR=2,81; 95% CI=(2,54; 3,11), $p<0,001$. Reakcje hematologiczne to główne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem palbocyklibu oraz rybocyklibu, podczas gdy najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem abemacyklibu była biegunka niskiego stopnia ciężkości.

Wśród badań włączonych do przeglądu Deng 2018 tylko jedno dotyczyło interwencji analizowanej w niniejszej analizie, a mianowicie abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem (badanie MONARCH-2). Jest to badanie RCT 3 fazy obejmujące 669 pacjentów. Mediana czasu obserwacji w badaniu MONARCH-2 wyniosła 19,5 miesiąca. Pacjenci przyjmujący abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem osiągnęli istotnie statystycznie większą medianę przeżycia wolnego od progresji choroby w stosunku do pacjentów stosujących wyłącznie fulwestrant (16,4 miesiąca vs 9,3 miesiąca; HR=0,55, 95% CI=(0,45; 0,68)). Również odsetek obiektywnych odpowiedzi był wyższy w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z grupą stosującą wyłącznie fulwestrant (35,2% vs 16,1%).

Wyniki niniejszej metaanalizy wskazują, że stosowanie inhibitorów CDK4/6 w skojarzeniu z terapią hormonalną może znacząco wydłużyć przeżycie wolne od progresji u pacjentów z HR+/HER2- zaawansowanym rakiem piersi oraz poprawić odsetek obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z konwencjonalną terapią hormonalną stosowaną w monoterapii. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane różnią się pomiędzy substancjami – w przypadku palbocyklibu i rybocyklibu są to reakcje hematologiczne, a najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem abemacyklibu była biegunka niskiego stopnia ciężkości.

2.2.4.2 Edessa 2017

Celem niniejszego opracowania wtórnego była ocena roli selektywnych inhibitorów CDK4/6 w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi ze szczególnym uwzględnieniem rybocyklibu. Przegląd systematyczny przeprowadzono w PubMed, PubMed Central, MEDLINE, Scopus i Pro-Quest oraz innych dodatkowych źródłach danych (Google scholar i WorldCat). Artykuły gromadzono w okresie lipiec-sierpień 2017 r.

Do przeglądu włączono dwa badania dotyczące abemacyklibu: jednoramienne badanie 2 fazy obejmujące 132 pacjentów – MONARCH-1 oraz badanie RCT 3 fazy obejmujące 669 pacjentów – MONARCH-2. Badanie MONARCH-1 obejmowało kobiety z HR+/HER2- przerzutowym rakiem piersi, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po uprzedniej hormonoterapii oraz które otrzymały wcześniej jeden lub dwa schematy chemioterapii w leczeniu przerzutowego raka piersi. Jego 12-miesięczna analiza dała następujące wyniki w zakresie skuteczności stosowania abemacyklibu: PFS=6 miesięcy, ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi: ORR=19,7%, częstość uzyskiwania korzyści klinicznych (ang. *clinical benefit rate*, CBR): CBR=42,2% oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) wynoszące 17,7 miesiąca. Wyniki z badania MONARCH-2 porównującego skuteczność skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu z fulwestrantem w monoterapii wykazały istotnie statystycznie wyższą medianę PFS w grupie stosującej abemacyklib (16,4 miesiąca vs 9,3 miesiąca; HR=0,553, 95% CI=(0,449; 0,681), $p<0,001$). Ponadto otrzymano lepsze wyniki w zakresie ORR i CBR w grupie pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem niż w grupie pacjentów stosujących sam fulwestrant (por. Tab. 4).

Tab. 4. Wyniki z badania MONARCH-2 zawarte w publikacji Edessa 2017.

Punkt końcowy	N	ORR (95% CI)	CBR (95% CI)	mediana PFS, miesiące
abemacyklib+fulwestrant	446	48,1% (42,6%; 53,6%)	73,3% (68,4%; 78,1%)	16,4
placebo+fulwestrant	223	21,3% (15,1%; 27,6%)	51,8% (44,2%; 59,5%)	9,3

CBR – częstość uzyskiwania korzyści klinicznej; CI – przedział ufności; N – liczba badanych; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi; PFS – przeżycie wolne od progresji.

2.2.4.3 Messina 2018

Celem niniejszego opracowania wtórego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z terapią hormonalną (ang. *endocrine therapies*, ET) u chorych na HR+/HER2- raka piersi. Przegląd systematyczny przeprowadzono w PubMed, Embase oraz Cochrane Library z datą odcięcia – 30 czerwca 2018 r. Do przeglądu włączono jedno badanie RCT 2 fazy oraz siedem badań RCT 3 fazy oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej inhibitorów CDK z terapią hormonalną w porównaniu do monoterapii ET.

Łączna wielkość populacji w ośmiu badaniach włączonych do niniejszej metaanalizy wynosiła 4 578 pacjentów chorych na rak piersi. Wyniki przeprowadzonej syntezy ilościowej wskazują, że dodanie inhibitorów CDK4/6 do ET poprawia wyniki w zakresie PFS u chorych na HR+/HER2- przerzutowego raka piersi niezależnie od ich statusu menopauzalnego oraz miejsca przerzutów. Co więcej, znacząco lepsze wyniki otrzymano również w zakresie ORR u pacjentów stosujących skojarzenie inhibitora CDK4/6 z ET w porównaniu do pacjentów stosujących monoterapię ET. Zastosowanie inhibitorów CDK4/6 wiązało się jednak ze wzrostem występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia.

Wśród włączonych badań znalazło się badanie analizujące stosowanie skojarzenia abemacyklibu z fulwestrantem. Badanie MONARCH-2 obejmowało kobiety z HR+/HER2- rakiem piersi o dowolnym statusie menopauzalnym. Iloraz ryzyka dla PFS w badaniu MONARCH-2 wyniósł: HR=0,55; 95% CI=(0,48; 0,73). Wyniki w zakresie ORR wyniosły 35,2% (95% CI=(30,8%; 39,6%)) w grupie stosującej skojarzenie abemacyklibu z fulwestrantem w porównaniu z 16,1% (95% CI=(11,3%; 21,0%)) w grupie stosującej wyłącznie fulwestrant. W badaniu MONARCH-2 zaobserwowano następujące zdarzenia niepożądane stopnia 3/4: neutropenia (26,5%), biegunka (13,0%), leukopenia (9,0%), anemia (7,0%), zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) (4,0%), zmęczenie (3,0%), nudności (3,0%), małopłytkowość (3,0%), duszność (3,0%), ból brzucha (2,5%), wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) (2,0%).

2.2.4.4 Zhang 2018

Autorzy przeglądu przeprowadzili metaanalizę sieciową badań RCT w celu pośredniego porównania różnych środków stosowanych w terapii celowanej w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentów z HR+ oraz HER2- zaawansowanym rakiem piersi po progresji w uprzednio stosowanej terapii hormonalnej. Przegląd systematyczny przeprowadzono w PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library z datą odcięcia 5 czerwca 2018 r. Punktami końcowymi analizowanymi w niniejszym opracowaniu było przeżycie wolne od progresji oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi.

Do metaanalizy sieciowej włączono 11 badań, które obejmowały łącznie populację 4 178 pacjentów. Pod względem łącznych wyników ilorazu ryzyka dla PFS skojarzenie palbocyklibu z fulwestranem wykazało wyższą skuteczność niż inne substancje w skojarzeniu z fulwestranem (pictilisib+fulwestrant oraz buparlisib+fulwestrant; HR=0,62; 95% CI=(0,40; 0,96) oraz HR=0,62; 95% CI=(0,47; 0,96) odpowiednio). Skojarzenie rybocyklibu z fulwestranem nie wykazało różnic w wynikach w zakresie PFS względem skojarzenia abemacyklibu z fulwestranem oraz palbocyklibu z fulwestranem (HR=1,02; 95% CI=(0,72; 1,45) oraz HR=1,22; 95% CI=(0,84; 1,78) odpowiednio). Wyniki w obrębie ORR wykazały istotne różnice dla następujących skojarzeń: placebo+fulwestrant, abemacyklib+fulwestrant, dovitinib+fulwestrant, buparlisib+fulwestrant oraz palbocyklib+fulwestrant (iloraz szans (OR) =2,84; 95% CI=(1,91; 4,31); OR=3,62; 95% CI=(1,21; 12,48); OR=1,80; 95% CI=(1,25; 2,60) oraz OR=2,52; 95% CI=(1,43; 4,72) odpowiednio) w porównaniu do monoterapii fulwestranem.

Wśród badań włączonych do przeglądu Zhang 2018 tylko jedno dotyczyło porównania skojarzenia abemacyklibu z fulwestranem w porównaniu do skojarzenia placebo z fulwestranem – było to badanie MONARCH-2. Badanie to obejmowało pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi, wśród których ponad 80% miało status pomenopauzalny, wszystkie pacjentki wykazywały ekspresję receptorów estrogenowych (ER+), a ponad 75% wykazywało również ekspresję receptorów progesteronowych (PgR+). Mediana PFS w badaniu MONARCH-2 wyniosła 16,4 miesiąca wśród pacjentek stosujących skojarzenie abemacyklibu z fulwestranem oraz 9,3 miesiąca w grupie pacjentek przyjmujących placebo i fulwestrant (HR=0,55; 95% CI=(0,45; 0,68)). Iloraz szans w zakresie ORR w niniejszym badaniu wyniósł: OR=2,84; 95% CI=(1,91; 4,31).

2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

We wszystkich włączonych przeglądach systematycznych odnaleziono porównanie terapii skojarzonej abemacyklib+fulwestrant do fulwestrantu (fulwestrant podawany z placebo). W żadnym z opracowań nie przeprowadzono metaanalizy badań w zakresie porównania abemacyklib+fulwestrant vs placebo+fulwestrant, ponieważ odnaleziono wyłącznie jedno badanie (MONARCH-2) uwzględniające niniejsze porównanie.

Wszystkie włączone opracowania wtóme przywołują wynik mediany PFS wynoszący 16,4 miesiąca w grupie pacjentek przyjmujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem oraz 9,3 miesiąca w grupie pacjentek stosujących fulwestrant. Na podstawie przedstawionych wyników opracowań wtórnych można także wnioskować, że terapia skojarzona abemacyklibu z fulwestranem ma istotnie statystycznie lepszą skuteczność niż terapia fulwestranem w zakresie odsetka obiektywnej odpowiedzi na zastosowane leczenie.

We włączonych opracowaniach wtórnych nie odnaleziono wyników dla porównania (zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich) terapii skojarzonej abemacyklib+fulwestrant względem pozostałych analizowanych komparatorów. Odnaleziono jedynie porównanie pośrednie (metaanalizę sieciową) wnioskowanej interwencji względem terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant oraz względem terapii skojarzonej rybocyklib+fulwestrant. W wyniku tych porównań pośrednich otrzymano lepsze wyniki w zakresie ORR w grupie pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem niż w grupie pacjentów stosujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem oraz lepsze wyniki w zakresie PFS w grupie pacjen-

tów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem niż w grupie pacjentów stosujących rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem. Wyniki te nie uzyskały poziomu istotności statystycznej. Analiza bezpieczeństwa wspomnianych terapii skojarzonych wykazała, że głównymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem palbocyklibu oraz rybocyklibu były reakcje hematologiczne, podczas gdy najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem abemacyklibu była biegunka niskiego stopnia ciężkości. W związku z powyższym terapia z zastosowaniem abemacyklibu może okazać się lepszym wyborem dla osób z zaburzeniami hematologicznymi.

Tab. 5. Wyniki porównań pośrednich terapii skojarzonej abemacyklib+fulwestrant względem terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant oraz rybocyklib+fulwestrant.

Porównanie	PFS, HR (95% CI)	ORR, OR (95% CI)
PAL + FUL vs ABE + FUL	0,83 (0,60; 1,16)	0,89 (0,44; 1,86)
RIB + FUL vs ABE + FUL	1,02 (0,72; 1,45)	b.d.

ABE – abemacyklib; b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; HR – iloraz ryzyka; OR – iloraz szans; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; PAL – palbocyklib; PFS – przeżycie wolne od progresji; RIB – rybocyklib.

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 13.1. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbowując i korygując strategię. Ostatnie przeszukanie ww. stron wykonano 14 grudnia 2018 r.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne. Te pierwsze włączano do analizy skuteczności eksperymentalnej, te drugie do analizy skuteczności praktycznej. Oba rodzaje wykorzystano w analizie bezpieczeństwa.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestrów badań klinicznych:

- *clinicaltrials.gov*,
- *clinicaltrialsregister.eu*

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 15.01.2019 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa abemacyklibu skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) /EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) /MedWatch,
- DrugLib,
- WHO Uppsala Monitoring Centre.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 16.01.2019 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 17.

3.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 14 grudnia 2018 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1. W Wytocznych oceny technologii medycznych [AOTMiT 2016]).

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

3.1.3.1 Analiza skuteczności

Do analizy skuteczności dla interwencji włączono badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (dopuszczono badania, w których odsetek pacjentek z receptorem HR-dodatnim stanowił $\geq 50\%$ populacji i nie raportowano statusu receptora HER2¹), przebyte wcześniejsze leczenie 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi ██████████
██████████
██████████
██████████
- interwencja – abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem;
- komparator (jeden z wymienionych) – anastrozol, eksemestan, fulwestrant, letrozol;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - PFS,
 - OS,
 - CBR,
 - ORR,
 - CR,
 - PR,

- o SD,
 - o PD,
 - o DCR,
 - o czas trwania odpowiedzi,
 - o jakość życia pacjentów;
- metodyka badania:
 - o w ramach analizy skuteczności eksperymentalnej: randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
 - o w ramach analizy skuteczności praktycznej: badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe;
- nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.3.2 Analiza bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa dla interwencji włączono badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (dopuszczono badania, w których odsetek pacjentek z receptorem HR-dodatnim stanowił $\geq 50\%$ populacji i nie raportowano statusu receptora HER2¹), przebyte wcześniejsze leczenie 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi [REDACTED]
- interwencja – abemacyklib (monoterapia lub w skojarzeniu z fulwestranem);
- komparator – brak lub dowolny;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - o zdarzenie niepożądane
 - o poważne zdarzenie niepożądane,
 - o zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - o zgon z dowolnej przyczyny,
 - o przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - o przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;
- metodyka badania – opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania eksperymentalne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania pragmatyczne z randomizacją lub badania obserwacyjne;

- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace, jeśli:

- pacjenci przebyli więcej niż jedną linię chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi,
- pacjenci przebyli leczenie chemioterapią z powodu choroby zaawansowanej (uogólnionej lub nieoperacyjnej miejscowo zaawansowanej)

oraz z uwagi na:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i poglądowe,
 - listy do redakcji,
 - analizy post-hoc,
 - opisy przypadków, serie przypadków – jedynie w analizie bezpieczeństwa,
 - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

3.1.5 Ocena jakości informacji

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 20.

Publikacje oceniono również pod kątem

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,

- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy [REDACTED]. W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 81.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDACTED] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDACTED] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji

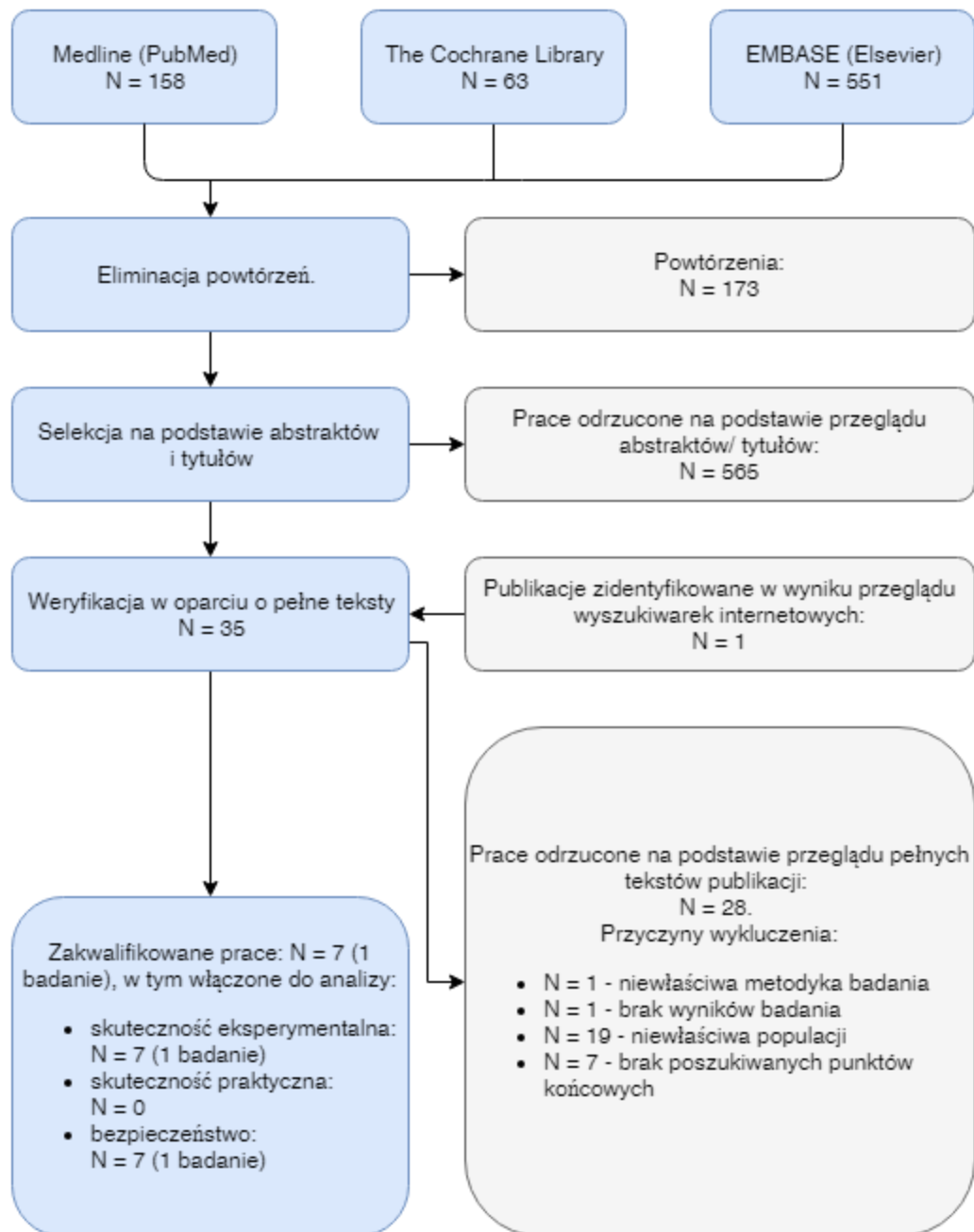
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem oceniono wstępnie 772 abstrakty. Po wykluczeniu 173 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 34 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 28 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu. W wyniku przeszukiwania wyszukiwarek internetowych odnaleziono dodatkowo jedną publikację dotyczącą już włączonego badania, spełniającą kryteria łączenia.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono jedno badanie (w 7 publikacjach). Badanie to zostały włączone zarówno do analizy skuteczności eksperymentalnej, jak i do analizy bezpieczeństwa. Nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego skuteczności praktycznej. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.2 i 15.2. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających predefiniowane kryteria wyłączenia (por. 3.1.3).

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 2). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 21.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).



3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 6) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 7). Odnaleziono jedno badanie, które zostało włączone do niniejszego przeglądu oraz 15 badań, które wykluczono. Wśród badań wykluczonych jedno zostało zakończone, lecz nie opublikowano jego wyników (również na stronach niniejszych baz), w dwóch stosowana była interwencja niezgodna z kryteriami włączenia,

siedem przeprowadzono na populacji niezgodnej z kryteriami włączenia, natomiast w kolejnych pięciu nie analizowano interesujących nas punktów końcowych.

Tab. 6. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 15.01.2019 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT02107703	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Combined With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer (MONARCH 2)	wyniki dostępne	badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	MO-NARCH 2
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	NCT03130439	Abemaciclib for Patients With Retinoblastoma-Positive, Triple Negative Metastatic Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	
2.	NCT03703466	A Study of Abemaciclib (LY2835219) With and Without Food in Participants With Metastatic Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	
3.	NCT02919696	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Native Chinese Participants With Advanced and/or Metastatic Cancers	brak wyników	badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	
4.	NCT02102490	A Study of Abemaciclib (LY2835219) In Participants With Previously Treated Breast Cancer That Has Spread (MONARCH 1)	wyniki dostępne	badanie zakończone	MO-NARCH 1
5.	NCT02688088	A Study of Abemaciclib in Participants With Cancer That is Advanced or Has Spread to Another Part(s) of the Body	brak wyników	badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	
6.	NCT02308020	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma That Has Spread to the Brain	brak wyników	badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	
7.	NCT02747004	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer (nextMONARCH 1)	brak wyników	badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	nextMO-NARCH 1
8.	NCT02441946	A Neoadjuvant Study of Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer (neoMONARCH)	wyniki dostępne	zakończony	neoMO-NARCH
9.	NCT02057133	A Study of LY2835219 (Abemaci-	brak wy-	rekrutacja	

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		clib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread	ników	uczestników	
10.	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	
11.	NCT02763566	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer (MONARCH plus)	brak wyników	badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	MONARCH plus
12.	NCT03425838	Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	SONIA
13.	NCT02014129	A Study of LY2835219 in Japanese Participants With Advanced Cancer	wyniki jeszcze nie zamieszczone na stronie <i>clinical-trials.gov</i>	badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	
14.	NCT01394016	A Phase 1 Study of LY2835219 In Participants With Advanced Cancer	brak wyników	badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	

Tab. 7. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinical-trialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 15.01.2019 r.

Nr	Numer EutraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2013-004728-13		brak wyników	badanie w toku	MONARCH 2
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	2016-000288-18	A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Abemaciclib plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone, in Women with Previously Treated Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Breast Cancer	brak wyników	badanie w toku	
2.	2014-005486-75	neoMONARCH: A Phase 2 Neoadjuvant Trial Comparing the Biological Effects of 2 Weeks of Abemaciclib (LY2835219) in Combination with Anastrozole to those of Abemaciclib Monotherapy and Anastrozole Mono-	brak wyników	badanie zakończone	neoMONARCH

Nr	Numer EutraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		therapy and Evaluating the Clinical Activity and Safety of a Subsequent 14 Weeks of Therapy with Abemaciclib in Combination with Anastrozole in Postmenopausal Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer			
3.	2018-001853-28	An Open-Label, Randomized Phase 2 Study of the Impact of Food on Tolerability when Receiving Abemaciclib for Patients with Previously Treated Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Breast Cancer	brak wyników	badanie w toku	
4.	2014-004010-28	A Phase 2 Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma	brak wyników	badanie w toku (zakończony w Hiszpanii)	
5.	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer	brak wyników	badanie w toku	

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

Do analizy włączono jedno badanie, które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jak i w analizie bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (por. Tab. 8). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdz. 22.

Tab. 8. Skrócona charakterystyka badania włączonego do niniejszego przeglądu dla interwencji.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
MONARCH-2	IIA	<i>superiority</i>	142 ośrodki	USA, Australia, Belgia, Kanada, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Japonia, Republika Korei, Meksyk, Polska, Puerto Rico, Rumunia, Federacja Rosyjska, Hiszpania, Szwajcaria, Tajwan	abemacyklid (150 mg BID) w skojarzeniu z fulwestrantem (500 mg we wstrzyknięciu domięśniowym 1. i 15. dnia pierwszego cyklu oraz 1. dnia każdego kolejnego cyklu (co 28 dni))	placebo (150 mg BID) w skojarzeniu z fulwestrantem (500 mg we wstrzyknięciu domięśniowym 1. i 15. dnia pierwszego cyklu oraz 1. dnia każdego kolejnego cyklu (co 28 dni))	kobiety z HR+/HER2- zaawansowanym rakiem piersi, po niepowodzeniu hormonoterapii	Eli Lilly and Company

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

BID – dwa razy dziennie; HER2- – brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR+ – ekspresja receptorów hormonalnych; USA – Stany Zjednoczone.

3.2.4 Ocena jakości danych

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.5.

Do niniejszego przeglądu dotyczącego interwencji włączono jedno wieloośrodkowe badanie RCT – MONARCH-2. Oceniono, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. Pomimo wysokiego ryzyka związanego z niekompletnymi danymi zaadresowanymi ogólne ryzyko błędu systematycznego badania oceniono na niskie, ponieważ ryzyko błędu systematycznego dla kluczowych domen określono jako niskie. Dodatkowo, chociaż różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji pomiędzy grupami wyniosła 19% to jednak przyczyny wykluczenia pacjentów były zbilansowane pomiędzy grupami, ponadto zgodnie z najnowszymi danymi na temat osób utraconych z badania, dostępnymi na stronie *clinicaltrials.gov*, różnica w tym odsetku jest mniejsza niż 10%. W pozostałych ocenianych domenach badanie MONARCH-2 charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. W badaniu nie zidentyfikowano uchybień w metodologii. Badanie zaprojektowano w celu testowania hipotezy o większej skuteczności (tj. jako badanie typu *superiority*) skojarzenia abemacyklibu z fulwestranem w porównaniu do skojarzenia placebo z fulwestranem u kobiet z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) oraz brakiem nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) w zaawansowanym raku piersi uprzednio otrzymujących leczenie terapią endokrynologiczną (ET). Analizę punktów końcowych odnoszących się do skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów, u których przeprowadzono randomizację, natomiast bezpieczeństwo oceniono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (tj. populacja bezpieczeństwa). Do badania włączono 669 pacjentów. Badana populacja pokrywa się z populacją, której dotyczy niniejsza analiza.

3.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu MONARCH-2 oceniono na niskie (por. Tab. 9).

Tab. 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji.

Badanie	MONARCH-2
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	wysokie
Selektywne raportowanie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie*

* pomimo wysokiego ryzyka związanego z niekompletnymi danymi zaadresowanymi ogólne ryzyko

błędu systematycznego badania oceniono na niskie, ponieważ ryzyko błędu systematycznego dla kluczowych domen określono jako niskie. Dodatkowo chociaż różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji pomiędzy grupami wyniosła 19% to jednak przyczyny wykluczenia pacjentów były zbilansowane pomiędzy grupami, ponadto zgodnie z najnowszymi danymi na temat osób utraconych z badania, dostępnymi na stronie *clinicaltrials.gov*, różnica w tym odsetku jest mniejsza niż 10%.

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

4 Przegląd systematyczny dla komparatorów

4.1 Metodyka

4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dla interwencji nie odnaleziono żadnego badania porównującego wnioskowaną terapię skojarzoną z anastrozolem, eksemestanem lub letrozolem. Aby zatem przeprowadzić porównanie wnioskowanej terapii z niniejszymi komparatorami konieczne było przeprowadzenie porównań pośrednich. W związku z tym przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny, którego strategia przeszukiwania baz danych opierała się o słowa zdefiniowane dla komparatorów.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w rozdz. 13.2. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbując i korygując strategię. Ostatnie przeszukanie ww. stron wykonano 17 grudnia 2018 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Dla komparatorów przeprowadzono przeszukiwanie jedynie do analizy skuteczności eksperymentalnej oraz analizy bezpieczeństwa. Zdecydowano się nie przeprowadzać analizy skuteczności praktycznej dla komparatorów, ponieważ dla interwencji nie odnaleziono żadnego badania oceniającego skuteczność praktyczną (brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego).

Wyszukiwanie dla komparatorów zdecydowano się ograniczyć do badań RCT, co wpłynęło na zwiększenie jego swoistości.

4.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 4.1.3 i 4.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ██████████. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 17 grudnia 2018 r.

4.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatorów włączono badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (dopuszczono badania, w których odsetek pacjentek z receptorem HR-dodatnim stanowił $\geq 50\%$ populacji i nie raportowano statusu receptora HER2¹), przebyte wcześniejsze leczenie 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi [REDACTED];
- interwencja – fulwestrant;
- komparator (jeden z wymienionych) – anastrozol, eksemestan, fulwestrant, letrozol;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - w ramach analizy skuteczności:
 - PFS,
 - OS,
 - CBR,
 - ORR,
 - CR,
 - PR,
 - SD,
 - PD,
 - DCR,
 - czas trwania odpowiedzi,
 - jakość życia pacjentów;
 - w ramach analizy bezpieczeństwa:
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgón z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgón z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;

- metodyka badania – opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

4.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i poglądowe,
 - listy do redakcji,
 - analizy post-hoc,
 - kliniczne badania kontrolne bez randomizacji,
 - badania jednoramienne,
 - badania obserwacyjne lub opisowe,
 - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania),
 - doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów.

4.1.5 Ocena jakości informacji

Ponieważ do przeglądu dla komparatorów włączono tylko badania RCT, ich jakość oceniono, wg wytycznych AOTMiT, zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 20.

Publikacje oceniono również pod kątem

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,

- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy [REDACTED]. W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 81.

4.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDACTED] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDACTED] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów

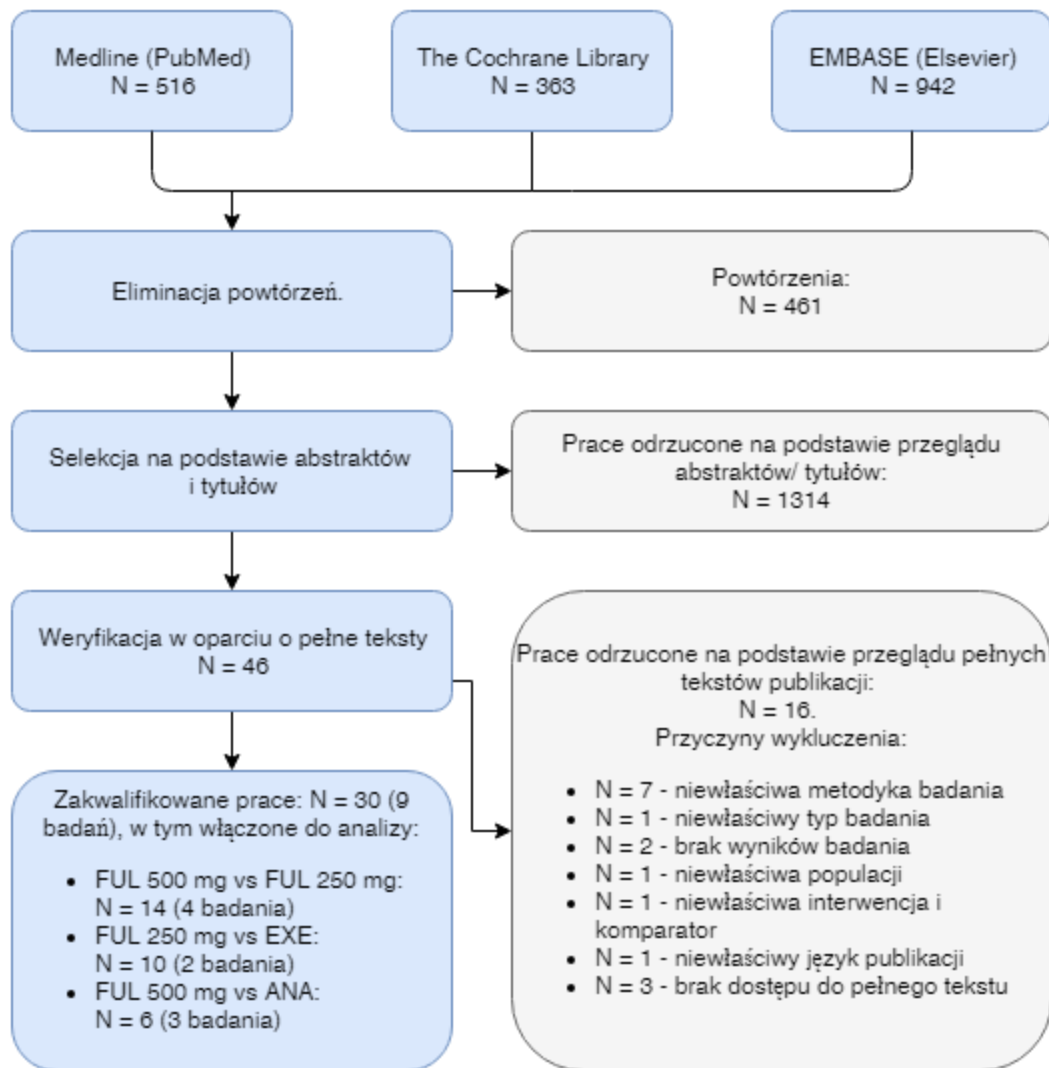
4.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla komparatorów oceniono wstępnie 1 821 abstraktów. Po wykluczeniu 461 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 46 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 4.1.3 i 4.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 16 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono dziewięć badań (w 30 publikacjach). Wśród włączonych badań cztery dotyczyły porównania fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 250 mg, dwa analizowały porównanie fulwestrantu w dawce 250 mg z eksemestanem, natomiast pozostałe trzy opisywały porównanie fulwestrantu w dawce 250 mg z anastrozolem. Nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego porównania fulwestrantu z letrozolem. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.3 i 15.3.

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 3). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 23.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – badania pierwotne (diagram PRISMA).



4.2.2 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów

W przeglądzie badań dla komparatorów włączono łącznie dziewięć badań. Cztery z nich dotyczyły porównania fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestranem w dawce 250 mg, dwa analizowały porównanie fulwestrantu w dawce 250 mg z eksemestanem, natomiast pozostałe trzy opisywały porównanie fulwestrantu w dawce 250 mg z anastrozolem.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (por. Tab. 10). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 23.

Tab. 10. Skrócona charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do niniejszego przeglądu dla komparatorów.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
CONFIRM	IIA	<i>superiority</i>	128 ośrodków	17 krajów	fulwestrant (500 mg w podwójnym wstrzyknięciu domięśniowym 5 ml substancji w dniu 0., 14. oraz 28., a następnie co 28±3 dni)	fulwestrant (250 mg, jedno wstrzyknięcie 5 ml substancji oraz jedno 5 ml placebo w dniu 0., 14. oraz 28. a następnie co 28±3 dni)	kobiety z ER+ zaawansowanym rakiem piersi	AstraZeneca Pharmaceuticals
EFFECT	IIA	<i>superiority</i>	138 ośrodków	Kanada, USA, kraje Europy, Ameryki Południowej i Afryki Południowej	fulwestrant (iniekcje domięśniowe: 2x250 mg w dniu 0; 250 mg w dniu 14. i 28., a następnie 250 mg co 28±3. dni w skojarzeniu z placebo (jako eksemestan))	eksemestan (25 mg doustnie w skojarzeniu z placebo (jako fulwestrant))	kobiety z HR+ zaawansowanym rakiem piersi	AstraZeneca
FINDER I	IIA	brak [†]	40 ośrodków	Japonia	fulwestrant (500 mg podawany w dniu 0.	fulwestrant (250 mg podawany	kobiety z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym	AstraZeneca

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
					14. i 28., a następnie co 28 dni)	w dniu 0. i 28., a następnie co 28 dni wraz z dwoma iniekcjami placebo w dniu 14.)	ER+ rakiem piersi	
FINDER II	IIA	brak [†]	34 ośrodki	Belgia, Kanada, Czechy, Francja, Węgry, Polska, Rumunia, Turcja	fulwestrant (500 mg co miesiąc oraz dodatkowa dawka 14. dnia pierwszego miesiąca leczenia)	fulwestrant (250 mg co miesiąc)	kobiety ze zmianami mierzalnymi choroby, z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym ER+ rakiem piersi	AstraZeneca Pharmaceuticals
Trial 0020	IIA	<i>superiority</i>	83 ośrodki	Międzynarodowe, kraje Europy, Australia oraz Południowej Afryki	fulwestrant (250 mg pojedyncze wstrzyknięcie 5 ml roztworu)	anastrozol (1 mg doustnie)	kobiety z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi	AstraZeneca Pharmaceuticals
Trial 0021	IIA	<i>superiority</i>	wieloośrodkowe	kraje Ameryki Północnej	fulwestrant (250 mg pojedyncze wstrzyknięcie 2,5 ml roztworu do każdego pośladka co 28 dni, w skojarzeniu z placebo (jako	anastrozol (1 mg doustnie QD w skojarzeniu z placebo (jako fulwestrant))	kobiety z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi	AstraZeneca Pharmaceuticals

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
					anastrozol))			
SoFEA	IIA	<i>superiority</i>	86 ośrodków	Wielka Brytania, Korea Południowa	fulwestrant (500 mg we wstrzyknięciu domięśniowym 1. dnia, a następnie 250 mg w dniu 15. i 29. oraz co 28 dni)	eksemestan (25 mg doustnie QD)	kobiety o statusie pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym / przerzutowym HR+ rakiem piersi	Cancer Research UK i AstraZeneca
Xu 2010	IIA	<i>superiority</i>	19 ośrodków	Chiny	fulwestrant (250 mg podawanym co miesiąc jako wstrzyknięcie domięśniowe w skojarzeniu z placebo (jako anastrozol))	anastrozol (1 mg doustnie, QD w skojarzeniu z placebo (jako fulwestrant))	kobiety ze statusem pomenopauzalnym z ER+ zaawansowanym rakiem piersi	AstraZeneca

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
Zhang 2016	IIA	<i>superiority</i>	23 ośrodki	Chiny	fulwestrant (500 mg w podwójnym wstrzyknięciu domięśniowym 5 ml substancji w dniu 0., 14. oraz 28., a następnie co 28 dni)	fulwestrant (250 mg, jedno wstrzyknięcie 5 ml substancji oraz jedno 5 ml placebo w dniu 1., 28. a następnie co 28 dni oraz podwójna iniekcja placebo w dniu 14.)	kobiety ze statusem pomenopauzalnym z ER+ zaawansowanym rakiem piersi	AstraZeneca

* wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016],

† celem badania było wybranie schematu dawkowania fulwestrantu.

ER+ – ekspresja receptorów estrogenowych; HR+ – ekspresja receptorów hormonalnych; QD – raz dziennie; USA – Stany Zjednoczone.

4.2.3 Ocena jakości danych

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 4.2.4.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono cztery badania RCT porównujące fulwestrant w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce niskiej (ang. *approved dose*, AD) 250 mg: CONFIRM, FINDER I, FINDER II oraz Zhang 2016. Dwa spośród tych badań oceniały ponadto porównanie fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce nasycającej (ang. *loading dose*, LD) 250 mg (badanie FINDER I oraz FINDER II). Dawka niska to schemat dawkowania fulwestrantu w dawce 250 mg podawanej pacjentom w 0. i 28. dniu terapii, a następnie co 28 dni w formie iniekcji domięśniowych. Z kolei dawka nasycająca odpowiada następującemu schematowi dawkowania: fulwestrant podawany w formie iniekcji domięśniowych w dawce 500 mg w 0. dniu leczenia oraz w dawce 250 mg podany w 14. i 28. dniu terapii, a następnie co 28 dni. Oceniono, że badanie CONFIRM charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego, natomiast w pozostałych trzech badaniach oceniane ryzyko określono jako nieznane. Badania FINDER miały na celu wybranie schematu dawkowania fulwestrantu, natomiast badania CONFIRM oraz Zhang 2016 miały na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa fulwestrantu w dawce 500 mg z dawką 250 mg AD. We wszystkich badaniach populację stanowiły kobiety z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym ER+ rakiem piersi. Analiza skuteczności we włączonych badaniach została przeprowadzona w populacji pacjentów, u których przeprowadzono randomizację, natomiast analiza bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku (tzw. populacja bezpieczeństwa).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono również dwa badania porównujące eksemestan w dawce 25 mg z fulwestrantem w dawce nasycającej 250 mg: EFECT oraz SoFEA. Oceniono, że badanie EFECT charakteryzuje się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego, natomiast ryzyko to w badaniu SoFEA określono jako wysokie. Badania zaprojektowano w celu testowania hipotezy zerowej o wyższej skuteczności (badania typu *superiority*) fulwestrantu w porównaniu z eksemestanem. Populację w obu badaniach stanowiły kobiety z HR+ (ER+ i/lub PgR+) rakiem piersi. Dane dotyczące parametrów skuteczności analizowano w populacji ITT. Natomiast analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia.

Ponadto w wyniku przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów do niniejszej analizy włączono trzy badania porównujące anastrozol w dawce 1 mg z fulwestrantem w niskiej dawce 250 mg: Trial 0020, Trial 0021 oraz badanie Xu 2010. Wszystkie badania zostały zaprojektowane w celu wykazania wyższej skuteczności (badania typu *superiority*) fulwestrantu w porównaniu do anastrozolu u kobiet o statusie pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi. Również w tych badaniach analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT. Oceniono, że badanie Trial 0021 charakteryzuje się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego, natomiast ryzyko to w pozostałych dwóch badaniach określono jako wysokie.

4.2.4 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane dla badania CONFIRM oceniono na niskie, dla badań SoFEA, Trial 0020 oraz Xu 2010 na wysokie, natomiast w pozostałych pięciu badaniach oceniane ryzyko określono jako nieznane (por. Tab. 11).

Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla komparatorów.

Badanie	CONFIRM	EFACT	FINDER I	FINDER2	SoFEA	Trial 0020	Trial 0021	Xu 2010	Zhang 2016
Randomizacja	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	wysokie	nieznane	nieznane	nieznane
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	nieznane	nieznane	wysokie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	nieznane	wysokie	nieznane

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

5 Przegląd systematyczny dla komparatora – etap II

5.1 Metodyka

5.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dla komparatorów nie odnaleziono żadnego badania porównującego fulwestrant z letrozolem. Aby zatem przeprowadzić porównanie pośrednie wnioskowanej terapii z letrozolem wykorzystując jak najmniej rozbudowaną sieć porównań bezpośrednich, w etapie II przeglądu przeprowadzono wyszukiwanie badań porównujących letrozol z którymś spośród komparatorów (anastrozolem, eksemestanem lub fulwestranem).

Powyższy przegląd przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w rozdz. 13.3. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbowując i korygując strategię. Ostatnie przeszukiwanie ww. stron wykonano 17 grudnia 2018 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Przeprowadzono przeszukiwanie jedynie do analizy skuteczności eksperymentalnej oraz analizy bezpieczeństwa. Zdecydowano się nie przeprowadzać analizy skuteczności praktycznej, ponieważ dla interwencji nie odnaleziono żadnego badania oceniającego skuteczność praktyczną (brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego).

Wyszukiwanie zdecydowano się ograniczyć do badań RCT, co wpłynęło na zwiększenie jego swoistości.

5.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 5.1.3 i 5.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ██████████. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukiwania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 17 grudnia 2018 r.

5.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

W wyniku przeglądu dla komparatorów nie zidentyfikowano badań pozwalających na porównanie z letrozolem, w związku z tym przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla letrozolu włączono badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (dopuszczono badania, w których odsetek pacjentek z receptorem HR-dodatnim stanowił $\geq 50\%$ populacji i nie raportowano statusu receptora HER2¹), przebyte wcześniejsze leczenie 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi [REDACTED]
- interwencja – letrozol;
- komparator (jeden z wymienionych) – anastrozol, eksemestan, fulwestrant;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - w ramach analizy skuteczności:
 - PFS,
 - OS,
 - CBR,
 - ORR,
 - CR,
 - PR,
 - SD,
 - PD,
 - DCR,
 - czas trwania odpowiedzi,
 - jakość życia pacjentów;
 - w ramach analizy bezpieczeństwa:
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,

- przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;
- metodyka badania – opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

5.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i poglądowe,
 - listy do redakcji,
 - analizy post-hoc,
 - kliniczne badania kontrolne bez randomizacji,
 - badania jednoramienne,
 - badania obserwacyjne lub opisowe,
 - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania),
 - doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów.

5.1.5 Ocena jakości informacji

Ponieważ do przeglądu dla komparatorów włączono tylko badania RCT, ich jakość oceniono, wg wytycznych AOTMiT, zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 20.

Publikacje oceniono również pod kątem

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,

- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (██████████). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 81.

5.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania ██████████ do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania ██████████ pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

5.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatora – etap II

5.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

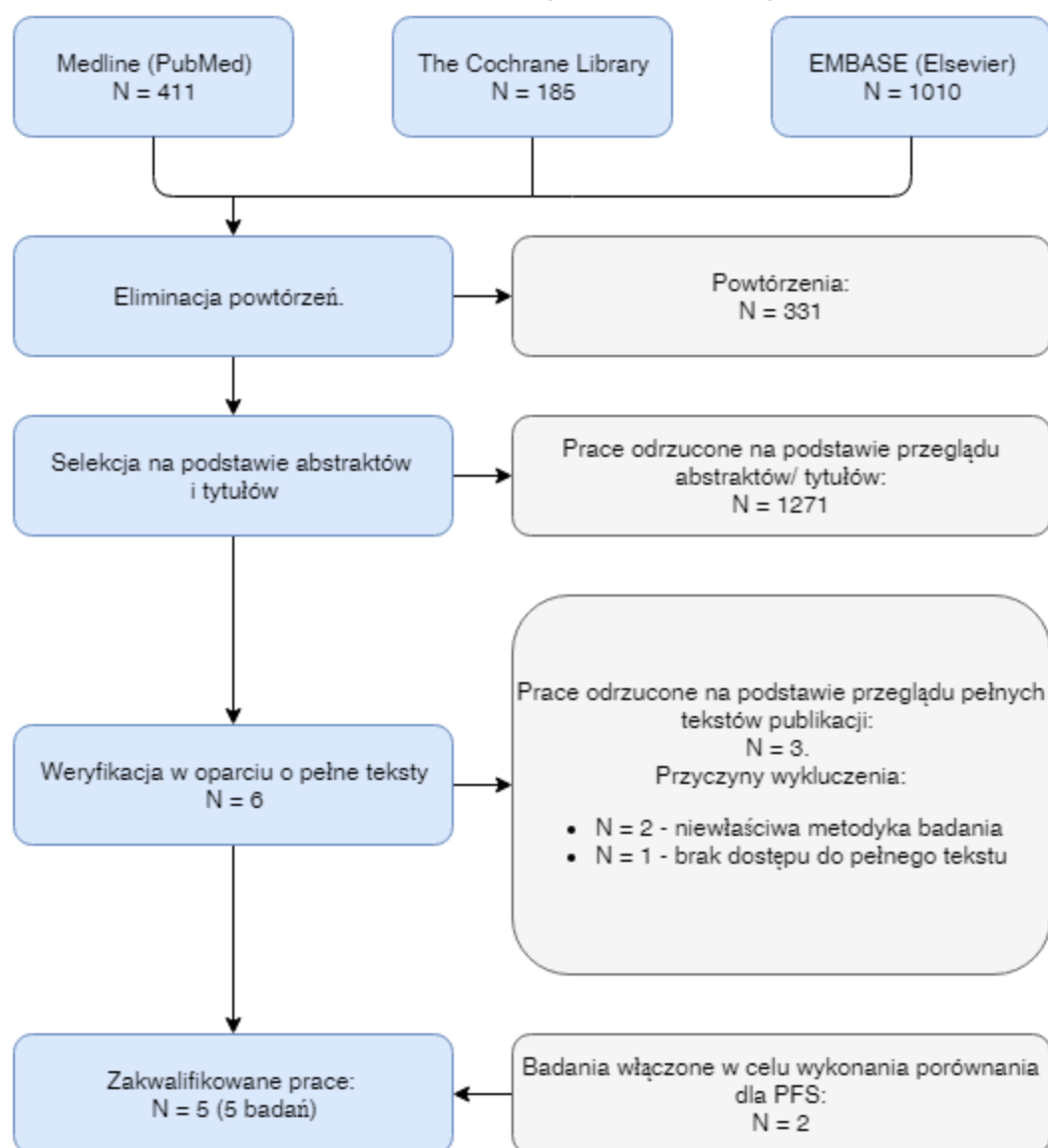
W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla komparatorów oceniono wstępnie 1 606 abstraktów. Po wykluczeniu 331 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano cztery prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 5.1.3 i 5.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, trzy zostały wykluczone z niniejszego przeglądu. W odnalezionym badaniu Rose 2003 odsetek pacjentów z pozytywnym statusem receptorów hormonalnych wynosił 48%, jednak w badaniu przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z pozytywnym statusem receptorów hormonalnych, co uczyniło go istotnym do włączenia w niniejszym przeglądzie systematycznym. W badaniu odnalezionym w ramach przeglądu systematycznego nie raportowano wyników ilorazu ryzyka dla istotnego punktu końcowego, jakim jest przeżycie wolne od progresji, dlatego do przeglądu systematycznego włączono dodatkowo dwa badania RCT, które (zgodnie z danymi otrzymanymi od podmiotu odpowiedzialnego) umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego do niniejszego punktu końcowego.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono trzy badania: jedno (Rose 2003) dotyczące bezpośredniego porównania letrozolu z anastrozolem oraz dwa (Buzdar 1997 i Buzdar 2001), które pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego dla przeżycia wolnego

od progresji. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.4 i 15.4.

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 4). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 23.

Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatora – etap II – badania pierwotne (diagram PRISMA).



5.2.2 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatora

W przeglądzie badań dla komparatora – etap II włączono jedno badanie dotyczące porównania letrozolu z anastrozolem, które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jaki i w analizie bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (por. Tab. 12). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdz. 23.

Tab. 12. Skrócona charakterystyka badania włączonego do niniejszego przeglądu dla komparatora – etap II.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponso-rów
Buzdar 1997	IIA	<i>superiority</i>	49 ośrodków	kraje Ameryki Północnej	anastrozol (1 mg QD)	octan megestrolu (40 mg QID)	kobiety z zaawansowanym rakiem piersi, z postępującą postacią choroby po leczeniu tamoksyfenem, ze statusem pomenopauzalnym	Zeneca Pharmaceuticals
Buzdar 2001	IIA	<i>superiority</i>	120 ośrodków	7 krajów (w tym USA, Kanada i kraje Europy)	letrozol (2,5 mg QD)	octan megestrolu (40 mg QID)	kobiety z zaawansowanym rakiem piersi, z postępującą postacią choroby po leczeniu antyestrogenem, ze statusem pomenopauzalnym	Novartis Pharmaceuticals
Rose 2003	IIA	<i>superiority</i>	112 ośrodków	19 krajów	letrozol (2,5 mg QD)	anastrozol (1 mg QD)	dorośle kobiety z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi ze statusem pomenopauzalnym	b.d.

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

b.d. – brak danych; HER2- – brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR+ – ekspresja receptorów hormonalnych; QD – raz dziennie; QID – cztery razy dziennie; USA – Stany Zjednoczone.

5.2.3 Ocena jakości danych

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 5.2.4.

Do niniejszego przeglądu dodatkowego dla komparatora włączono trzy wieloośrodkowe badania RCT. Oceniono, że badanie Buzdar 2001 charakteryzuje się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego, natomiast ryzyko to w pozostałych dwóch badaniach określono jako wysokie. Badanie Rose 2003 miało na celu bezpośrednie porównanie terapii inhibitrami aromatazy (letrozolem i anastrozolem). Natomiast badania Buzdar 1997 i Buzdar 2001 zostały zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów aromatazy (odpowiednio anastrozolu i letrozolu) z octanem megestrolu. We wszystkich badaniach populację stanowiły dorosłe kobiety po menopauzie z rakiem piersi. Analizę punktów końcowych odnoszących się do skuteczności przeprowadzono w populacji ITT. Największa populacja została włączona do badania Buzdar 2001 (602 pacjentki), najmniej licznym badaniem było natomiast badanie Buzdar 1997, obejmujące 386 pacjentek.

5.2.4 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu Buzdar 2001 oceniono na nieznanie, natomiast w pozostałych dwóch badaniach oceniane ryzyko określono jako wysokie (por. Tab. 13).

Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji.

Badanie	Buzdar 1997	Buzdar 2001	Rose 2003
Randomizacja	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane	nieznane	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie	niskie	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	nieznane	wysokie
Niekompletne dane zaadresowane	nieznane	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	wysokie	nieznane	wysokie

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

6 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. W przypadku niniejszej analizy analiza heterogeniczności dotyczy badań wykorzystanych do przeprowadzenia metaanaliz oraz badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównań pośrednich.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego zróżnicowania efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Również różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy badań pierwotnych włączonych do przeglądu (rozdz. 21 i 23) możliwe było zestawienie najważniejszych różnic między badaniami. Przedstawiono je w poniższych rozdziałach (rozdz. 6.1 i 6.2).

6.1 Heterogeniczność kliniczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice kliniczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności klinicznej. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 21 i 23. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

Włączone badania różniły się pod względem wielkości – zarówno liczebności populacji, jak i liczby ośrodków, w których były przeprowadzane. Badania MONARCH-2, Rose 2003, CONFIRM, EFECT oraz Buzdar 2001 były najliczniejszymi wśród badań zakwalifikowanych do niniejszej analizy, do każdego z nich włączono ok. 600 pacjentek. Mniej licznymi badaniami, do których włączono około 400 pacjentek, były badania takie jak: SoFEA, Trial 0020, Trial 0021. Jeszcze większą różnicę odnotowano w badaniach Xu 2010 i Zhang 2016, gdzie badane grupy były jeszcze mniej liczne (ponad 200 pacjentek w każdym z badań). W badaniu FINDER I oraz FINDER II grupy były znacząco mniej licznie (ok. 50 pacjentek w każdej grupie leczenia).

Porównując charakterystykę włączonych pacjentek w poszczególnych badaniach nie zidentyfikowano istotnych różnic. We wszystkich badaniach populację stanowiły kobiety z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. Mediana wieku badanych kobiet w większości badań mieściła się w zakresie 60-70 lat, jedynie badania Xu 2010 oraz Zhang 2016 obejmowały nieco młodsze pacjentki (mediana wieku 53-55 lat). Nieznaczną różnicę zaobserwowano w statusie receptorów hormonalnych wśród badań włączonych do porównań pośrednich. W przeważającej części badań ponad 90% stanowiły pacjentki z guzem hormonozależnym (ER+ i/lub PgR+), w badaniach Trial 0020 i Trial 0021 odsetek pacjentek z dodatnim statusem receptorów hormonalnych wynosił ponad 70%. Jedynie w badaniu Rose 2003 u niespełna 50% (48%) pacjentek występowała ekspresja receptorów hormonalnych. Jednak zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia pacjentek w niniejszym badaniu osoby o ujemnym statusie HR nie były do niego kwalifikowane. Dane przedstawione w populacji ITT zostały uwzględnione w niniejszej analizie w oparciu o założenie, że w badaniu Rose 2003 faktyczna liczba pacjentek z HR+ najprawdopodobniej wynosi ponad 50% analizowanej populacji (zważywszy, że 52% populacji posiadało nieznany status HR). Odsetek pacjentek z pozytywnym statusem HR nie był uwzględniony w charakterystyce początkowej pacjentek w badaniu Xu 2010 oraz Zhang 2016, jednak kryteria włączenia do tych badań wymagały, aby pacjentki posiadały ekspresję receptorów estrogenowych. Status receptora HER2 uwzględniono w charakterystyce początkowej pacjentek jedynie w trzech badaniach (SoFEA, FINDER I i FINDER II), w których to ponad 50% pacjentek charakteryzowało się brakiem nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2-go. W pozostałych badaniach status receptora HER2 pacjentek był nieznany, jest to zapewne związane z faktem, że dopiero w 2007 roku powstały wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [ASCO 2007] zalecające monitorowanie statusu receptora HER2. Informacje dotyczące umiejscowienia przerzutów choroby oraz wcześniejszego leczenia raportowane były w zróżnicowany sposób, co utrudnia ocenę heterogeniczności badań względem tych charakterystyk.

Nie zidentyfikowano większych rozbieżności w zakresie dawkowania odpowiednich leków. Wszystkie leki z grupy inhibitorów aromatazy podawane były doustnie, raz dziennie w jednakowych dawkach w poszczególnych badaniach:

- eksemestan w dawce 25 mg,
- anastrozol w dawce 1 mg,
- letrozol w dawce 2,5 mg.

Z kolei fulwestrant, niezależnie od podawanej dawki, zawsze był stosowany w postaci iniekcji domięśniowych. Dawkowanie fulwestrantu odbywało się w trzech schematach: dawki niskiej (250 mg), dawki nasycającej (pierwsza iniekcja dawki 500 mg, a następnie dawki 250 mg), z dawką oraz wysokiej dawki (500 mg). Ta różnorodność w schematach dawkowania fulwestrantu została uwzględniona w przeprowadzanych metaanalizach oraz porównaniach pośrednich.

W zakresie punktów końcowych, które zdecydowano się uwzględnić w porównaniach pośrednich, nie zidentyfikowano różnic w definicjach.

6.2 Heterogeniczność metodyczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice metodyczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 21 i 23. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

Horizont włączonych badań nie był precyzyjnie określony. Pacjentki biorące w nich udział były leczone i obserwowane do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Jeśli pacjentki przerywały stosowanie terapii przed wystąpieniem któregoś z tych zdarzeń nie kontynuowano dalszego leczenia jednak pacjentki były nadal obserwowane.

Jak już wspomniano wyżej, badania różniły się wielkością – szczególnie badania pomostowe FINDER I i FINDER II, które zostały przeprowadzone na populacji poniżej 150 pacjentek.

Badania uwzględnione w niniejszej analizie były heterogeniczne pod względem charakterystyki demograficznej. Trzy badania (FINDER I, Xu 2010 oraz Zhang 2016) przeprowadzono w populacji pojedynczych krajów azjatyckich (Japonia/Chiny).

Większość badań włączonych do niniejszej analizy było badaniami typu *superiority*, jedynie badania FINDER I i FINDER II nie testowały żadnego z trzech rodzajów hipotezy zerowej, a ich celem było wybranie schematu dawkowania fulwestrantu.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w siedmiu włączonych badaniach RCT oceniono na nieznanie, jedynie dwa badania (MONARCH-2, CONFIRM) charakteryzowały się niskim ryzykiem, zaś w pięciu badaniach (Buzdar 1997, Rose 2003, SoFEA, Trial 0020, Xu 2010) oceniane ryzyko określono jako wysokie.

6.3 Podsumowanie

W badaniach włączonych do niniejszej analizy zidentyfikowano następujące różnice kliniczne oraz metodologiczne w zakresie:

- wielkości badania – liczebność populacji oraz liczba ośrodków przeprowadzających badanie,
- zróżnicowanie pacjentów pod względem odsetka osób z pozytywnym statusem receptorów hormonalnych.

Informacje dotyczące wcześniejszego leczenia oraz statusu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2-go raportowane były w zróżnicowany sposób (lub nie było informacji w badaniach na ten temat), co utrudnia ocenę heterogeniczności badań względem tej charakterystyki.

Zidentyfikowana heterogeniczność badań włączonych do opracowania nie stanowi przeszkody do przeprowadzenia metaanaliz oraz porównań pośrednich na podstawie tych badań, jednak wyniki porównań pośrednich należy interpretować z ostrożnością.

7 Strategia analizy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub p-value odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji (iloraz ryzyka dla mediany czasu wolnego od przeżycia). Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez pomnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *confidence interval*) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Ponadto na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w badaniu raportowana była jedynie różnica efektu i wartość p nie wyznaczano średniej i odchylenia standardowego (SD, ang. *standard deviation*) dla średniej.

W przypadku niektórych punktów końcowych w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa możliwe było przeprowadzenie metaanalizy badań – o ile definicje punktu końcowego i charakterystyka poszczególnych badań były zbliżone. Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonywano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), metaanalizę wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych (ang. *random effect*). W przypadku badań, w których w jednym z ramion nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.). W związku z faktem, iż program RevMan przedstawia różnicę ryzyka w postaci ułamków, w przypadku metaanaliz wyniki takie zamieniono na punkty procentowe, przy czym używane w ten sposób wartości, ze względu na dokładność programu RevMan, przedstawione są z dokładnością do liczb całkowitych (tj. nie ma ułamkowych części procentów). Wyróż-

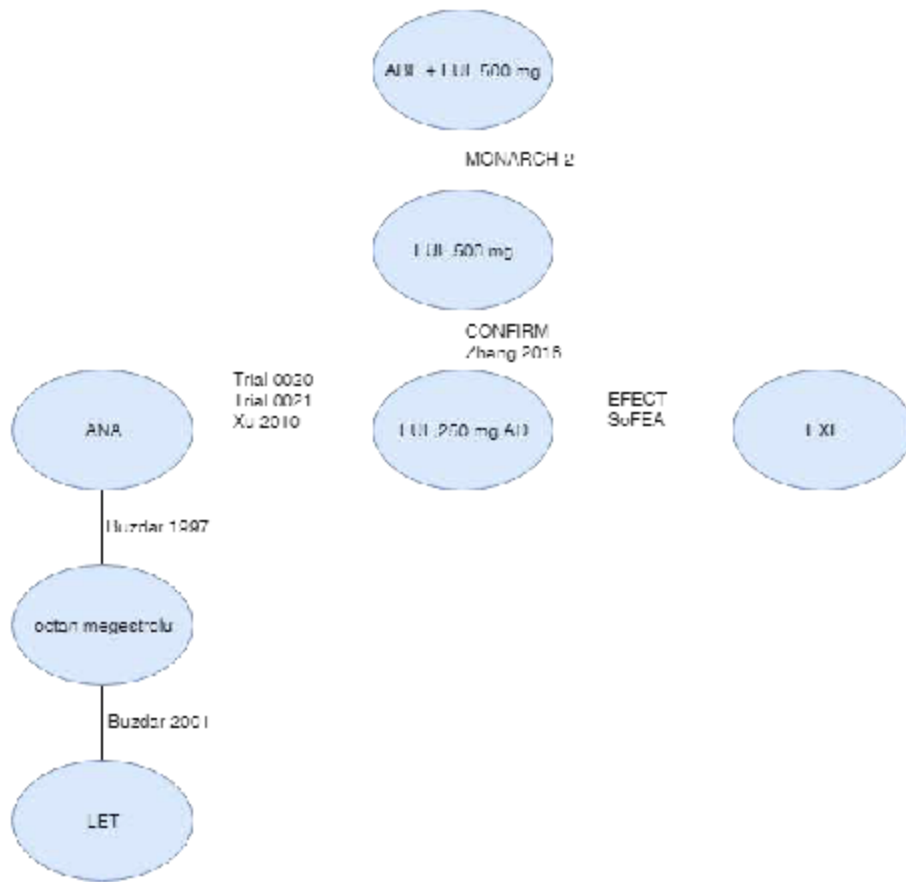
nia to wyniki metaanaliz spośród innych wartości, przedstawionych z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku.

W niniejszej analizie porównania pośrednie skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestanem, anastrozolem oraz z letrozolem przeprowadzono metodą Buchera [Bucher 1997]. Jest to najbardziej znana i uzasadniona metodologicznie metoda porównania pośredniego, która pierwotnie została zastosowana przez autorów do oceny miar względnych i bezwzględnych, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD). W przypadku, gdy nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego zdecydowano się na zestawienie jakościowe wyników badań porównujących terapię skojarzoną abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg oraz badań porównujących fulwestrant w dawce 250 mg (w dawce nasycającej/niskiej, LD/AD) z fulwestrantem w dawce 500 mg, eksemestan z fulwestrantem w dawce 250 mg LD, anastrozol z fulwestrantem w dawce 250 mg AD i badań porównujących letrozol z anastrozolem. Ponieważ fulwestrant w dawce 250 mg podawany był pacjentkom w dwóch schematach: dawki niskiej (250 mg) oraz dawki nasycającej (pierwsza iniekcja dawki 500 mg, a następnie dawki 250 mg) przeprowadzane porównania pośrednie (jak również metaanalizy) uwzględniały wariant schematu dawkowania odpowiadający dalszej sieci dowodów. Jedynie w porównaniu pośrednim względem eksemestanu w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji) dopuszczono ustępstwa w tym zakresie, aby niniejsze porównanie pośrednie było możliwe do przeprowadzenia. Z kolei, aby umożliwić porównanie pośrednie względem letrozolu w zakresie PFS do niniejszej analizy włączono dodatkowo dwa badania (Buzdar 1997 i Buzdar 2001). Poniżej przedstawiono wykresy przedstawiające zaplanowane porównania pośrednie zarówno dla pierwszorzędownego punktu końcowego (PFS) (por. Rys. 5), jak i dla pozostałych punktów końcowych (por. Rys. 6).

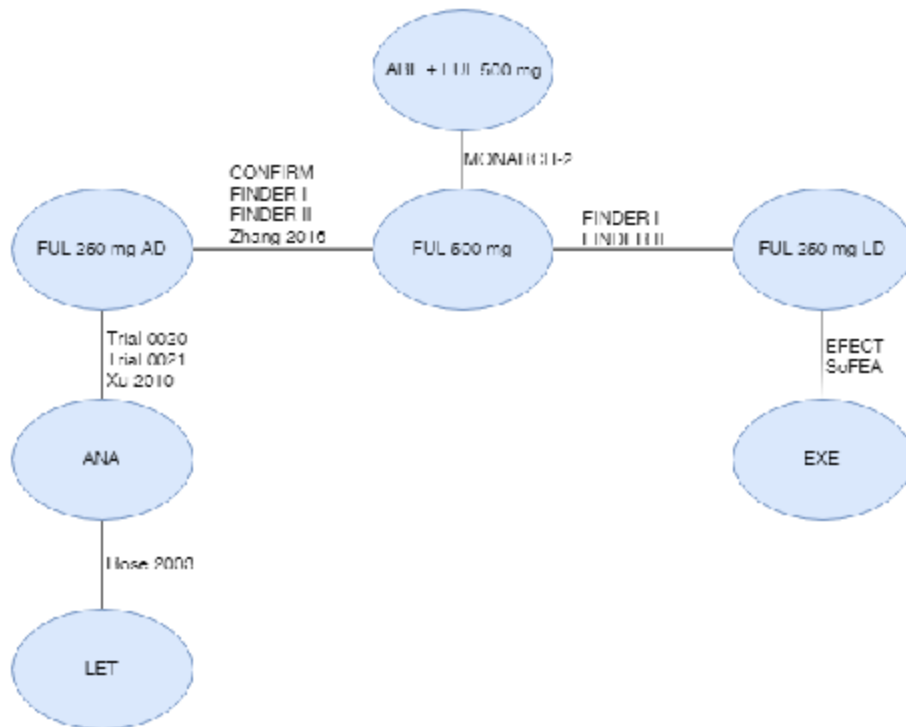
W przypadku nieodnalezienia badań umożliwiających porównanie interwencji z komparatorami w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa zdecydowano się nie przeprowadzać porównania sieciowego w niniejszej analizie. Wynika to z dużej niepewności wnioskowania opartego na porównaniu sieciowym.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.3 oraz arkusza MS Excel 2016.

Rys. 5. Diagram porównań pośrednich – pierwszorzędowy punkt końcowy (PFS).



Rys. 6. Diagram porównań pośrednich – pozostałe punkty końcowe.



8 Analiza skuteczności

8.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Dane odnośnie do przeżycia wolnego od progresji w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z każdym z komparatorów w zakresie niniejszego punktu końcowego.

W badaniu MONARCH-2 wynik ilorazu ryzyka został oszacowany dwukrotnie – raz przez badaczy, drugi raz w ramach niezależnej weryfikacji centralnej (ang. *independent central review*). Oba wyniki zostały przedstawione w niniejszej analizie oraz uwzględnione w analizie pośredniej w porównaniu do eksemestanu, anastrozolu i letrozolu.

Zgodnie z oceną badaczy w badaniu MONARCH-2 mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 16,4 miesiąca w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 9,3 miesiąca w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Z kolei zgodnie z niezależną weryfikacją centralną mediana PFS wynosiła 22,4 miesiąca w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 10,2 miesiąca w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,553, 95% CI=(0,449; 0,681) oraz HR=0,46, 95% CI=(0,363; 0,584) odpowiednio dla analizy badaczy oraz niezależnej weryfikacji centralnej] wskazuje na istotnie statystycznie większą medianę przeżycia wolnego od progresji dla skojarzenia niż dla monoterapii (por. Tab. 14).

W Tab. 15 przedstawiono wyniki ilorazu ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestanem, anastrozolem oraz z letrozolem. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,42, 95% CI=(0,32; 0,56), HR=0,44, 95% CI=(0,33; 0,59) oraz HR=0,39, 95% CI=(0,22;0,71) odpowiednio porównania z eksemestanem, anastrozolem oraz z letrozolem] wskazuje na istotnie statystycznie większą medianę przeżycia wolnego od progresji u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących eksemestan, anastrozol czy letrozol zgodnie z oceną badaczy. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,35, 95% CI=(0,26; 0,47), HR=0,37, 95% CI=(0,27; 0,50) oraz HR=0,33, 95% CI=(0,20;0,57) odpowiednio porównania z eksemestanem, anastrozolem oraz z letrozolem] wskazuje na istotnie statystycznie większą medianę przeżycia wolnego od progresji u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących eksemestan, anastrozol czy letrozol również zgodnie z niezależną weryfikacją centralną.

Tab. 14. Przeżycie wolne od progresji.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, me diana PFS (miesiące / dni)	Komparator, mediana PFS (miesiące / dni)	HR (95%CI), p
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg				
MONARCH-2*	całkowity okres badania	16,4 miesiący	9,3 miesiąca	0,553 (0,449; 0,681), <0,001
MONARCH-2†	całkowity okres badania	22,4 miesiący	10,2 miesiący	0,46 (0,363; 0,584), <0,001
FUL 500 mg vs FUL 250 mg AD				
CONFIRM	całkowity okres badania	6,5 miesiąca	5,5 miesiąca	0,8 (0,68; 0,94), 0,006
Zhang 2016	całkowity okres badania	8 miesiąca	4 miesiąca	0,75 (0,54; 1,03), 0,078
Metaanaliza (fixed ^{††})	całkowity okres badania	-	-	0,79 (0,68; 0,91), 0,001
FUL 250 mg LD vs EXE				
EFFECT	całkowity okres badania	3,7 miesiąca	3,7 miesiąca	0,963 (0,819; 1,133), 0,6531
SoFEA	całkowity okres badania	4,8 miesiąca	3,4 miesiąca	0,95 (0,79; 1,14), 0,56
Metaanaliza (fixed ^{†††})	całkowity okres badania	-	-	0,96 (0,85; 1,08), 0,48
FUL 250 mg AD vs ANA				
Trial 0020	całkowity okres badania	5,5 miesiąca	5,1 miesiąca	0,98 (0,8; 1,21), 0,84
Trial 0021	całkowity okres badania	5,4 miesiąca	3,4 miesiąca	0,92 (0,74; 1,14), 0,43
Xu 2010	całkowity okres badania	110 dni	159 dni	1,314 (0,948; 1,822), 0,101

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Intervencja, mediana PFS (miesiące / dni)	Komparator, mediana PFS (miesiące / dni)	HR (95%CI), p
Metaanaliza (fixed ^{†††})	całkowity okres badania	-	-	1,01 (0,88; 1,15), 0,94
ANA vs octan megestrolu				
Buzdar 1997	całkowity okres badania	-	-	0,89 (0,61; 1,30), 0,48
LET vs octan megestrolu				
Buzdar 2001	całkowity okres badania	3,4 miesiąca	3,2 miesiąca	0,99 (0,79; 1,23), 0,906

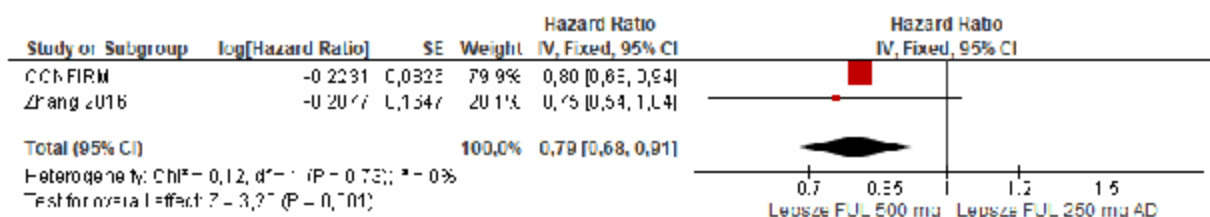
* wynik oceniony przez badaczy,

† wynik z niezależnej weryfikacji centralnej,

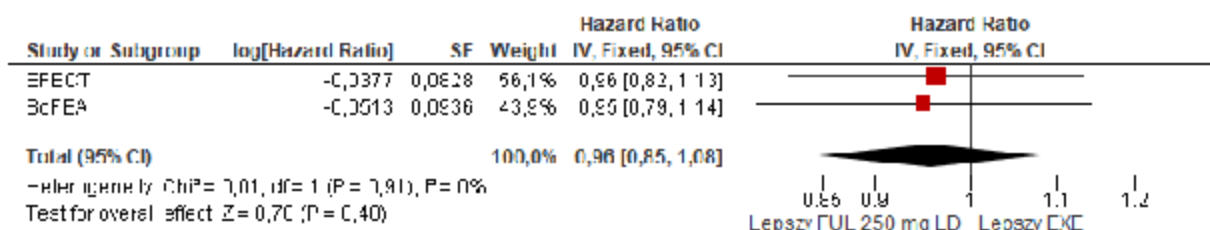
†† model efektów stałych.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; HR – iloraz ryzyka; LD – dawka nasycająca; LET – letrozol; p – wartość p; PFS – przeżycie wolne od progresji.

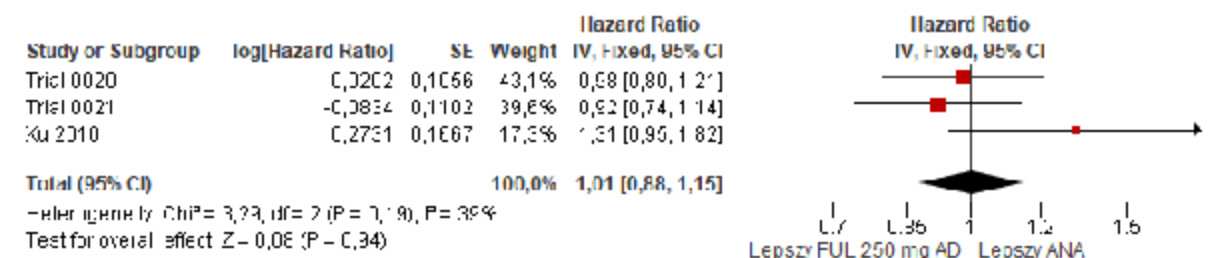
Rys. 7. Przeżycie wolne od progresji dla porównania FUL 500 mg vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz ryzyka.



Rys. 8. Przeżycie wolne od progresji dla porównania FUL 250 mg LD vs EXE. Miara efektu: iloraz ryzyka.



Rys. 9. Przeżycie wolne od progresji dla porównania FUL 250 mg LD vs ANA. Miara efektu: iloraz ryzyka.



Tab. 15. Przeżycie wolne od progresji – porównanie pośrednie.

Porównanie	HR (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs EXE*	0,42 (0,32; 0,56), <0,001
ABE + FUL 500 mg vs EXE [†]	0,35 (0,26; 0,47), <0,001
ABE + FUL 500 mg vs ANA*	0,44 (0,33; 0,59), <0,001
ABE + FUL 500 mg vs ANA [†]	0,37 (0,27; 0,50), <0,001
ABE + FUL 500 mg vs LET*	0,39 (0,22; 0,71), 0,002
ABE + FUL 500 mg vs LET [†]	0,33 (0,20; 0,57), <0,001

* wynik dla porównania ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg z badania MONARCH-2 oceniony przez badaczy,

[†] wynik dla porównania ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg z badania MONARCH-2 z niezależnej weryfikacji centralnej.

ABE – abemacyklid; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LET – letrozol; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

8.2 Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Dane odnośnie do obiektywnych odpowiedzi na leczenie w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z każdym z komparatorów w zakresie niniejszego punktu końcowego.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie, wyniósł 35,2% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 16,1% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,82, 95% CI=(1,88; 4,24)] oraz różnica ryzyka [RD=19,06 p.p., 95% CI=(12,50; 25,61)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania obiektywnych odpowiedzi na leczenie dla skojarzenia niż dla monoterapii (por. Tab. 16).

W Tab. 17 przedstawiono wyniki analizy ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestanem, anastrozolem oraz z letrozolem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=3,30, 95% CI=(1,73; 6,29)] oraz różnica ryzyka [RD=21,06 p.p., 95% CI=(12,37; 29,75)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania obiektywnych odpowiedzi na leczenie u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących anastrozol. Wyniki oszacowanych miar efektu nie uzyskały istotności statystycznej dla miary względnej [OR=4,79, 95% CI=(0,85; 26,95) oraz OR=1,96, 95% CI=(0,91; 4,22) odpowiednio dla porównania z eksemestanem oraz z letrozolem] oraz wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania obiektywnych odpowiedzi na leczenie u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących eksemestan czy letrozol dla miary bezwzględnej [RD=22,06 p.p., 95% CI=(4,06; 40,06) oraz RD=14,28 p.p., 95% CI=(4,09; 24,47) odpowiednio dla porównania z eksemestanem oraz z letrozolem].

Tab. 16. Odsetek obiektywnych odpowiedzi.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	157/446 (35,2%)	36/223 (16,1%)	2,82 (1,88; 4,24), 0,0000	19,06 (12,50; 25,61), 0,0000	5,25 NNT (3,90; 8,00) NNT
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	9/51 (17,6%)	5/47 (10,6%)	1,80 (0,56; 5,82), 0,3264	7,01 (-6,67; 20,69), 0,3153	14,27 NNT (14,99 NNH; 4,83 NNT)
FINDER II	całkowity okres badania	3/51 (5,9%)	7/46 (15,2%)	0,35 (0,08; 1,44), 0,1445	-9,34 (-21,56; 2,89), 0,1345	10,71 NNH (4,64 NNH; 34,60 NNT)
Metaanaliza (random [†])	całkowity okres badania	12/102	12/93	0,83 (0,17; 4,15), 0,8228	-1 (-18; 15), 0,86	68,52 NNH (5,69 NNH; 6,82 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
CONFIRM	całkowity okres badania	38/374 (10,2%)	33/362 (9,1%)	1,13 (0,69; 1,84), 0,6315	1,04 (-3,22; 5,31), 0,6310	95,75 NNT (31,08 NNH; 18,84 NNT)
FINDER I	całkowity okres badania	5/45 (11,1%)	5/47 (10,6%)	1,05 (0,28; 3,90), 0,9419	0,47 (-12,26; 13,20), 0,9420	211,50 NNT (8,16 NNH; 7,57 NNT)
FINDER II	całkowity okres badania	4/47 (8,5%)	7/46 (15,2%)	0,52 (0,14; 1,91), 0,3227	-6,71 (-19,80; 6,38), 0,3153	14,91 NNH (5,05 NNH; 15,66 NNT)
Zhang 2016	całkowity okres badania	12/110 (10,9%)	16/111 (14,4%)	0,73 (0,33; 1,62), 0,4348	-3,51 (-12,26; 5,25), 0,4326	28,53 NNH (8,16 NNH; 19,05 NNT)
Metaanaliza (fixed ^{††})	całkowity okres badania	59/576	61/566	0,95 (0,65; 1,38), 0,7772	-1 (-4; 3), 0,78	194,72 NNH (24,61 NNH; 32,93 NNT)
EXE vs FUL 250 mg LD						
EFFECT	całkowity okres badania	18/270 (6,7%)	20/270 (7,4%)	0,89 (0,46; 1,73), 0,7366	-0,74 (-5,05; 3,57), 0,7365	135,00 NNH (19,78 NNH; 27,98 NNT)
SoFEA	całkowity okres badania	9/249 (3,6%)	16/231 (6,9%)	0,50 (0,22; 1,16), 0,1086	-3,31 (-7,32; 0,70), 0,1057	30,19 NNH (13,65 NNH; 142,85 NNT)

Badanie	Horizont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Metaanaliza (fixed ^{††})	całkowity okres badania	27/519	36/501	0,71 (0,43; 1,19), 0,1982	-2 (-5; 1), 0,20	51,29 NNH (20,35 NNH; 98,65 NNT)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Trial 0020	całkowity okres badania	36/229 (15,7%)	46/222 (20,7%)	0,71 (0,44; 1,16), 0,1698	-5,00 (-12,12; 2,12), 0,1685	20,00 NNH (8,25 NNH; 47,24 NNT)
Trial 0021	całkowity okres badania	34/194 (17,5%)	36/206 (17,5%)	1,00 (0,60; 1,68), 0,9895	0,05 (-7,40; 7,50), 0,9895	1998,20 NNT (13,51 NNH; 13,33 NNT)
Xu 2010	całkowity okres badania	12/83 (14,5%)	8/83 (9,6%)	1,58 (0,61; 4,10), 0,3432	4,82 (-5,06; 14,70), 0,3389	20,75 NNT (19,77 NNH; 6,80 NNT)
Metaanaliza (fixed ^{††})	całkowity okres badania	82/506	90/511	0,90 (0,65; 1,26), 0,5485	-1 (-6; 3), 0,55	70,86 NNH (16,64 NNH; 31,37 NNT)
LET vs ANA						
Rose 2003	całkowity okres badania	68/356 (19,1%)	44/357 (12,3%)	1,68 (1,11; 2,53), 0,0135	6,78 (1,46; 12,10), 0,0125	14,76 NNT (8,27; 68,67) NNT

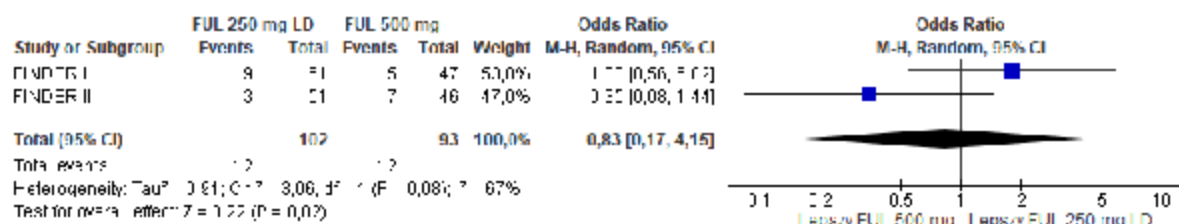
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

[†] model efektów losowych,

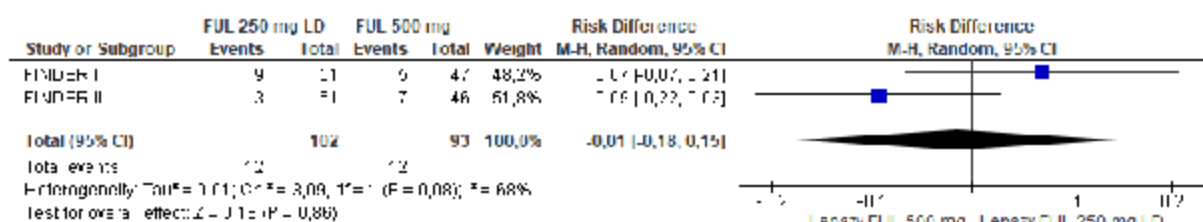
^{††} model efektów stałych.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; LET – letrozol; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

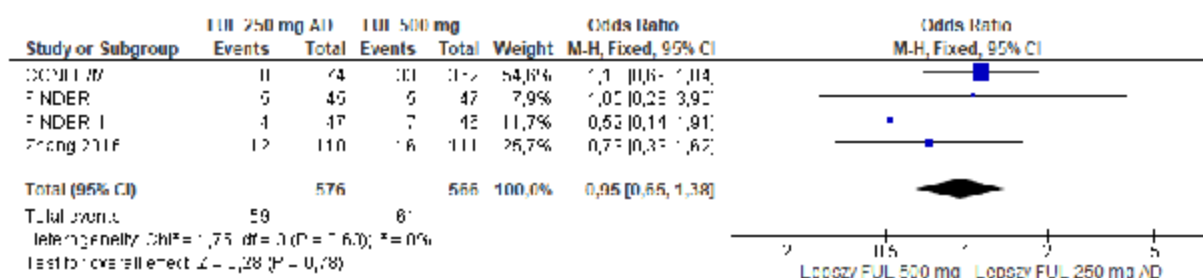
Rys. 10. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



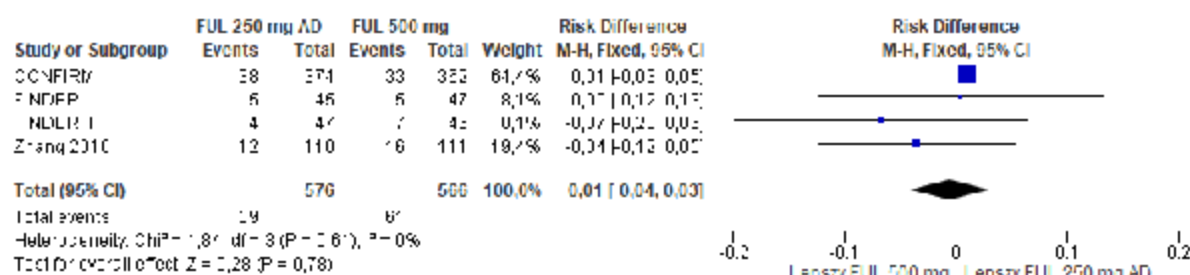
Rys. 11. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



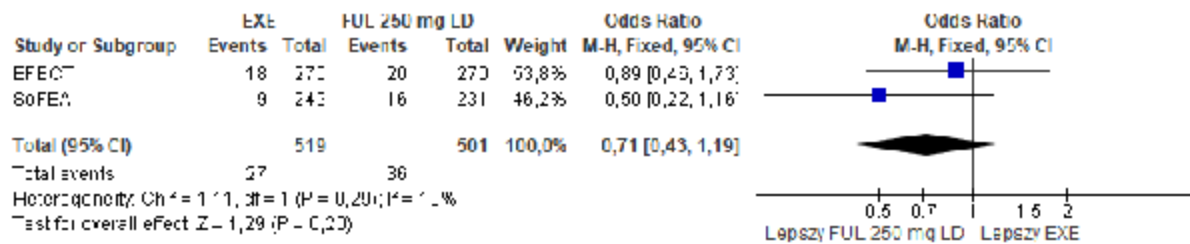
Rys. 12. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 13. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



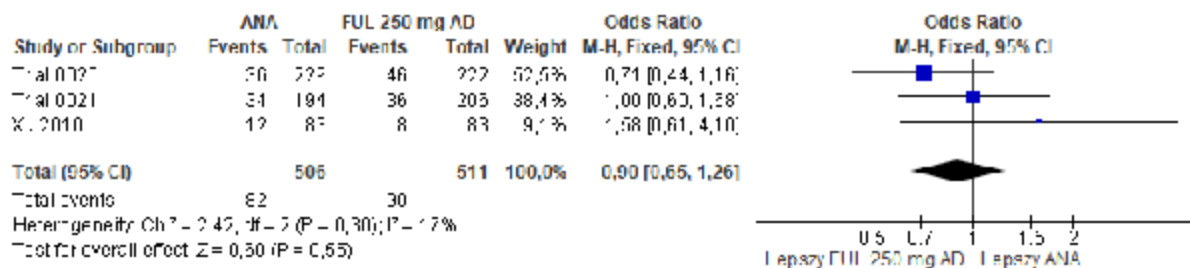
Rys. 14. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: ilorzaz szans.



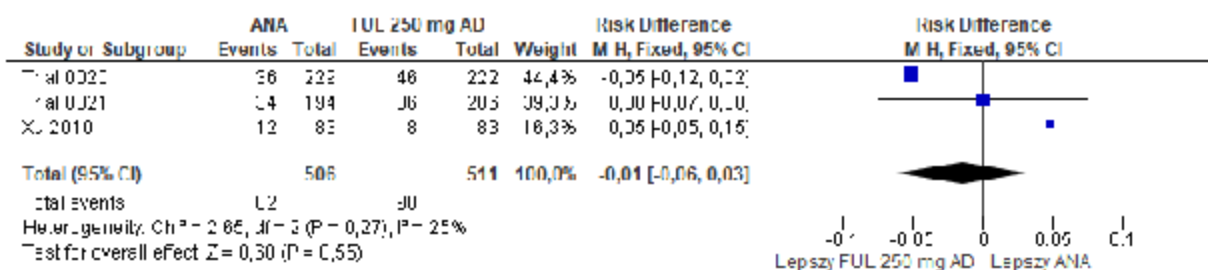
Rys. 15. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 16. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: ilorzaz szans.



Rys. 17. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 17. Odsetek obiektywnych odpowiedzi – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs EXE	4,79 (0,85; 26,95), 0,0756	22,06 (4,06; 40,06), 0,0163
ABE + FUL 500 mg vs ANA	3,30 (1,73; 6,29), 0,0003	21,06 (12,37; 29,75), <0,001

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs LET	1,96 (0,91; 4,22), 0,0839	14,28 (4,09; 24,47), 0,006

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LET – letrozol; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

8.3 Częstość uzyskania korzyści klinicznej (CBR)

Dane odnośnie do częstości uzyskania korzyści klinicznej w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z każdym z komparatorów w zakresie niniejszego punktu końcowego.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek, u których wystąpiła korzyść kliniczna, wyniósł 72,2% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 56,1% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,04, 95% CI=(1,45; 2,85)] oraz różnica ryzyka [RD=16,14 p.p., 95% CI=(8,42; 23,87)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla skojarzenia niż dla monoterapii (por. Tab. 18).

W Tab. 19 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestaniem, anastrozolem oraz z letrozolem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,90, 95% CI=(1,79; 4,68) oraz OR=2,34, 95% CI=(1,30; 4,22) odpowiednio dla porównania z anastrozolem oraz z letrozolem] oraz różnica ryzyka [RD=23,14 p.p., 95% CI=(10,07; 36,21) oraz RD=19,14 p.p., 95% CI=(4,61; 33,67) odpowiednio dla porównania z anastrozolem oraz z letrozolem] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość uzyskiwania korzyści klinicznej u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących anastrozol czy letrozol. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,00, 95% CI=(0,99; 4,06)] oraz różnica ryzyka [RD=15,14 p.p., 95% CI=(-1,77; 32,05)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej dla porównania skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestaniem.

Tab. 18. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	322/446 (72,2%)	125/223 (56,1%)	2,04 (1,45; 2,85), 0,0000	16,14 (8,42; 23,87), 0,0000	6,19 NNT (4,19; 11,88) NNT
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	28/51 (54,9%)	22/47 (46,8%)	1,38 (0,62; 3,06), 0,4238	8,09 (-11,66; 27,84), 0,4218	12,36 NNT (8,58 NNH; 3,59 NNT)
FINDER II	całkowity okres badania	24/51 (47,1%)	22/46 (47,8%)	0,97 (0,44; 2,15), 0,9398	-0,77 (-20,67; 19,13), 0,9398	130,33 NNH (4,84 NNH; 5,23 NNT)
Metaanaliza (fixed ^f)	całkowity okres badania	52/102	44/93	1,16 (0,66; 2,03), 0,6071	4 (-10; 18), 0,61	27,11 NNT (9,68 NNH; 5,65 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
CONFIRM	całkowity okres badania	148/374 (39,6%)	165/362 (45,6%)	0,78 (0,58; 1,05), 0,0995	-6,01 (-13,14; 1,13), 0,0988	16,64 NNH (7,61 NNH; 88,85 NNT)
FINDER I	całkowity okres badania	19/45 (42,2%)	22/47 (46,8%)	0,83 (0,36; 1,89), 0,6583	-4,59 (-24,88; 15,71), 0,6578	21,80 NNH (4,02 NNH; 6,37 NNT)
FINDER II	całkowity okres badania	15/47 (31,9%)	22/46 (47,8%)	0,51 (0,22; 1,19), 0,1190	-15,91 (-35,56; 3,74), 0,1124	6,28 NNH (2,81 NNH; 26,77 NNT)
Zhang 2016	całkowity okres badania	36/110 (32,7%)	53/111 (47,7%)	0,53 (0,31; 0,92), 0,0235	-15,02 (-27,80; -2,24), 0,0212	6,66 NNH (3,60; 44,56) NNH
Metaanaliza (fixed ^f)	całkowity okres badania	218/576	262/566	0,71 (0,56; 0,89), 0,0039	-8 (-14; -3), 0,004	11,84 NNH (7,07; 36,43) NNH
EXE vs FUL 250 mg LD						
EFFECT	całkowity okres badania	85/270 (31,5%)	87/270 (32,2%)	0,97 (0,67; 1,39), 0,8534	-0,74 (-8,60; 7,12), 0,8534	135,00 NNH (11,63 NNH; 14,05 NNT)
SoFEA	całkowity okres badania	67/249 (26,9%)	73/231 (31,6%)	0,80 (0,54; 1,18), 0,2586	-4,69 (-12,84; 3,45), 0,2585	21,30 NNH (7,79 NNH; 29,00 NNT)

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Metaanaliza (fixed [†])	całkowity okres badania	152/519	160/501	0,88 (0,68; 1,15), 0,3679	-3 (-8; 3), 0,37	38,47 NNT (12,11 NNH; 32,72 NNT)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Trial 0020	całkowity okres badania	103/229 (45,0%)	99/222 (44,6%)	1,02 (0,70; 1,47), 0,9347	0,38 (-8,80; 9,56), 0,9347	260,71 NNT (11,37 NNH; 10,46 NNT)
Trial 0021	całkowity okres badania	70/194 (36,1%)	87/206 (42,2%)	0,77 (0,52; 1,16), 0,2084	-6,15 (-15,70; 3,40), 0,2067	16,26 NNH (6,37 NNH; 29,43 NNT)
Xu 2010	całkowity okres badania	40/83 (48,2%)	30/83 (36,1%)	1,64 (0,88; 3,06), 0,1170	12,05 (-2,86; 26,96), 0,1133	8,30 NNT (34,91 NNH; 3,71 NNT)
Metaanaliza (OR: fixed [†] , RD: random ^{††})	całkowity okres badania	213/506	216/511	0,99 (0,77; 1,27), 0,9279	1 (-8; 10), 0,89	356,61 NNH (15,80 NNH; 17,33 NNT)
LET vs ANA						
Rose 2003	całkowity okres badania	96/356 (27,0%)	82/357 (23,0%)	1,24 (0,88; 1,74), 0,2180	4,00 (-2,35; 10,34), 0,2171	25,02 NNT (42,54 NNH; 9,67 NNT)

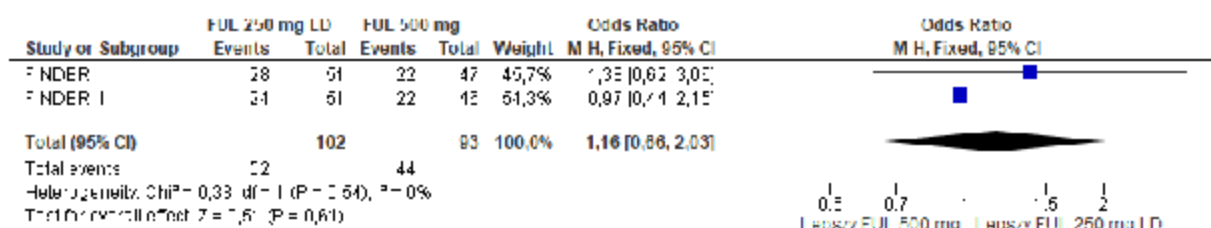
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

[†] model efektów stałych,

^{††} model efektów losowych.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; LET – letrozol; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

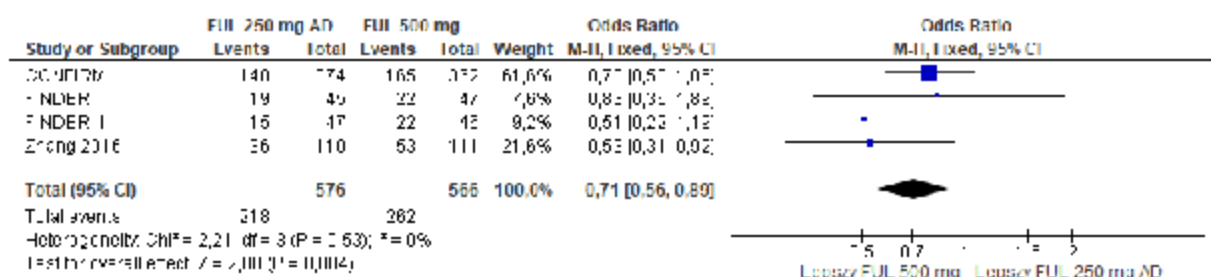
Rys. 18. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



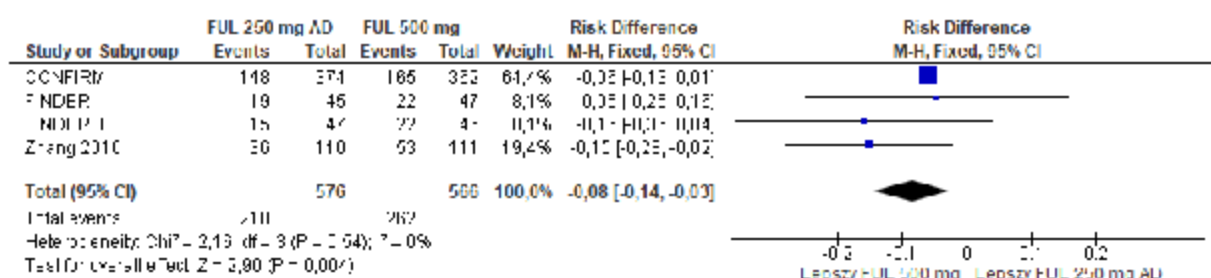
Rys. 19. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



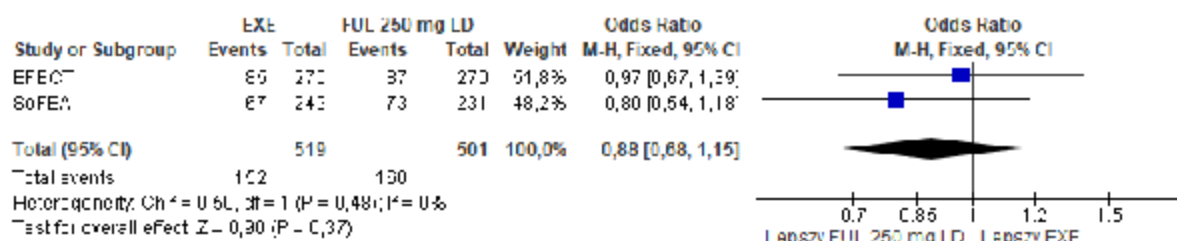
Rys. 20. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



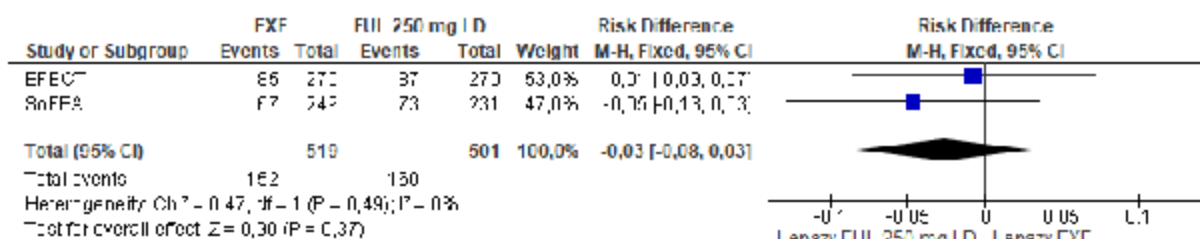
Rys. 21. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



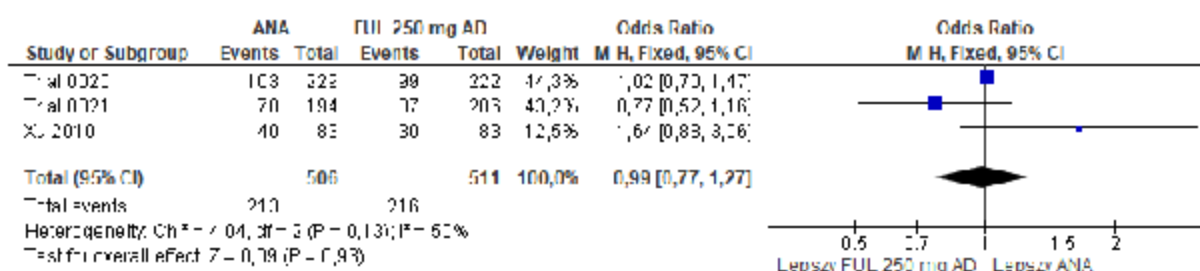
Rys. 22. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: ilorz szans.



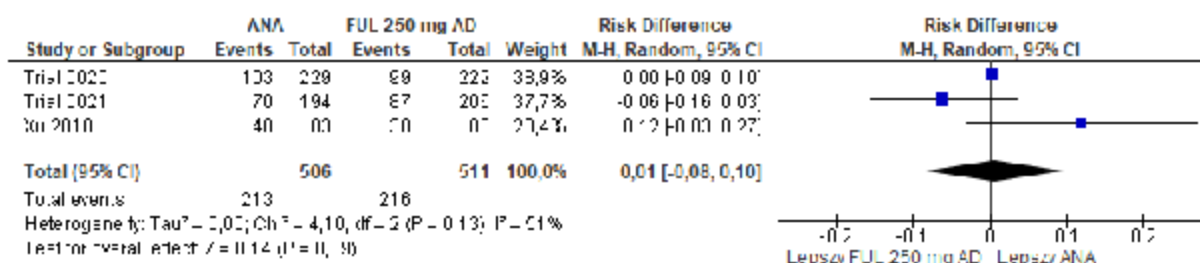
Rys. 23. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 24. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: ilorz szans.



Rys. 25. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 19. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs EXE	2,00 (0,99; 4,06), 0,055	15,14 (-1,77; 32,05), 0,0793

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs ANA	2,90 (1,79; 4,68), <0,001	23,14 (10,07; 36,21), 0,0005
ABE + FUL 500 mg vs LET	2,34 (1,30; 4,22), 0,0047	19,14 (4,61; 33,67), 0,0098

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LET – letrozol; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

8.4 Odpowiedź całkowita (CR)

Dane odnośnie do odpowiedzi całkowitej na leczenie w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z każdym z komparatorów w zakresie niniejszego punktu końcowego.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek, u których wystąpiła odpowiedź całkowita na leczenie wyniósł 3,1% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 0,4% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Wyniki oszacowanych miar efektu nie uzyskały istotności statystycznej dla miary względnej [OR=7,19, 95% CI=(0,94; 55,07)] oraz wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania odpowiedzi całkowitej na leczenie dla skojarzenia niż dla monoterapii dla miary bezwzględnej [RD=2,69 p.p., 95% CI=(0,85; 4,53)] (por. Tab. 20).

W Tab. 21 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestaniem, anastrozolem oraz z letrozolem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=15,96, 95% CI=(1,39; 183,45)] oraz różnica ryzyka [RD=4,69 p.p., 95% CI=(1,80; 7,58)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania odpowiedzi całkowitej na leczenie u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących anastrozol. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują również na wyższą częstość występowania odpowiedzi całkowitej na leczenie u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących eksemestan czy letrozol, natomiast nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 20. Odpowiedź całkowita.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	14/446 (3,1%)	1/223 (0,4%)	7,19 (0,94; 55,07), 0,0574	2,69 (0,85; 4,53), 0,0042	37,17 NNT (22,07; 117,65) NNT
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	0/51 (0,0%)	0/47 (0,0%)	brak OR	0,00 (-3,91; 3,91), 1,0000	N.A. NNH (25,58 NNH; 25,58 NNT)
FINDER II	całkowity okres badania	0/51 (0,0%)	0/46 (0,0%)	brak OR	0,00 (-3,95; 3,95), 1,0000	N.A. NNH (25,29 NNH; 25,29 NNT)
Metaanaliza (fixed*)	całkowity okres badania	0/102	0/93	brak OR	0 (-3; 3), 1,00	N.A. NNH (35,97 NNH; 35,97 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
CONFIRM	całkowity okres badania	1/374 (0,3%)	4/362 (1,1%)	0,24 (0,03; 2,16), 0,2027	-0,84 (-2,03; 0,36), 0,1703	119,39 NNH (49,14 NNH; 277,99 NNT)
FINDER I	całkowity okres badania	2/45 (4,4%)	0/47 (0,0%)	5,46 (0,25; 116,93), 0,2776	4,44 (-2,71; 11,60), 0,2233	22,50 NNT (36,91 NNH; 8,62 NNT)
FINDER II	całkowity okres badania	0/47 (0,0%)	0/46 (0,0%)	brak OR	0,00 (-4,11; 4,11), 1,0000	N.A. NNH (24,36 NNH; 24,36 NNT)
Zhang 2016	całkowity okres badania	2/110 (1,8%)	2/111 (1,8%)	1,01 (0,14; 7,30), 0,9927	0,02 (-3,50; 3,53), 0,9927	6105,00 NNT (28,58 NNH; 28,31 NNT)
Metaanaliza (fixed*)	całkowity okres badania	5/576	6/566	0,85 (0,27; 2,63), 0,77	-0 (-1; 1), 0,78	587,27 NNH (71,45 NNH; 94,43 NNT)
EXE vs FUL 250 mg LD						
SoFEA	całkowity okres badania	2/249 (0,8%)	0/231 (0,0%)	4,68 (0,22; 97,94), 0,3202	0,80 (-0,57; 2,17), 0,2506	124,50 NNT (176,38 NNH; 46,01 NNT)

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Trial 0020	całkowity okres badania	4/229 (1,7%)	10/222 (4,5%)	0,38 (0,12; 1,22), 0,1035	-2,76 (-5,97; 0,46), 0,0925	36,26 NNH (16,75 NNH; 219,72 NNT)
Trial 0021	całkowity okres badania	7/194 (3,6%)	10/206 (4,9%)	0,73 (0,27; 1,97), 0,5384	-1,25 (-5,18; 2,69), 0,5350	80,25 NNH (19,29 NNH; 37,16 NNT)
Xu 2010	całkowity okres badania	0/83 (0,0%)	1/83 (1,2%)	0,33 (0,01; 8,20), 0,4984	-1,20 (-4,48; 2,07), 0,4709	83,00 NNH (22,32 NNH; 48,30 NNT)
Metaanaliza (fixed*)	całkowity okres badania	11/506	21/511	0,53 (0,26; 1,10), 0,0905	-2 (-4; 0), 0,08	52,40 NNH (24,53 NNH; 385,04 NNT)
LET vs ANA						
Rose 2003	całkowity okres badania	24/356 (6,7%)	13/357 (3,6%)	1,91 (0,96; 3,82), 0,0660	3,10 (-0,15; 6,35), 0,0615	32,26 NNT (668,76 NNH; 15,75 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

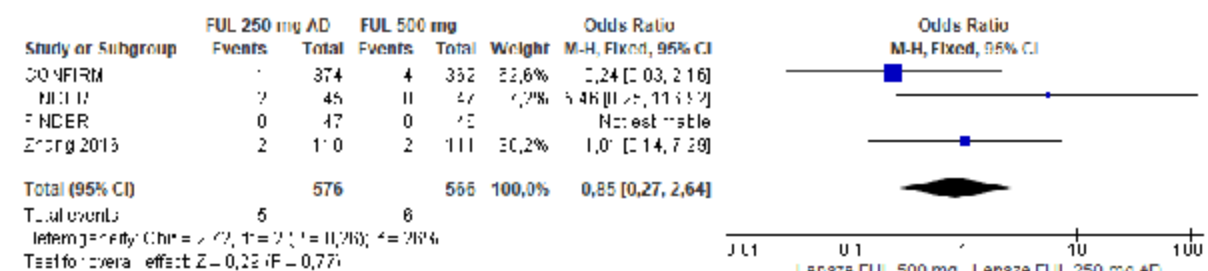
* model efektów statycznych.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; LET – letrozol; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; N.A. – nie dotyczy; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

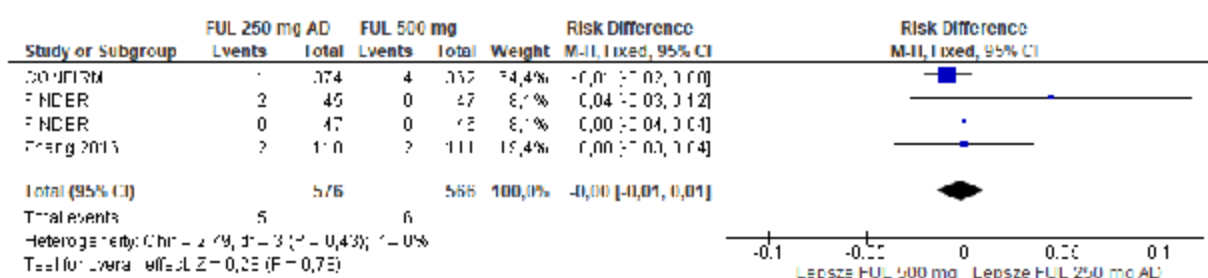
Rys. 26. Odpowiedź całkowita dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



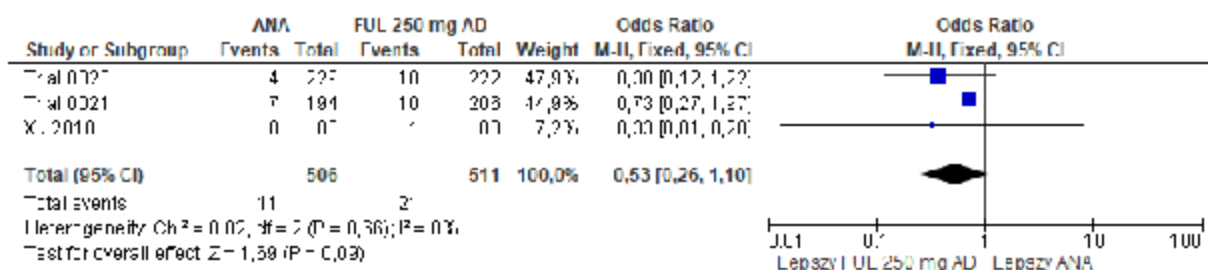
Rys. 27. Odpowiedź całkowita dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



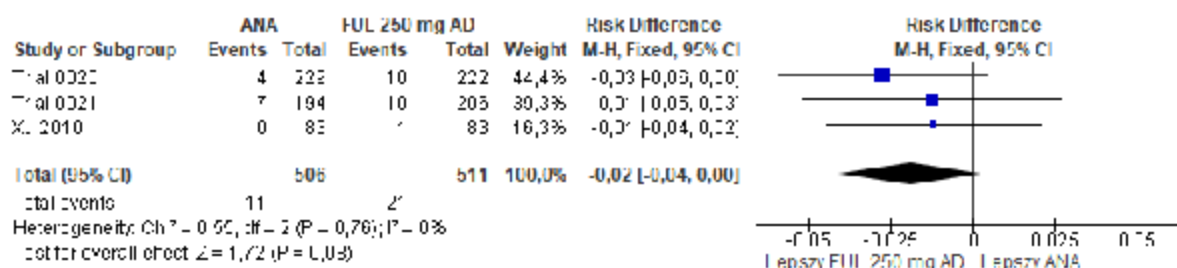
Rys. 28. Odpowiedź całkowita dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 29. Odpowiedź całkowita dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 30. Odpowiedź całkowita dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 21. Odpowiedź całkowita – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs EXE	brak OR	1,89 (-1,89; 5,67), 0,3267
ABE + FUL 500 mg vs ANA	15,96 (1,39; 183,45), 0,0262	4,69 (1,80; 7,58), 0,0015
ABE + FUL 500 mg vs LET	8,36 (0,66; 105,64), 0,101	1,59 (-2,76; 5,94), 0,4736

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LET – letrozol; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

8.5 Odpowiedź częściowa (PR)

Dane odnośnie do odpowiedzi częściowej na leczenie w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z każdym z komparatorów w zakresie niniejszego punktu końcowego.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek, u których wystąpiła odpowiedź częściowa na leczenie wyniósł 32,1% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 15,7% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,54, 95% CI=(1,68; 3,83)] oraz różnica ryzyka [RD=16,37 p.p., 95% CI=(9,92; 22,81)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania odpowiedzi częściowej na leczenie dla skojarzenia niż dla monoterapii (por. Tab. 22).

W Tab. 23 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestaniem, anastrozolem oraz z letrozolem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania odpowiedzi częściowej na leczenie u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących eksemestan czy anastrozol. Wyniki oszacowanych miar efektu nie uzyskały istotności statystycznej dla miary względnej [OR=1,72, 95% CI=(0,75; 3,95)] oraz wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania odpowiedzi częściowej na leczenie u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących letrozol dla miary bezwzględnej [RD=12,69 p.p., 95% CI=(2,99; 22,39)].

Tab. 22. Odpowiedź częściowa.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	143/446 (32,1%)	35/223 (15,7%)	2,54 (1,68; 3,83), 0,0000	16,37 (9,92; 22,81), 0,0000	6,11 NNT (4,38; 10,08) NNT
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	9/51 (17,6%)	5/47 (10,6%)	1,80 (0,56; 5,82), 0,3264	7,01 (-6,67; 20,69), 0,3153	14,27 NNT (14,99 NNH; 4,83 NNT)
FINDER II	całkowity okres badania	3/51 (5,9%)	7/46 (15,2%)	0,35 (0,08; 1,44), 0,1445	-9,34 (-21,56; 2,89), 0,1345	10,71 NNH (4,64 NNH; 34,60 NNT)
Metaanaliza (random*)	całkowity okres badania	12/102	12/93	0,83 (0,17; 4,15), 0,8228	-1 (-18; 15), 0,86	68,52 NNH (5,69 NNH; 6,82 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
CONFIRM	całkowity okres badania	37/374 (9,9%)	29/362 (8,0%)	1,26 (0,76; 2,10), 0,3725	1,88 (-2,24; 6,00), 0,3707	53,14 NNT (44,68 NNH; 16,66 NNT)
FINDER I	całkowity okres badania	3/45 (6,7%)	5/47 (10,6%)	0,60 (0,13; 2,67), 0,5027	-3,97 (-15,41; 7,47), 0,4961	25,18 NNH (6,49 NNH; 13,39 NNT)
FINDER II	całkowity okres badania	4/47 (8,5%)	7/46 (15,2%)	0,52 (0,14; 1,91), 0,3227	-6,71 (-19,80; 6,38), 0,3153	14,91 NNH (5,05 NNH; 15,66 NNT)
Zhang 2016	całkowity okres badania	10/110 (9,1%)	14/111 (12,6%)	0,69 (0,29; 1,63), 0,4020	-3,52 (-11,71; 4,66), 0,3991	28,40 NNH (8,54 NNH; 21,44 NNT)
Metaanaliza (fixed†)	całkowity okres badania	54/576	55/566	0,96 (0,65; 1,43), 0,8473	-0 (-4; 3), 0,85	298,60 NNH (26,79 NNH; 32,65 NNT)
EXE vs FUL 250 mg LD						
SoFEA	całkowity okres badania	7/249 (2,8%)	16/231 (6,9%)	0,39 (0,16; 0,96), 0,0411	-4,12 (-7,98; -0,25), 0,0369	24,30 NNH (12,53; 399,34) NNH

Badanie	Horizont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Trial 0020	całkowity okres badania	32/229 (14,0%)	36/222 (16,2%)	0,84 (0,50; 1,41), 0,5062	-2,24 (-8,85; 4,37), 0,5060	44,59 NNH (11,30 NNH; 22,90 NNT)
Trial 0021	całkowity okres badania	27/194 (13,9%)	26/206 (12,6%)	1,12 (0,63; 2,00), 0,7025	1,30 (-5,36; 7,95), 0,7027	77,15 NNT (18,66 NNH; 12,58 NNT)
Xu 2010	całkowity okres badania	12/83 (14,5%)	7/83 (8,4%)	1,84 (0,68; 4,92), 0,2279	6,02 (-3,62; 15,67), 0,2208	16,60 NNT (27,63 NNH; 6,38 NNT)
Metaanaliza (fixed [†])	całkowity okres badania	71/506	69/511	1,04 (0,73; 1,49), 0,8176	0 (-4; 5), 0,82	200,53 NNT (26,78 NNH; 21,13 NNT)
LET vs ANA						
Rose 2003	całkowity okres badania	44/356 (12,4%)	31/357 (8,7%)	1,48 (0,91; 2,41), 0,1113	3,68 (-0,82; 8,17), 0,1091	27,20 NNT (121,84 NNH; 12,24 NNT)

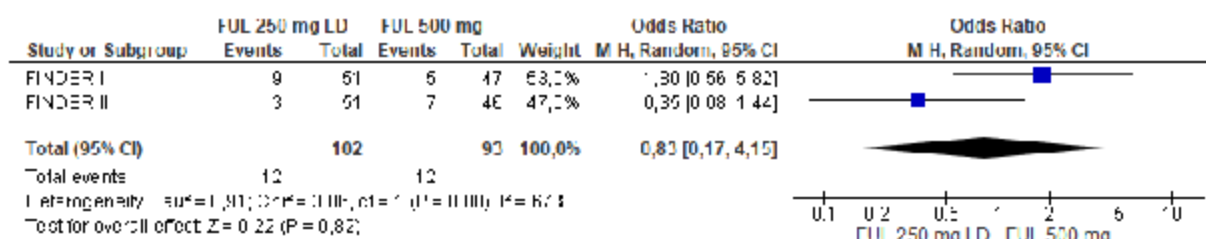
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* model efektów losowych.

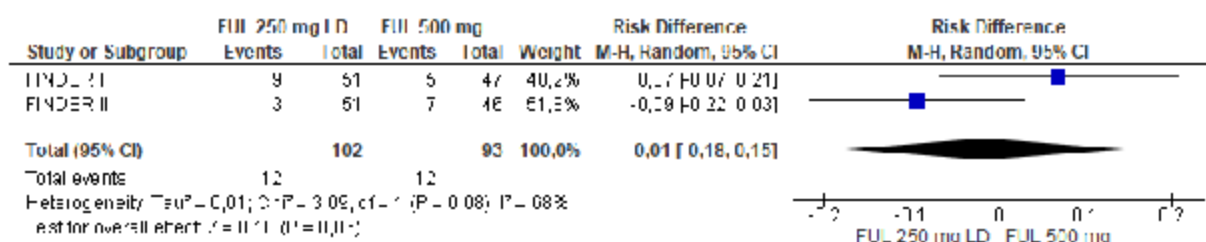
† model efektów stałych.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; LET – letrozol; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

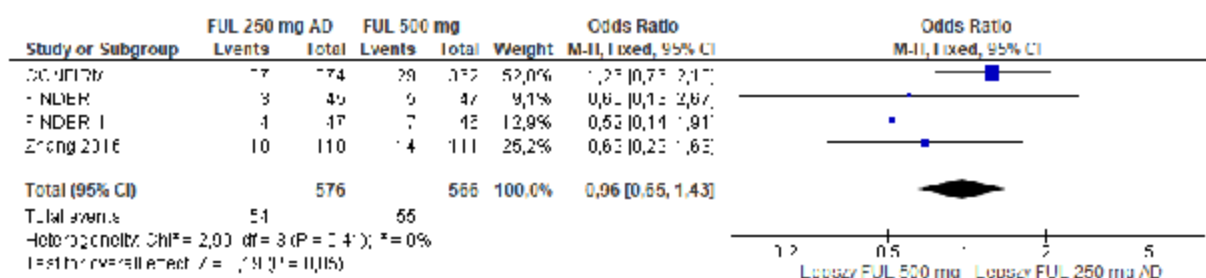
Rys. 31. Odpowiedź częściowa dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



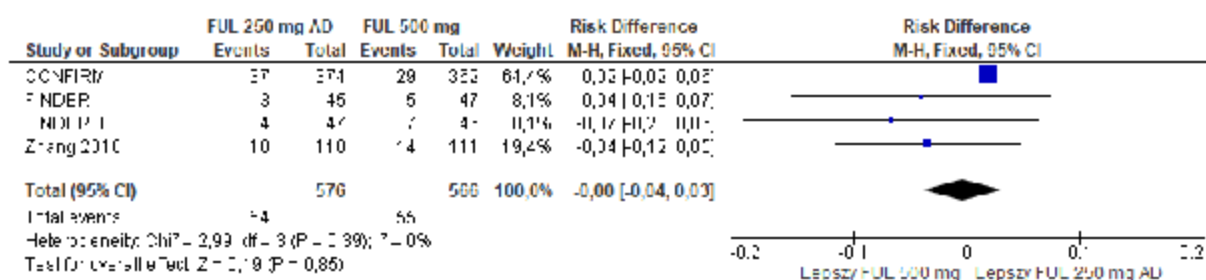
Rys. 32. Odpowiedź częściowa dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



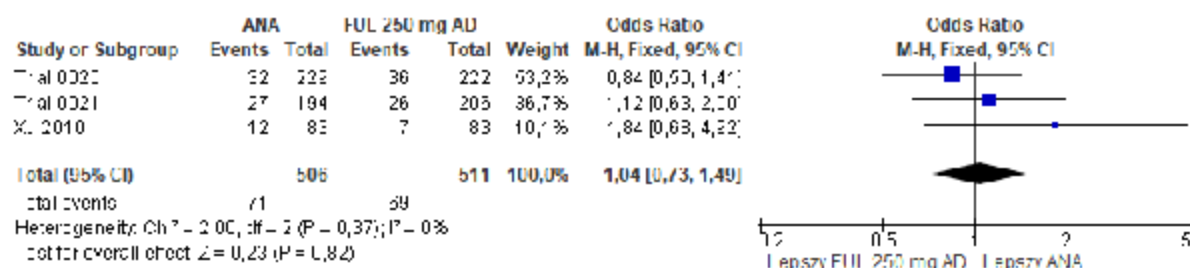
Rys. 33. Odpowiedź częściowa dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



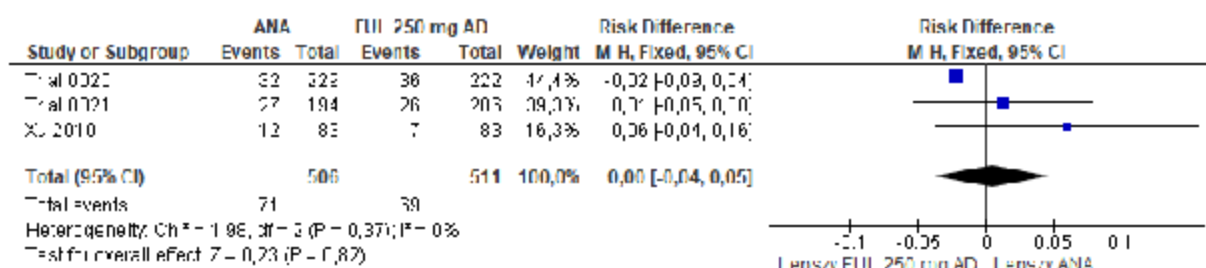
Rys. 34. Odpowiedź częściowa dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 35. Odpowiedź częściowa dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 36. Odpowiedź częściowa dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 23. Odpowiedź częściowa – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs EXE	7,85 (1,20; 51,20), 0,0313	21,49 (3,36; 39,62), 0,0201
ABE + FUL 500 mg vs ANA	2,55 (1,30; 4,99), 0,0063	16,37 (7,77; 24,97), 0,0002
ABE + FUL 500 mg vs LET	1,72 (0,75; 3,95), 0,1991	12,69 (2,99; 22,39), 0,0104

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LET – letrozol; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

8.6 Stabilna postać choroby (SD)

Dane odnośnie do stabilnej postaci choroby w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg oraz z anastrozolem. Z uwagi na brak odpowiednich danych w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania z eksemestaniem oraz z letrozolem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek, u których wystąpiła stabilna postać choroby wyniósł 47,8% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 59,6% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,62, 95% CI=[0,45; 0,86]] oraz różnica ryzyka [RD=-11,88 p.p., 95%

CI=(-19,82; -3,95)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania stabilnej postaci choroby dla skojarzenia² niż dla monoterapii (por. Tab. 24).

W Tab. 25 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania pośredniego skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z anastrozolem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,87, 95% CI=(0,40; 1,90)] oraz różnica ryzyka [RD=-3,88 p.p., 95% CI=(-19,47; 11,71)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

² Mniejsza częstość osiągnięcia stabilnej postaci choroby wynika z faktu, że większy odsetek pacjentek przyjmujących abemacyklib z fulwestrantem uzyskał odpowiedź całkowitą i częściową w porównaniu do pacjentek przyjmujących fulwestrant.

Tab. 24. Stabilna postać choroby.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	213/446 (47,8%)	133/223 (59,6%)	0,62 (0,45; 0,86), 0,0039	-11,88 (-19,82; -3,95), 0,0033	8,42 NNH (5,05; 25,32) NNH
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I*	całkowity okres badania	24/51 (47,1%)	27/47 (57,4%)	0,66 (0,30; 1,46), 0,3047	-10,39 (-30,07; 9,30), 0,3010	9,63 NNH (3,33 NNH; 10,76 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
CONFIRM*	całkowity okres badania	162/374 (43,3%)	179/362 (49,4%)	0,78 (0,58; 1,04), 0,0956	-6,13 (-13,33; 1,06), 0,0948	16,31 NNH (7,50 NNH; 94,20 NNT)
FINDER I*	całkowity okres badania	23/45 (51,1%)	27/47 (57,4%)	0,77 (0,34; 1,76), 0,5422	-6,34 (-26,66; 13,99), 0,5412	15,78 NNH (3,75 NNH; 7,15 NNT)
Zhang 2016*	całkowity okres badania	45/110 (40,9%)	55/111 (49,5%)	0,70 (0,41; 1,20), 0,1975	-8,64 (-21,71; 4,43), 0,1952	11,57 NNH (4,61 NNH; 22,55 NNT)
Metaanaliza (fixed [†])	całkowity okres badania	230/529	261/520	0,76 (0,60; 0,97), 0,0302	-7 (-13; -1), 0,03	14,97 NNH (7,88; 151,83) NNH
ANA vs FUL 250 mg AD						
Trial 0020*	całkowity okres badania	70/229 (30,6%)	56/222 (25,2%)	1,31 (0,86; 1,97), 0,2067	5,34 (-2,92; 13,60), 0,2050	18,72 NNT (34,26 NNH; 7,35 NNT)
Trial 0021*	całkowity okres badania	37/194 (19,1%)	54/206 (26,2%)	0,66 (0,41; 1,07), 0,0897	-7,14 (-15,30; 1,02), 0,0864	14,00 NNH (6,53 NNH; 97,89 NNT)
Metaanaliza (random ^{††})	całkowity okres badania	107/423	110/428	0,94 (0,48; 1,82), 0,8552	-1 (-13; 11), 0,88	109,15 NNH (7,59 NNH; 8,81 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* w badaniu raportowano punkty końcowe takie jak: SD<24 tygodni oraz SD≥24 tygodni, w celu przedstawienia wyniku dla SD w niniejszej analizie zsumowano wartości dla liczby osób, u których wystąpiły te dwa punkty końcowe,

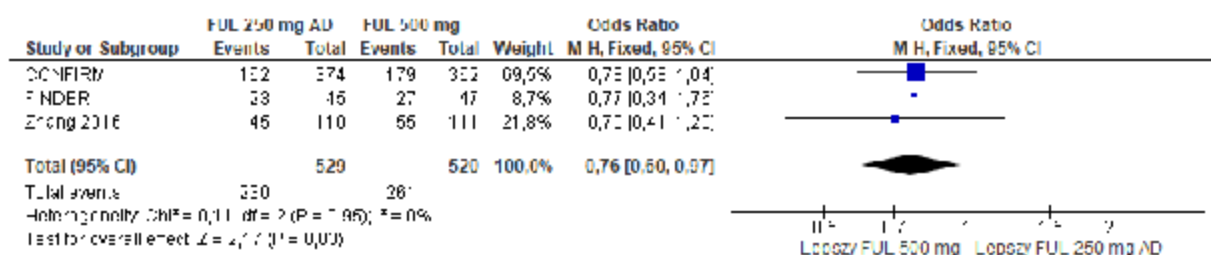
Badanie	Horizont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
---------	-----------------	----------------------	---------------------	---------------	---------------	-----------------

^I model efektów stałych,

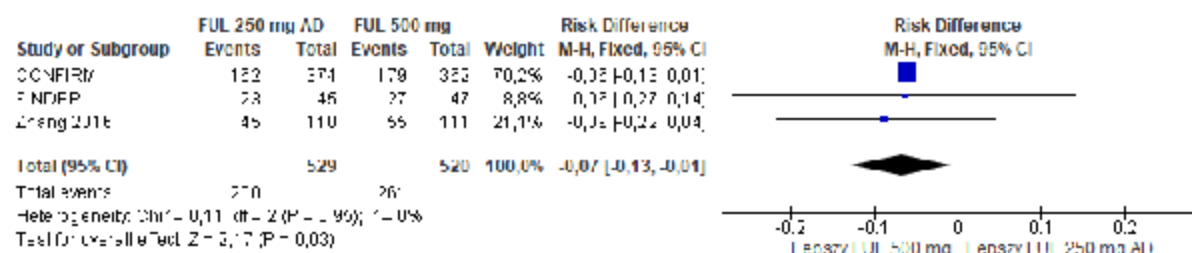
^{II} model efektów losowych.

ABE – abemacyklib; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; LET – letrozol; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.; SD – stabilna postać choroby.

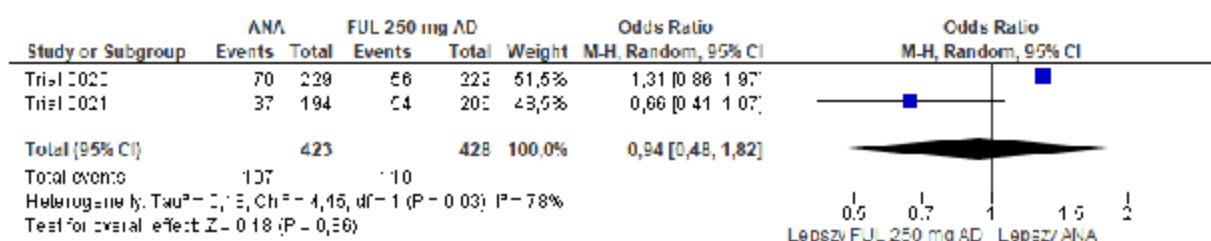
Rys. 37. Stabilna postać choroby dla porównania FUL 250 mg D vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



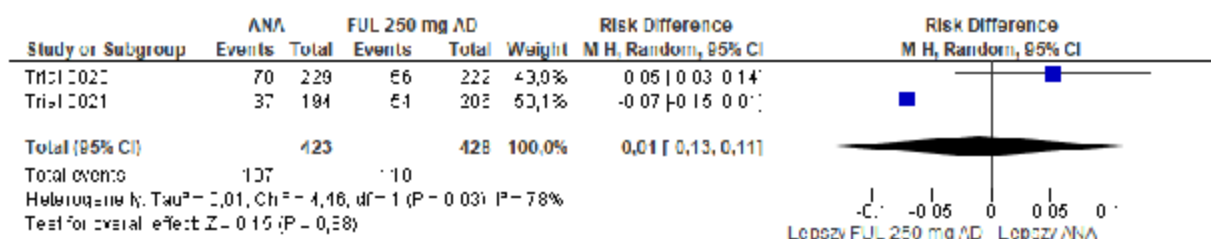
Rys. 38. Stabilna postać choroby dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 39. Stabilna postać choroby dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 40. Stabilna postać choroby dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 25. Stabilna postać choroby – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs ANA	0,87 [0,40; 1,90], 0,7303	-3,88 (-19,47; 11,71), 0,6257

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

8.7 Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy (SD \geq 6 miesięcy)

Dane odnośnie do stabilnej postaci choroby trwającej co najmniej 6 miesięcy w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg, anastrozolem oraz z letrozolem. Z uwagi na brak odpowiednich danych w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania z eksemestanem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek, u których wystąpiła stabilna postać choroby przez co najmniej 6 miesięcy wyniósł 37,0% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 39,9% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,88, 95% CI=(0,64; 1,23)] oraz różnica ryzyka [RD=-2,91 p.p., 95% CI=(-10,75; 4,92)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 26).

W Tab. 27 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z anastrozolem oraz z letrozolem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,20, 95% CI=(0,65; 2,20)] oraz OR=1,67, 95% CI=(0,75; 3,70) odpowiednio dla porównania z anastrozolem oraz z letrozolem] oraz różnica ryzyka [RD=4,09 p.p., 95% CI=(-8,50; 16,68)] oraz RD=6,87 p.p., 95% CI=(-6,42; 20,16) odpowiednio dla porównania z anastrozolem oraz z letrozolem] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 26. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	165/446 (37,0%)	89/223 (39,9%)	0,88 (0,64; 1,23), 0,4641	-2,91 (-10,75; 4,92), 0,4659	34,31 NNH (9,30 NNH; 20,32 NNT)
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	19/51 (37,3%)	17/47 (36,2%)	1,05 (0,46; 2,38), 0,9114	1,08 (-18,01; 20,18), 0,9114	92,19 NNT (5,55 NNH; 4,95 NNT)
FINDER II	całkowity okres badania	21/51 (41,2%)	15/46 (32,6%)	1,45 (0,63; 3,32), 0,3839	8,57 (-10,56; 27,70), 0,3800	11,67 NNT (9,47 NNH; 3,61 NNT)
Metaanaliza (fixed [†])	całkowity okres badania	40/102	32/93	1,23 (0,69; 2,20), 0,4879	5 (-9; 18), 0,49	20,81 NNT (11,48 NNH; 5,46 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
CONFIRM	całkowity okres badania	110/374 (29,4%)	132/362 (36,5%)	0,73 (0,53; 0,99), 0,0420	-7,05 (-13,83; -0,28), 0,0414	14,18 NNH (7,23; 361,61) NNH
FINDER I	całkowity okres badania	14/45 (31,1%)	17/47 (36,2%)	0,80 (0,33; 1,90), 0,6081	-5,06 (-24,34; 14,22), 0,6070	19,77 NNH (4,11 NNH; 7,03 NNT)
FINDER II	całkowity okres badania	11/47 (23,4%)	15/46 (32,6%)	0,63 (0,25; 1,58), 0,3244	-9,20 (-27,37; 8,96), 0,3207	10,86 NNH (3,65 NNH; 11,16 NNT)
Zhang 2016	całkowity okres badania	24/110 (21,8%)	37/111 (33,3%)	0,56 (0,31; 1,02), 0,0570	-11,52 (-23,20; 0,17), 0,0534	8,68 NNH (4,31 NNH; 597,51 NNT)
Metaanaliza (fixed [†])	całkowity okres badania	159/576	201/566	0,69 (0,54; 0,89), 0,0040	-8 (-13; -3), 0,004	12,61 NNH (7,52; 38,97) NNH
ANA vs FUL 250 mg AD						
Trial 0020	całkowity okres badania	67/229 (29,3%)	53/222 (23,9%)	1,32 (0,87; 2,01), 0,1964	5,38 (-2,75; 13,52), 0,1946	18,57 NNT (36,35 NNH; 7,40 NNT)
Trial 0021	całkowity okres badania	36/194 (18,6%)	51/206 (24,8%)	0,69 (0,43; 1,12), 0,1341	-6,20 (-14,24; 1,84), 0,1307	16,13 NNH (7,02 NNH; 54,32 NNT)

Badanie	Horizont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Xu 2010	całkowity okres badania	28/83 (33,7%)	22/83 (26,5%)	1,41 (0,72; 2,75), 0,3110	7,23 (-6,69; 21,14), 0,3086	13,83 NNT (14,96 NNH; 4,73 NNT)
Metaanaliza (random ^{††})	całkowity okres badania	131/506	126/511	1,07 (0,68; 1,69), 0,7727	1 (-7; 10), 0,76	73,40 NNT (13,47 NNH; 9,86 NNT)
LET vs ANA						
Rose 2003	całkowity okres badania	28/356 (7,9%)	38/357 (10,6%)	0,72 (0,43; 1,20), 0,2020	-2,78 (-7,03; 1,47), 0,1999	35,98 NNH (14,23 NNH; 68,03 NNT)

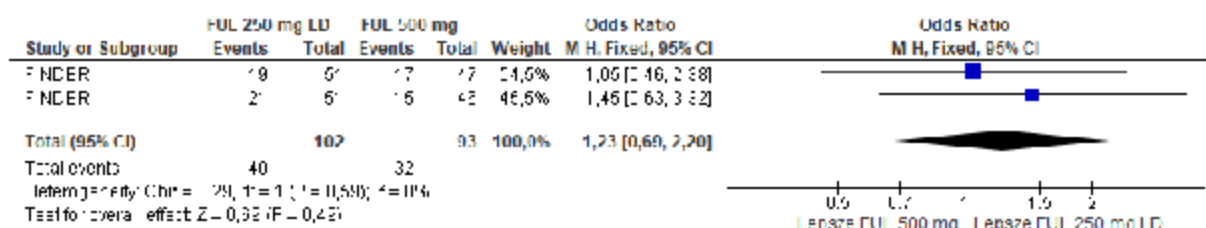
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

[†] model efektów stałych,

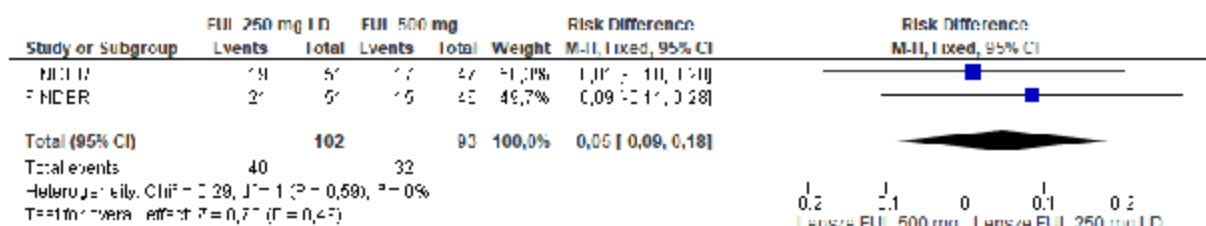
^{††} model efektów losowych.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; LET – letrozol; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

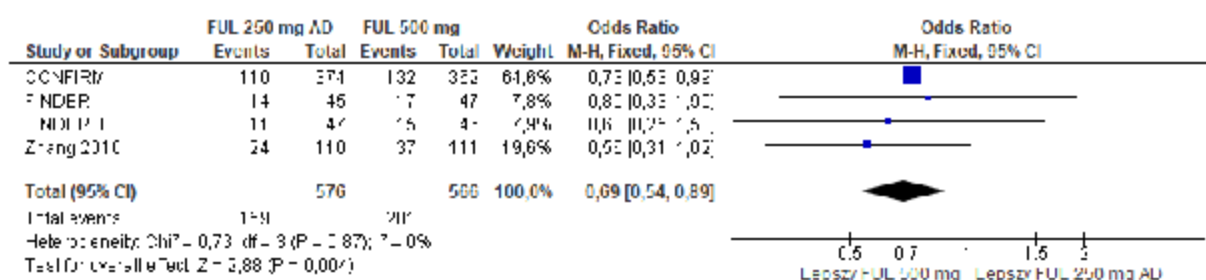
Rys. 41. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: ilorzaz szans.



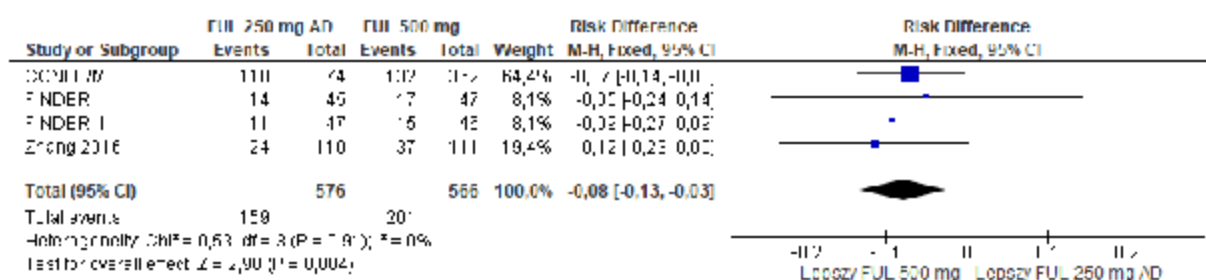
Rys. 42. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



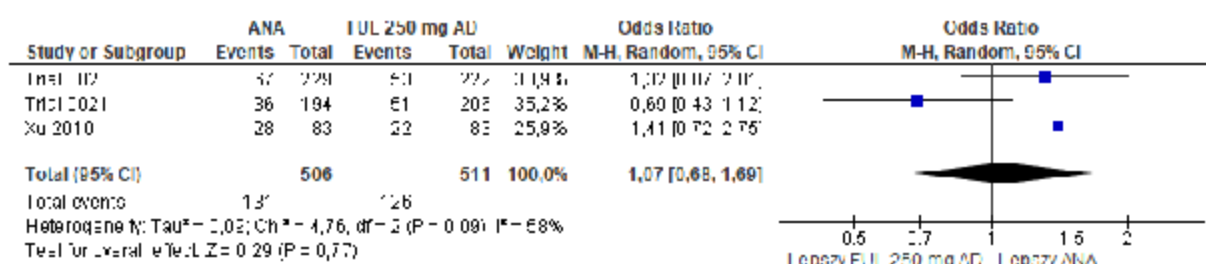
Rys. 43. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: ilorzaz szans.



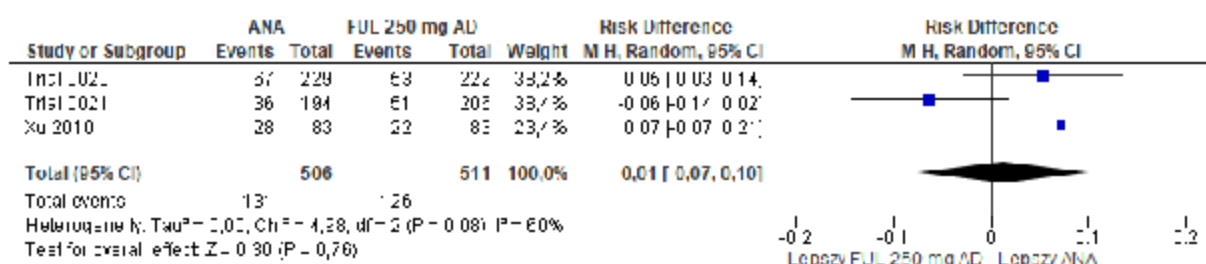
Rys. 44. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 45. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 46. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 27. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs ANA	1,20 (0,65; 2,20), 0,5653	4,09 (-8,50; 16,68), 0,5244
ABE + FUL 500 mg vs LET	1,67 (0,75; 3,70), 0,2089	6,87 (-6,42; 20,16), 0,3109

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; LET – letrozol; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

8.8 Postępująca postać choroby

Dane odnośnie do postępującej postaci choroby w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg, anastrozolem oraz z letrozolem. Z uwagi na brak odpowiednich danych w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania z eksemestanem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek, u których wystąpiła postępująca postać choroby wyniósł 9,0% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 20,2% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,39, 95% CI=(0,25; 0,62)] oraz różnica ryzyka [RD=-11,21 p.p., 95% CI=(-17,11; -5,31)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania postępującej postaci choroby dla skojarzenia niż dla monoterapii (por. Tab. 28).

W Tab. 29 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z anastrozolem oraz z letrozolem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,27, 95%

CI=(0,15; 0,48) oraz OR=0,33, 95% CI=(0,17; 0,64) odpowiednio dla porównania z anastrozolem oraz z letrozolem] oraz różnica ryzyka [RD=-20,21 p.p., 95% CI=(-30,89; -9,53) oraz RD=-15,05 p.p., 95% CI=(-27,93; -2,17) odpowiednio dla porównania z anastrozolem oraz z letrozolem] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania postępującej postaci choroby u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących anastrozol czy letrozol.

Tab. 28. Postępująca postać choroby.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	40/446 (9,0%)	45/223 (20,2%)	0,39 (0,25; 0,62), 0,0001	-11,21 (-17,11; -5,31), 0,0002	8,92 NNT (5,85; 18,82) NNT
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	17/51 (33,3%)	14/47 (29,8%)	1,18 (0,50; 2,77), 0,7062	3,55 (-14,85; 21,94), 0,7055	28,20 NNH (4,56 NNH; 6,73 NNT)
FINDER II	całkowity okres badania	20/51 (39,2%)	19/46 (41,3%)	0,92 (0,41; 2,07), 0,8341	-2,09 (-21,63; 17,46), 0,8341	47,88 NNT (5,73 NNH; 4,62 NNT)
Metaanaliza (fixed*)	całkowity okres badania	37/102	33/93	1,03 (0,57; 1,86), 0,9135	1 (-13; 14), 0,91	134,31 NNH (7,06 NNH; 7,89 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
CONFIRM	całkowity okres badania	167/374 (44,7%)	140/362 (38,7%)	1,28 (0,95; 1,72), 0,1003	5,98 (-1,13; 13,09), 0,0994	16,73 NNH (7,64 NNH; 88,36 NNT)
FINDER I	całkowity okres badania	17/45 (37,8%)	14/47 (29,8%)	1,43 (0,60; 3,41), 0,4184	7,99 (-11,29; 27,27), 0,4165	12,51 NNH (3,67 NNH; 8,86 NNT)
FINDER II	całkowity okres badania	24/47 (51,1%)	19/46 (41,3%)	1,48 (0,65; 3,37), 0,3461	9,76 (-10,41; 29,93), 0,3429	10,25 NNH (3,34 NNH; 9,61 NNT)
Zhang 2016	całkowity okres badania	48/110 (43,6%)	37/111 (33,3%)	1,55 (0,90; 2,67), 0,1163	10,30 (-2,46; 23,06), 0,1135	9,71 NNH (4,34 NNH; 40,71 NNT)
Metaanaliza (fixed*)	całkowity okres badania	256/576	210/566	1,35 (1,07; 1,72), 0,0122	7 (2; 13), 0,01	13,73 NNH (7,72; 62,09) NNH
ANA vs FUL 250 mg AD						
Trial 0020	całkowity okres badania	117/229 (51,1%)	110/222 (49,5%)	1,06 (0,74; 1,54), 0,7433	1,54 (-7,69; 10,77), 0,7433	64,84 NNH (9,28 NNH; 13,01 NNT)
Trial 0021	całkowity okres badania	104/194 (53,6%)	105/206 (51,0%)	1,11 (0,75; 1,65), 0,5977	2,64 (-7,15; 12,43), 0,5975	37,92 NNH (8,05 NNH; 13,98 NNT)

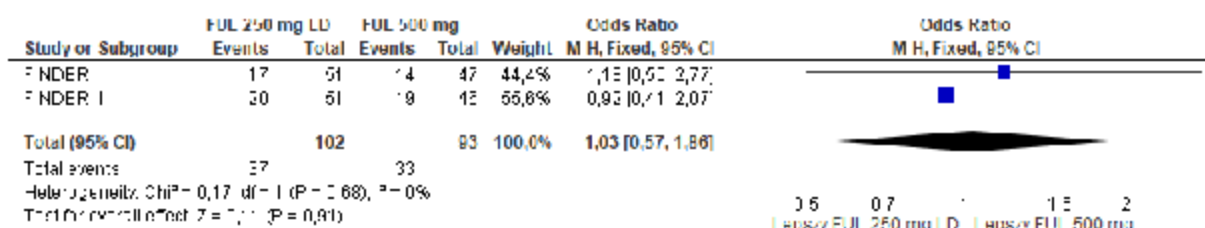
Badanie	Horizont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Metaanaliza (fixed*)	całkowity okres badania	221/423	215/428	1,09 (0,83; 1,42), 0,5485	2 (-5; 9), 0,55	48,62 NNH (11,40 NNH; 21,46 NNT)
LET vs ANA						
Rose 2003	całkowity okres badania	203/356 (57,0%)	222/357 (62,2%)	0,81 (0,60; 1,09), 0,1604	-5,16 (-12,36; 2,03), 0,1596	19,37 NNH (8,09 NNH; 49,23 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

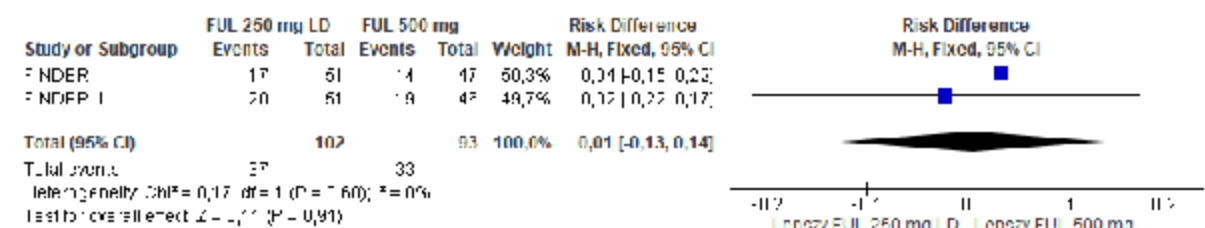
* model efektów stałych.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; LET – letrozol; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

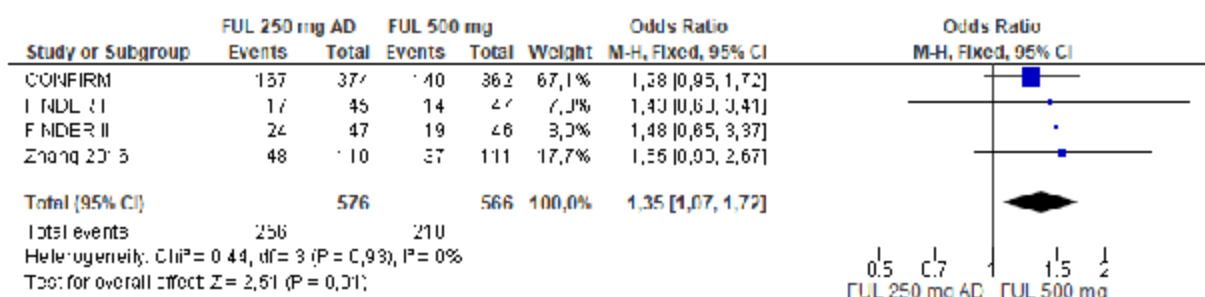
Rys. 47. Postępująca postać choroby dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



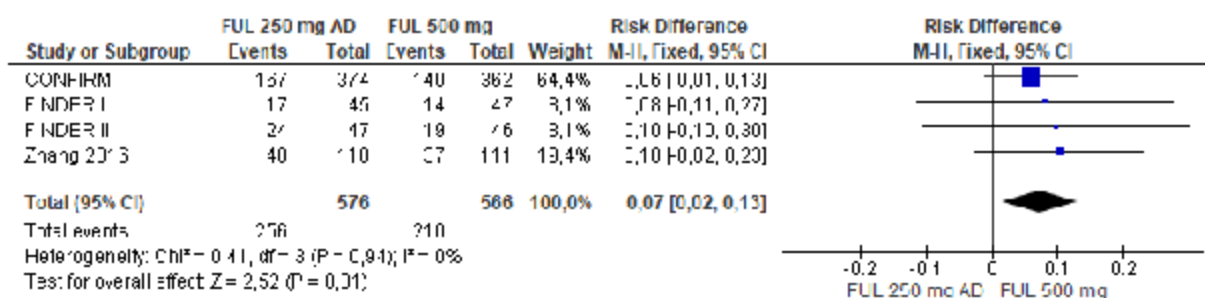
Rys. 48. Postępująca postać choroby dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



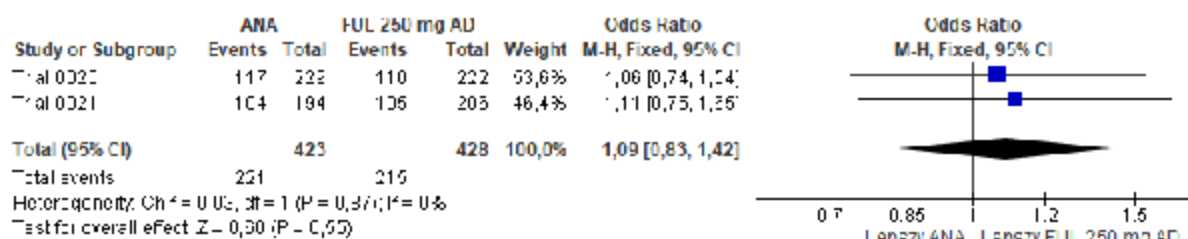
Rys. 49. Postępująca postać choroby dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



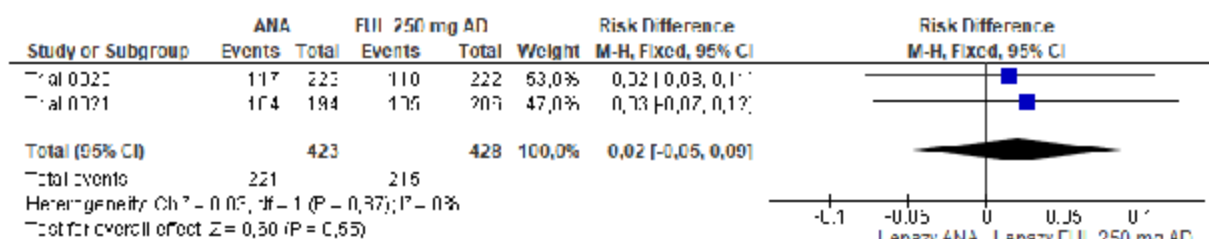
Rys. 50. Postępująca postać choroby dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 51. Postępująca postać choroby dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD.
Miara efektu: ilorzaz szans.



Rys. 52. Postępująca postać choroby dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD.
Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 29. Postępująca postać choroby – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs ANA	0,27 (0,15; 0,48), <0,001	-20,21 (-30,89; -9,53), 0,0002
ABE + FUL 500 mg vs LET	0,33 (0,17; 0,64), 0,001	-15,05 (-27,93; -2,17), 0,022

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; LET – letrozol;
 OR – ilorzaz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

8.9 Jakość życia

Poniżej zestawiono wyniki dla jakości życia, wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research of Life Questionnaire Core 30 Items*) oraz kwestionariusza EORTC QLQ-BR23, która raportowana była jedynie w badaniu MONARCH-2 – z tego względu nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego względem eksemestanu, anastrozolu lub letrozolu.

8.9.1 Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30

W badaniu MONARCH-2 zmiana jakości życia wg kwestionariusza oceny stanu zdrowia EORTC QLQ-C30 po całkowitym okresie badania w porównaniu do wartości początkowej była dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym. W zakresie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyższy współczynnik dla skal funkcjonalnych odpowiada lepszemu poziomowi funkcjonowania, a wyższy poziom ogólnego stanu zdrowia oznacza lepszą jakość życia. Z kolei wyższy wynik dla pojedynczych objawów odpowiada większemu nasileniu objawów – chory czuje się gorzej.

Oszacowana miara efektu, różnica średnich, dla skal funkcjonalnych wskazuje na zwiększoną jakość życia w zakresie funkcjonowania fizycznego [MD=0,49 pkt., 95% CI=(-1,71;

2,69]] oraz zmniejszoną jakość życia dla pozostałych ocenianych skal funkcjonalnych pacjentów w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg niż w grupie przyjmującej fulwestrant w dawce 500 mg. Wyniki te nie uzyskały poziomu istotności statystycznej. Oszacowana miara efektu, różnica średnich, dla skal objawowych wskazuje na zmniejszenie odczuwania bólu oraz zmniejszenie natężenia objawów w zakresie występowania bezsenności, zaparć i trudności finansowych w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg niż w grupie przyjmującej fulwestrant w dawce 500 mg – wyniki te nie uzyskały poziomu istotności statystycznej. Oszacowana miara efektu, różnica średnich, wskazuje na istotnie statystycznie wyższe natężenie objawów w zakresie występowania nudności i wymiotów, utraty apetytu oraz biegunki dla skojarzenia niż dla monoterapii. W domenach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia co pozwala wnioskować, że zwiększona częstość występowania wspomnianych wcześniej zdarzeń niepożądanych nie przekłada się na pogorszenie funkcjonowania pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem (por. Tab. 30).

Tab. 30. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg (MONARCH-2).

Rodzaj skali	Domena	Horyzont, mies.	ABE + FUL 500 mg			FUL 500 mg			MD (95%CI)	p
			N	Śr.	SD	N	Śr.	SD		
funkcjonalna	ogólna ocena stanu zdrowia	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	-1,50 (-3,93; 0,94)	0,2270
	funkcjonowanie fizyczne	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	0,49 (-1,71; 2,69)	0,6610
	pełnienie ról życiowych	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	-0,83 (-3,79; 2,13)	0,5820
	funkcjonowanie emocjonalne	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	-0,23 (-2,63; 2,16)	0,8470
	funkcjonowanie poznawcze	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	-1,07 (-3,43; 1,29)	0,3730
	funkcjonowanie społeczne	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	-1,97 (-4,84; 0,90)	0,1780
objawowa	zmęczenie	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	1,90 (-0,65; 4,45)	0,1440
	nudności i wymioty	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	3,42 (1,68; 5,15)	<0,001
	utrata apetytu	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	5,31 (2,49; 8,13)	<0,001
	biegunka	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	24,64 (21,58; 27,71)	<0,001
	ból	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	-2,63 (-5,55; 0,28)	0,0770
	duszność	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	2,65 (-0,27; 5,56)	0,0750
	bezsenna	całkowity	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	-2,33 (-5,54; 0,89)	0,1560

Rodzaj skali	Domena	Horyzont, mies.	ABE + FUL 500 mg			FUL 500 mg			MD (95%CI)	p
			N	Śr.	SD	N	Śr.	SD		
		okres badania								
	zaparcia	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	-0,78 (-3,18; 1,61)	0,5210
	trudności finansowe	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	-0,04 (-2,75; 2,67)	0,9780

Wyniki przedstawiono w punktach skali EORTC QLQ-C30.

ABE – abemacyklid; b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; MD – różnica średnich; N – liczba badanych; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe.

8.9.2 Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-BR23

W badaniu MONARCH-2 zmianę jakości życia oceniano również wg dodatkowego modułu kwestionariusza oceny stanu zdrowia EORTC QLQ-C30, skierowanego do pacjentek chorujących na nowotwór piersi – QLQ-BR23. Niższy wynik wg kwestionariusza QLQ-BR23 oznacza wyższą jakość życia.

Dla większości domen kwestionariusza QLQ-BR23 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Oszacowana miara efektu, różnica średnich [MD=5,21 pkt., 95% CI=(3,49; 6,92)] wskazuje na istotnie statystycznie pogorszenie jakości życia jedynie w związku z występowaniem efektów ubocznych stosowanej terapii systemowej w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg w porównaniu do grupy przyjmującej fulwestrant w dawce 500 mg (por. Tab. 31).

Tab. 31. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ- BR23 – ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg (MONARCH-2).

Domena	Horyzont, mies.	ABE + FUL 500 mg			FUL 500 mg			MD (95%CI)	p
		N	Śr.	SD	N	Śr.	SD		
wizerunek ciała	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	-1,60 (-4,33; 1,12)	0,2480
funkcjonowanie seksualne	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	0,71 (-1,08; 2,50)	0,4370
przyszłe perspektywy	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	-3,59 (-7,23; 0,06)	0,5400
efekty uboczne terapii systemowej	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	5,21 (3,49; 6,92)	<0,001
objawy ze strony piersi	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	0,30 (-1,33; 1,93)	0,7190
objawy ze strony ramienia	całkowity okres badania	440	b.d.	b.d.	223	b.d.	b.d.	-0,85 (-3,14; 1,43)	0,4630

Wyniki przedstawiono w punktach skali EORTC QLQ-BR23.

ABE – abemacyklib; b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; MD – różnica średnich; N – liczba badanych; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe.

8.10 Pozostałe punkty końcowe w zakresie skuteczności

Poniżej zestawiono wyniki dla pozostałych punktów końcowych w zakresie skuteczności terapii raportowanych jedynie w badaniu MONARCH-2 i dla których nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego względem eksemestanu, anastrozolu lub letrozolu. Wyniki wskazują na wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie niemożliwej do oceny (ang. *not evaluable*) oraz odsetek kontroli choroby w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg niż w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Jedynie miara bezwzględna oszacowana dla odsetka odpowiedzi na leczenie niemożliwej do oceny uzyskała istotność statystyczną, pozostałe oszacowane miary efektu nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 32. Pozostałe punkty końcowe – ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg (MONARCH-2).

Punkt końcowy	Horyzont, mies.	ABE + FUL 500 mg, n/N (%)	FUL 500 mg, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
odpowiedź na leczenie niemożliwa do oceny	19,5	36/446 (8,1%)	9/223 (4,0%)	2,09 (0,99; 4,42), 0,0540	4,04 (0,42; 7,65), 0,0286	24,78 NNT (13,07; 237,22) NNT
odsetek kontroli choroby (DCR)	19,5	370/446 (83,0%)	169/223 (75,8%)	1,56 (1,05; 2,31), 0,0277	7,17 (0,56; 13,79), 0,0336	13,94 NNT (7,25; 179,39) NNT

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9 Analiza bezpieczeństwa

9.1 Dowolne zdarzenie niepożądane

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających dowolnego zdarzenia niepożądanego w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg, anastrozolem oraz z letrozolem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z eksemestanem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających dowolnego zdarzenia niepożądanego wyniósł 98,6% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 89,2% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=8,74, 95% CI=(3,52; 21,73)] oraz różnica ryzyka [RD=9,40 p.p., 95% CI=(5,19; 13,61)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego dla skojarzenia niż dla monoterapii (por. Tab. 33).

W Tab. 34 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z anastrozolem oraz z letrozolem. Wyniki oszacowanych miar efektu wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących anastrozol czy letrozol dla miary względnej [OR=10,15, 95% CI=(3,21; 32,13) oraz OR=7,87, 95% CI=(2,35; 26,32) odpowiednio dla porównania z anastrozolem oraz z letrozolem] oraz nie uzyskały istotności statystycznej dla miary bezwzględnej [RD=12,79 p.p., 95% CI=(-4,02; 29,60) oraz RD=8,58 p.p., 95% CI=(-9,26; 26,42) odpowiednio dla porównania z anastrozolem oraz z letrozolem].

Tab. 33. Dowolne zdarzenie niepożądane.

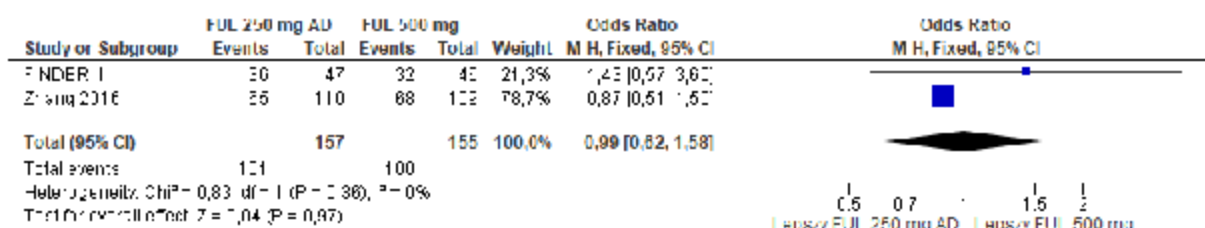
Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	435/441 (98,6%)	199/223 (89,2%)	8,74 (3,52; 21,73), 0,0000	9,40 (5,19; 13,61), 0,0000	10,64 NNH (7,35; 19,26) NNH
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER II	całkowity okres badania	36/50 (72,0%)	32/46 (69,6%)	1,13 (0,47; 2,71), 0,7932	2,43 (-15,78; 20,65), 0,7933	41,07 NNT (6,34 NNH; 4,84 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
FINDER II	całkowity okres badania	36/47 (76,6%)	32/46 (69,6%)	1,43 (0,57; 3,60), 0,4455	7,03 (-10,95; 25,01), 0,4435	14,22 NNH (4,00 NNH; 9,13 NNT)
Zhang 2016	całkowity okres badania	65/110 (59,1%)	68/109 (62,4%)	0,87 (0,51; 1,50), 0,6178	-3,29 (-16,22; 9,63), 0,6174	30,35 NNT (10,38 NNH; 6,16 NNT)
Metaanaliza (fixed*)	całkowity okres badania	101/157	100/155	0,99 (0,62; 1,58), 0,9679	-0 (-11; 10), 0,97	460,85 NNT (9,69 NNH; 9,30 NNT)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Xu 2010	całkowity okres badania	41/113 (36,3%)	48/121 (39,7%)	0,87 (0,51; 1,47), 0,5940	-3,39 (-15,82; 9,05), 0,5935	29,53 NNT (11,05 NNH; 6,32 NNT)
LET vs ANA						
Rose 2003	całkowity okres badania	289/356 (81,2%)	274/356 (77,0%)	1,29 (0,90; 1,86), 0,1676	4,21 (-1,75; 10,18), 0,1664	23,73 NNH (9,82 NNH; 57,00 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* model efektów statycznych.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; LET – letrozol; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 53. Dowolne zdarzenie niepożądane dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 54. Dowolne zdarzenie niepożądane dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 34. Dowolne zdarzenie niepożądane – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs ANA	10,15 (3,21; 32,13), 0,0001	12,79 (-4,02; 29,60), 0,1359
ABE + FUL 500 mg vs LET	7,87 (2,35; 26,32), 0,0008	8,58 (-9,26; 26,42), 0,3458

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; LET – letrozol; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2 Nudności

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających nudności w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg, anastrozolem oraz z letrozolem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z eksemestanem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających nudności wyniósł 45,1% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 22,9% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,77, 95% CI=(1,93; 3,99)] oraz różnica ryzyka [RD=22,25 p.p., 95% CI=(15,05; 29,46)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania nudności dla skojarzenia niż dla monoterapii (por. Tab. 35).

W Tab. 36 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z anastrozolem oraz z letrozolem. Wyniki oszacowanych miar efektu nie uzyskały istotności statystycznej dla miary względnej [OR=1,85, 95% CI=(0,75; 4,59)] oraz OR=2,68, 95%

CI=(0,95; 7,56) odpowiednio dla porównania z anastrozolem oraz z letrozolem] oraz wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania nudności u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących anastrozol czy letrozol dla miary bezwzględnej [RD=19,25 p.p., 95% CI=(8,62; 29,88) oraz RD=22,34 p.p., 95% CI=(10,88; 33,80) odpowiednio dla porównania z anastrozolem oraz z letrozolem].

Tab. 35. Nudności.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	199/441 (45,1%)	51/223 (22,9%)	2,77 (1,93; 3,99), 0,0000	22,25 (15,05; 29,46), 0,0000	4,49 NNH (3,39; 6,65) NNH
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	9/51 (17,6%)	6/46 (13,0%)	1,43 (0,47; 4,38), 0,5325	4,60 (-9,69; 18,89), 0,5278	21,72 NNT (10,32 NNH; 5,29 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	11/45 (24,4%)	6/46 (13,0%)	2,16 (0,72; 6,45), 0,1688	11,40 (-4,49; 27,29), 0,1596	8,77 NNH (3,66 NNH; 22,29 NNT)
Zhang 2016	całkowity okres badania	7/110 (6,4%)	6/109 (5,5%)	1,17 (0,38; 3,59), 0,7881	0,86 (-5,40; 7,12), 0,7878	116,41 NNH (14,05 NNH; 18,53 NNT)
Metaanaliza (fixed*)	całkowity okres badania	18/155	12/155	1,61 (0,74; 3,50), 0,2337	4 (-2; 10), 0,23	25,29 NNH (9,64 NNH; 40,46 NNT)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Trial 0020	całkowity okres badania	42/230 (18,3%)	48/219 (21,9%)	0,80 (0,50; 1,26), 0,3338	-3,66 (-11,07; 3,76), 0,3336	27,35 NNT (26,62 NNH; 9,03 NNT)
Trial 0021	całkowity okres badania	65/193 (33,7%)	62/204 (30,4%)	1,16 (0,76; 1,77), 0,4830	3,29 (-5,89; 12,47), 0,4829	30,43 NNH (8,02 NNH; 16,96 NNT)
Xu 2010	całkowity okres badania	3/113 (2,7%)	8/121 (6,6%)	0,39 (0,10; 1,49), 0,1669	-3,96 (-9,28; 1,37), 0,1455	25,27 NNT (72,92 NNH; 10,77 NNT)
Metaanaliza (fixed*)	całkowity okres badania	110/536	118/544	0,93 (0,69; 1,25), 0,6276	-1 (-6; 4), 0,63	85,51 NNT (28,21 NNH; 17,00 NNT)
LET vs ANA						
Rose 2003	całkowity okres badania	28/356 (7,9%)	39/356 (11,0%)	0,69 (0,42; 1,15), 0,1597	-3,09 (-7,37; 1,19), 0,1574	32,36 NNT (83,80 NNH; 13,56 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano

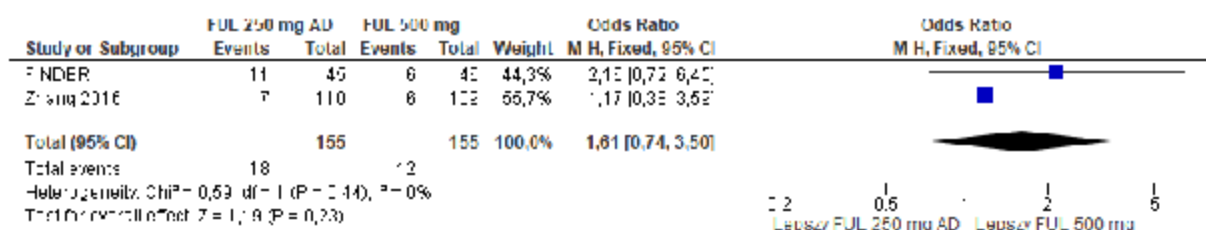
Badanie	Horizont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
---------	-----------------	----------------------	---------------------	---------------	---------------	-----------------

z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* model efektów stałych.

ABE – abemacyklib; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; LET – letrozol; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

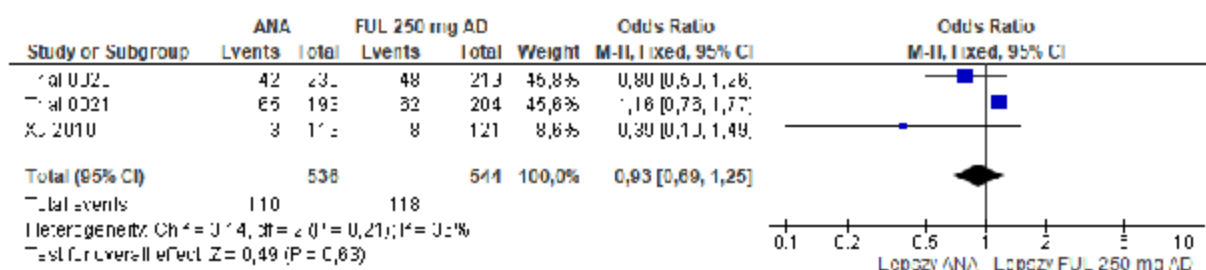
Rys. 55. Nudności dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



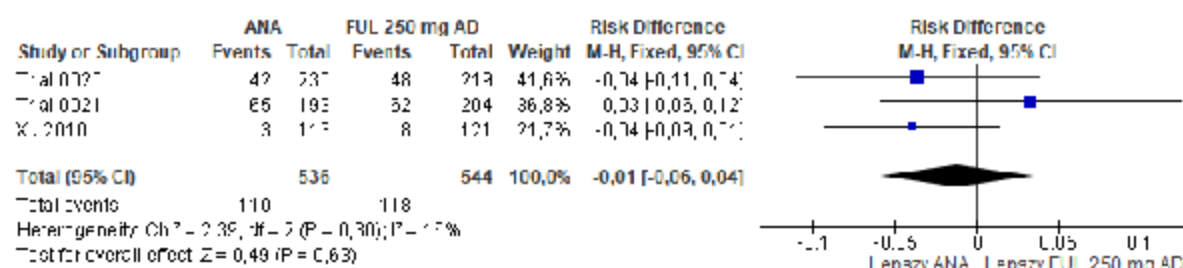
Rys. 56. Nudności dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 57. Nudności dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 58. Nudności dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 36. Nudności – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs ANA	1,85 (0,75; 4,59), 0,1844	19,25 (8,62; 29,88), 0,0004

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs LET	2,68 (0,95; 7,56), 0,0622	22,34 (10,88; 33,80), 0,0001

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; LET – letrozol; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.3 Zmęczenie

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających zmęczenia w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg oraz z eksemestanem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z anastrozolem oraz z letrozolem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających zmęczenia wyniósł 39,9% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 26,9% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,80, 95% CI=(1,27; 2,57)] oraz różnica ryzyka [RD=13,00 p.p., 95% CI=(5,60; 20,40)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania dla skojarzenia niż dla monoterapii (por. Tab. 37).

W Tab. 38 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestanem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,57, 95% CI=(0,35; 7,03)] oraz różnica ryzyka [RD=13,51 p.p., 95% CI=(-2,74; 29,76)] nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 37. Zmęczenie.

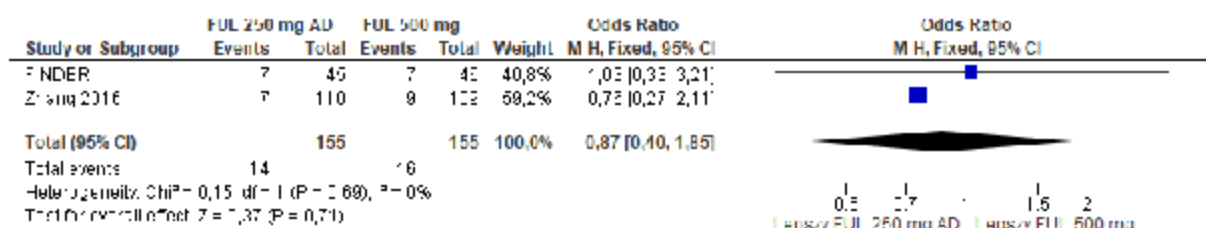
Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	176/441 (39,9%)	60/223 (26,9%)	1,80 (1,27; 2,57), 0,0010	13,00 (5,60; 20,40), 0,0006	7,69 NNH (4,90; 17,85) NNH
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	7/51 (13,7%)	7/46 (15,2%)	0,89 (0,29; 2,75), 0,8347	-1,49 (-15,53; 12,54), 0,8349	67,03 NNH (6,44 NNH; 7,97 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	7/45 (15,6%)	7/46 (15,2%)	1,03 (0,33; 3,21), 0,9643	0,34 (-14,49; 15,17), 0,9643	295,71 NNH (6,59 NNH; 6,90 NNT)
Zhang 2016	całkowity okres badania	7/110 (6,4%)	9/109 (8,3%)	0,76 (0,27; 2,11), 0,5913	-1,89 (-8,79; 5,00), 0,5903	52,82 NNT (20,00 NNH; 11,38 NNT)
Metaanaliza (fixed*)	całkowity okres badania	14/155	16/155	0,87 (0,40; 1,85), 0,7105	-1 (-8; 5), 0,71	80,76 NNT (18,89 NNH; 12,87 NNT)
EXE vs FUL 250 mg LD						
SoFEA	całkowity okres badania	11/247 (4,5%)	8/230 (3,5%)	1,29 (0,51; 3,27), 0,5872	0,98 (-2,52; 4,47), 0,5846	102,55 NNH (22,36 NNH; 39,66 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* model efektów stałych.

ABE – abemacyklób; AD – dawka niska; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 59. Zmęczenie dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 60. Zmęczenie dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 38. Zmęczenie – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs EXE	1,57 (0,35; 7,03), 0,5584	13,51 (-2,74; 29,76), 0,1032

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.4 Ból głowy

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających bólu głowy w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg, eksemestaniem oraz z anastrozolem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z letrozolem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających bólu głowy wyniósł 20,2% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 15,2% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,41, 95% CI=(0,91; 2,17)] oraz różnica ryzyka [RD=4,93 p.p., 95% CI=(-1,09; 10,96)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 39).

W Tab. 40 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestaniem oraz z anastrozolem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,04, 95% CI=(0,26; 4,25)] oraz OR=1,65, 95% CI=(0,32; 8,56) odpowiednio dla porównania z eksemestaniem oraz z anastrozolem] oraz różnica ryzyka [RD=4,71 p.p., 95% CI=(-11,46;

20,88) oraz $RD=4,96$ p.p., 95% CI=(-8,48; 18,40) odpowiednio dla porównania z eksemestanem oraz z anastrozolem] nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 39. Ból głowy.

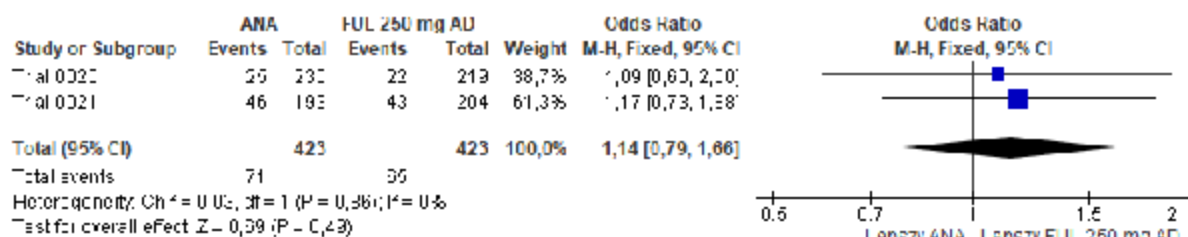
Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	89/441 (20,2%)	34/223 (15,2%)	1,41 (0,91; 2,17), 0,1233	4,93 (-1,09; 10,96), 0,1084	20,26 NNH (9,12 NNH; 91,78 NNT)
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	8/51 (15,7%)	4/46 (8,7%)	1,95 (0,55; 6,98), 0,3027	6,99 (-5,89; 19,87), 0,2875	14,30 NNT (16,98 NNH; 5,03 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	3/45 (6,7%)	4/46 (8,7%)	0,75 (0,16; 3,56), 0,7172	-2,03 (-12,96; 8,90), 0,7159	49,29 NNT (11,24 NNH; 7,72 NNT)
EXE vs FUL 250 mg LD						
SoFEA	całkowity okres badania	52/247 (21,1%)	64/230 (27,8%)	0,69 (0,45; 1,05), 0,0857	-6,77 (-14,48; 0,93), 0,0850	14,76 NNT (107,15 NNH; 6,91 NNT)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Trial 0020	całkowity okres badania	25/230 (10,9%)	22/219 (10,0%)	1,09 (0,60; 2,00), 0,7757	0,82 (-4,84; 6,48), 0,7754	121,37 NNH (15,42 NNH; 20,68 NNT)
Trial 0021	całkowity okres badania	46/193 (23,8%)	43/204 (21,1%)	1,17 (0,73; 1,88), 0,5107	2,76 (-5,46; 10,97), 0,5108	36,29 NNH (9,12 NNH; 18,32 NNT)
Metaanaliza (fixed [*])	całkowity okres badania	71/423	65/423	1,14 (0,79; 1,66), 0,4879	2 (-3; 7), 0,49	57,79 NNH (15,11 NNH; 31,68 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* model efektów statycznych.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 61. Ból głowy dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 62. Ból głowy dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 40. Ból głowy – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs EXE	1,04 (0,26; 4,25), 0,9527	4,71 (-11,46; 20,88), 0,5681
ABE + FUL 500 mg vs ANA	1,65 (0,32; 8,56), 0,5517	4,96 (-8,48; 18,40), 0,4696

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.5 Zaparcia

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających zaparć w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg, eksemestaniem oraz z anastrozolem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z letrozolem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających zaparć wyniósł 13,6% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 13,5% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,01, 95% CI=(0,63; 1,62)] oraz różnica ryzyka [RD=0,15 p.p., 95% CI=(-5,35; 5,66)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 41).

W Tab. 42 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestaniem oraz z anastrozolem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,84, 95% CI=(0,21; 3,33)] oraz OR=1,50, 95% CI=(0,33; 6,91) odpowiednio dla porównania

z eksemestaniem oraz z anastrozolem] oraz różnica ryzyka [RD=-1,41 p.p., 95% CI=(-17,52; 14,70) oraz RD=4,13 p.p., 95% CI=(-10,03; 18,29) odpowiednio dla porównania z eksemestaniem oraz z anastrozolem] nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 41. Zaparcia.

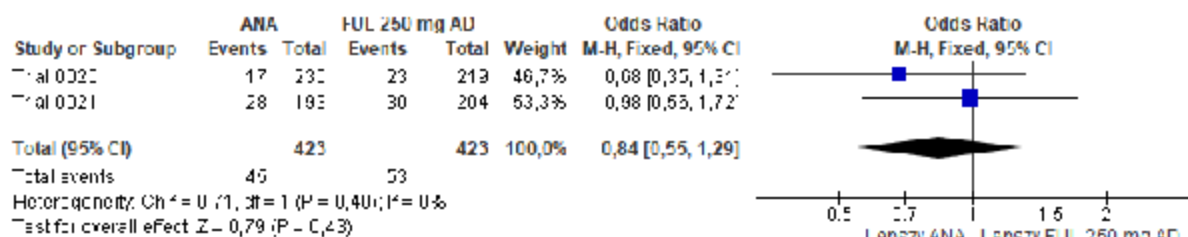
Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	60/441 (13,6%)	30/223 (13,5%)	1,01 (0,63; 1,62), 0,9568	0,15 (-5,35; 5,66), 0,9567	655,62 NNH (17,68 NNH; 18,69 NNT)
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	7/51 (13,7%)	5/46 (10,9%)	1,30 (0,38; 4,44), 0,6703	2,86 (-10,19; 15,90), 0,6678	35,01 NNT (9,82 NNH; 6,29 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	4/45 (8,9%)	5/46 (10,9%)	0,80 (0,20; 3,19), 0,7520	-1,98 (-14,23; 10,27), 0,7513	50,49 NNT (9,74 NNH; 7,03 NNT)
EXE vs FUL 250 mg LD						
SoFEA	całkowity okres badania	58/247 (23,5%)	57/230 (24,8%)	0,93 (0,61; 1,42), 0,7400	-1,30 (-8,99; 6,39), 0,7401	76,87 NNT (15,66 NNH; 11,13 NNT)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Trial 0020	całkowity okres badania	17/230 (7,4%)	23/219 (10,5%)	0,68 (0,35; 1,31), 0,2496	-3,11 (-8,39; 2,17), 0,2485	32,14 NNT (46,02 NNH; 11,91 NNT)
Trial 0021	całkowity okres badania	28/193 (14,5%)	30/204 (14,7%)	0,98 (0,56; 1,72), 0,9555	-0,20 (-7,15; 6,75), 0,9554	504,77 NNT (14,81 NNH; 13,99 NNT)
Metaanaliza (fixed*)	całkowity okres badania	45/423	53/423	0,84 (0,55; 1,29), 0,4273	-2 (-6; 3), 0,43	57,33 NNT (39,11 NNH; 16,54 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

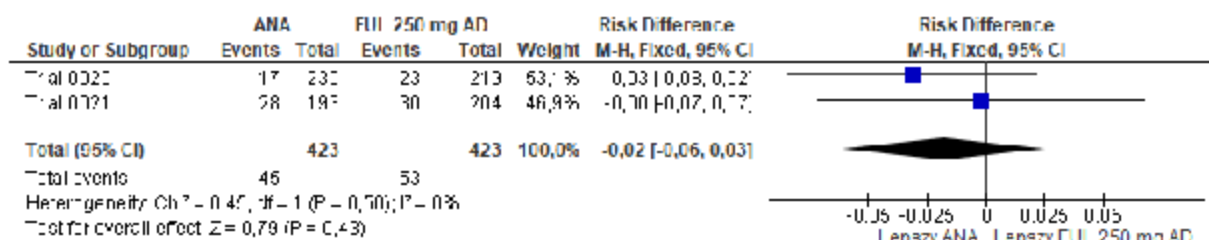
* model efektów statycznych.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 63. Zaparcia dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 64. Zaparcia dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 42. Zaparcia – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs EXE	0,84 (0,21; 3,33), 0,8026	-1,41 (-17,52; 14,70), 0,8638
ABE + FUL 500 mg vs ANA	1,50 (0,33; 6,91), 0,6029	4,13 (-10,03; 18,29), 0,5677

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.6 Kaszel

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających kaszlu w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg oraz z anastrozolem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z eksemestaniem oraz z letrozolem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających kaszlu wyniósł 13,4% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 11,2% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,22, 95% CI=(0,74; 2,01)] oraz różnica ryzyka [RD=2,17 p.p., 95% CI=(-3,05; 7,39)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 43).

W Tab. 44 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z anastrozolem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,62, 95% CI=(0,07; 5,84)] oraz różnica ryzyka [RD=0,03 p.p., 95% CI=(-8,52; 8,58)] nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 43. Kaszel.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	59/441 (13,4%)	25/223 (11,2%)	1,22 (0,74; 2,01), 0,4279	2,17 (-3,05; 7,39), 0,4156	46,13 NNH (13,54 NNH; 32,77 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
Zhang 2016	całkowity okres badania	6/110 (5,5%)	2/109 (1,8%)	3,09 (0,61; 15,64), 0,1735	3,62 (-1,32; 8,56), 0,1506	27,63 NNH (11,69 NNH; 76,00 NNT)
EXE vs FUL 250 mg LD						
SoFEA	całkowity okres badania	17/247 (6,9%)	20/230 (8,7%)	0,78 (0,40; 1,52), 0,4604	-1,81 (-6,63; 3,01), 0,4609	55,16 NNT (33,26 NNH; 15,08 NNT)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Xu 2010	całkowity okres badania	3/113 (2,7%)	5/121 (4,1%)	0,63 (0,15; 2,71), 0,5375	-1,48 (-6,10; 3,14), 0,5310	67,69 NNT (31,80 NNH; 16,40 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 44. Kaszel – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs ANA	0,62 (0,07; 5,84), 0,6753	0,03 (-8,52; 8,58), 0,9945

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.7 Świąd

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających świądu w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestranterem w dawce 500 mg oraz z eksemestanem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z anastrozolem oraz z letrozolem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających świądu wyniósł 12,9% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranterem w dawce 500 mg i 5,8% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,40, 95% CI=(1,28; 4,48)] oraz różnica ryzyka [RD=7,10 p.p., 95% CI=(2,71; 11,48)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania świądu dla skojarzenia niż dla monoterapii (por. Tab. 45).

W Tab. 46 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestanem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,94, 95% CI=(0,22; 17,08)] oraz różnica ryzyka [RD=8,79 p.p., 95% CI=(-2,75; 20,33)] nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 45. Świąd.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	57/441 (12,9%)	13/223 (5,8%)	2,40 (1,28; 4,48), 0,0061	7,10 (2,71; 11,48), 0,0015	14,09 NNH (8,71; 36,94) NNH
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	3/51 (5,9%)	4/46 (8,7%)	0,66 (0,14; 3,10), 0,5950	-2,81 (-13,21; 7,58), 0,5957	35,55 NNH (7,57 NNH; 13,19 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	2/45 (4,4%)	4/46 (8,7%)	0,49 (0,08; 2,81), 0,4221	-4,25 (-14,38; 5,88), 0,4106	23,52 NNT (17,02 NNH; 6,95 NNT)
EXE vs FUL 250 mg LD						
SoFEA	całkowity okres badania	6/247 (2,4%)	3/230 (1,3%)	1,88 (0,47; 7,62), 0,3745	1,12 (-1,29; 3,54), 0,3615	88,90 NNH (28,24 NNH; 77,45 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

ABE – abemacyklib; AD – dawka niska; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 46. Świąd – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs EXE	1,94 (0,22; 17,08), 0,552	8,79 (-2,75; 20,33), 0,1353

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.8 Ból stawów

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających bólu stawów w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestranterem w dawce 500 mg, eksemestaniem oraz z anastrozolem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z letrozolem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających bólu stawów wyniósł 11,6% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranterem w dawce 500 mg i 14,3% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,78, 95% CI=(0,49; 1,25)] oraz różnica ryzyka [RD=-2,79 p.p., 95% CI=(-8,27; 2,70)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 47).

W Tab. 48 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestaniem oraz z anastrozolem. Wyniki oszacowanych miar efektu, dla porównania z eksemestaniem, nie uzyskały istotności statystycznej dla miary względnej [OR=0,19, 95% CI=(0,03; 1,07)] oraz wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania bólu stawów u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących eksemestan dla miary bezwzględnej [RD=-16,12 p.p., 95% CI=(-31,40; -0,84)]. Oszacowane miary efektu, dla porównania z anastrozolem: iloraz szans [OR=3,62, 95% CI=(0,17; 75,59)] oraz różnica ryzyka [RD=0,36 p.p., 95% CI=(-10,44; 11,16)] nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 47. Ból stawów.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	51/441 (11,6%)	32/223 (14,3%)	0,78 (0,49; 1,25), 0,3063	-2,79 (-8,27; 2,70), 0,3196	35,90 NNT (37,04 NNH; 12,09 NNT)
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	7/51 (13,7%)	2/46 (4,3%)	3,50 (0,69; 17,79), 0,1310	9,38 (-1,75; 20,51), 0,0987	10,66 NNT (56,99 NNH; 4,88 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	2/45 (4,4%)	2/46 (4,3%)	1,02 (0,14; 7,60), 0,9821	0,10 (-8,33; 8,52), 0,9821	1035,00 NNH (11,73 NNH; 12,01 NNT)
EXE vs FUL 250 mg LD						
SoFEA	całkowity okres badania	115/247 (46,6%)	98/230 (42,6%)	1,17 (0,82; 1,68), 0,3860	3,95 (-4,97; 12,87), 0,3854	25,32 NNH (7,77 NNH; 20,13 NNT)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Xu 2010	całkowity okres badania	1/113 (0,9%)	5/121 (4,1%)	0,21 (0,02; 1,80), 0,1536	-3,25 (-7,19; 0,70), 0,1066	30,80 NNT (143,42 NNH; 13,90 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 48. Ból stawów – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs EXE	0,19 (0,03; 1,07), 0,0601	-16,12 (-31,40; -0,84), 0,0387
ABE + FUL 500 mg vs ANA	3,62 (0,17; 75,59), 0,4068	0,36 (-10,44; 11,16), 0,9479

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.9 Gorączka

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających gorączki w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg oraz z anastrozolem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z eksemestaniem oraz z letrozolem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających gorączki wyniósł 10,9% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 5,8% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,97, 95% CI=(1,05; 3,72)] oraz różnica ryzyka [RD=5,05 p.p., 95% CI=(0,82; 9,29)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania gorączki w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg niż w grupie przyjmującej fulwestrant w dawce 500 mg (por. Tab. 49).

W Tab. 50 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z anastrozolem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=6,65, 95% CI=(1,10; 40,35)] oraz różnica ryzyka [RD=11,53 p.p., 95% CI=(2,86; 20,20)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania gorączki u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących anastrozol.

Tab. 49. Gorączka.

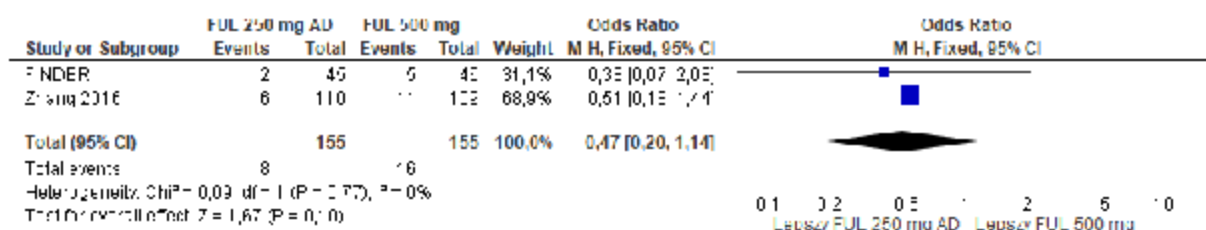
Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	48/441 (10,9%)	13/223 (5,8%)	1,97 (1,05; 3,72), 0,0360	5,05 (0,82; 9,29), 0,0192	19,78 NNH (10,77; 121,49) NNH
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	4/51 (7,8%)	5/46 (10,9%)	0,70 (0,18; 2,77), 0,6094	-3,03 (-14,66; 8,61), 0,6101	33,04 NNH (6,82 NNH; 11,62 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	2/45 (4,4%)	5/46 (10,9%)	0,38 (0,07; 2,08), 0,2649	-6,43 (-17,25; 4,40), 0,2447	15,56 NNT (22,73 NNH; 5,80 NNT)
Zhang 2016	całkowity okres badania	6/110 (5,5%)	11/109 (10,1%)	0,51 (0,18; 1,44), 0,2063	-4,64 (-11,71; 2,43), 0,1986	21,56 NNT (41,10 NNH; 8,54 NNT)
Metaanaliza (fixed*)	całkowity okres badania	8/155	16/155	0,47 (0,20; 1,14), 0,0951	-5 (-11; 1), 0,09	19,37 NNT (131,96 NNH; 9,02 NNT)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Xu 2010	całkowity okres badania	3/113 (2,7%)	5/121 (4,1%)	0,63 (0,15; 2,71), 0,5375	-1,48 (-6,10; 3,14), 0,5310	67,69 NNT (31,80 NNH; 16,40 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* model efektów stałych.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 65. Gorączka dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 66. Gorączka dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 50. Gorączka – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs ANA	6,65 (1,10; 40,35), 0,0394	11,53 (2,86; 20,20), 0,0092

ABE – abemacyklid; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.10 Uderzenia gorąca

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających uderzeń gorąca w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklidu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg, eksemestanem oraz z anastrozolem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z letrozolem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających bólu stawów wyniósł 10,4% w grupie stosującej abemacyklid w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 9,9% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,06, 95% CI=(0,62; 1,82)] oraz różnica ryzyka [RD=0,57 p.p., 95% CI=(-4,28; 5,41)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 51).

W Tab. 52 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklidu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestanem oraz z anastrozolem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,66, 95% CI=(0,19; 2,22)] oraz OR=1,27, 95% CI=(0,54; 2,96) odpowiednio dla porównania z eksemestanem oraz z anastrozolem] oraz różnica ryzyka [RD=-6,78 p.p., 95% CI=(-23,48;

9,92) oraz RD=1,57 p.p., 95% CI=(-6,55; 9,69) odpowiednio dla porównania z eksemestanem oraz z anastrozolem] nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 51. Uderzenia gorąca.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	46/441 (10,4%)	22/223 (9,9%)	1,06 (0,62; 1,82), 0,8205	0,57 (-4,28; 5,41), 0,8190	176,88 NNH (18,49 NNH; 23,38 NNT)
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	11/51 (21,6%)	7/46 (15,2%)	1,53 (0,54; 4,36), 0,4237	6,35 (-8,98; 21,69), 0,4169	15,74 NNT (11,13 NNH; 4,61 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
CONFIRM	całkowity okres badania	23/374 (6,1%)	30/361 (8,3%)	0,72 (0,41; 1,27), 0,2593	-2,16 (-5,91; 1,59), 0,2584	46,29 NNT (63,05 NNH; 16,93 NNT)
FINDER I	całkowity okres badania	8/45 (17,8%)	7/46 (15,2%)	1,20 (0,40; 3,65), 0,7423	2,56 (-12,69; 17,81), 0,7421	39,06 NNH (5,62 NNH; 7,88 NNT)
Metaanaliza (fixed [†])	całkowity okres badania	31/419	37/407	0,80 (0,49; 1,32), 0,3898	-2 (-5; 2), 0,39	60,96 NNT (47,78 NNH; 18,61 NNT)
EXE vs FUL 250 mg LD						
EFFECT	całkowity okres badania	54/340 (15,9%)	47/351 (13,4%)	1,22 (0,80; 1,86), 0,3544	2,49 (-2,78; 7,76), 0,3541	40,13 NNH (12,88 NNH; 35,98 NNT)
SoFEA	całkowity okres badania	83/247 (33,6%)	81/230 (35,2%)	0,93 (0,64; 1,36), 0,7108	-1,61 (-10,15; 6,92), 0,7108	61,95 NNT (14,45 NNH; 9,86 NNT)
Metaanaliza (fixed [†])	całkowity okres badania	137/587	128/581	1,05 (0,79; 1,39), 0,7324	1 (-4; 5), 0,73	122,53 NNH (18,21 NNH; 25,91 NNT)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Trial 0021	całkowity okres badania	48/193 (24,9%)	48/204 (23,5%)	1,08 (0,68; 1,70), 0,7551	1,34 (-7,09; 9,77), 0,7552	74,57 NNH (10,23 NNH; 14,11 NNT)
Xu 2010	całkowity okres badania	4/113 (3,5%)	5/121 (4,1%)	0,85 (0,22; 3,25), 0,8140	-0,59 (-5,51; 4,33), 0,8134	168,80 NNT (23,12 NNH; 18,15 NNT)

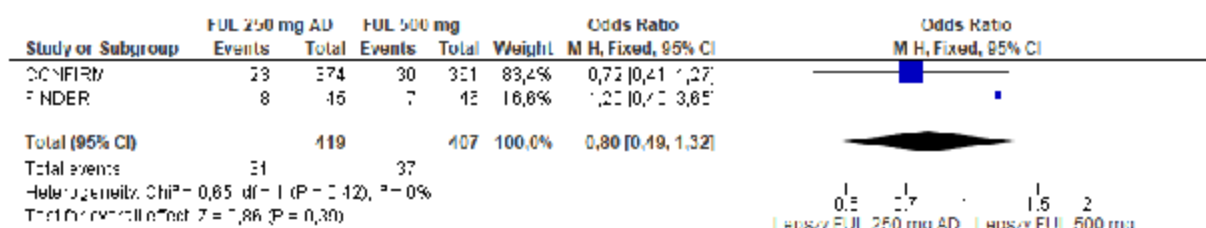
Badanie	Horizont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Metaanaliza (fixed [*])	całkowity okres badania	52/306	53/325	1,05 (0,68; 1,62), 0,8273	1 (-5; 6), 0,83	160,20 NNH (16,04 NNH; 20,06 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

^{*} model efektów stałych.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

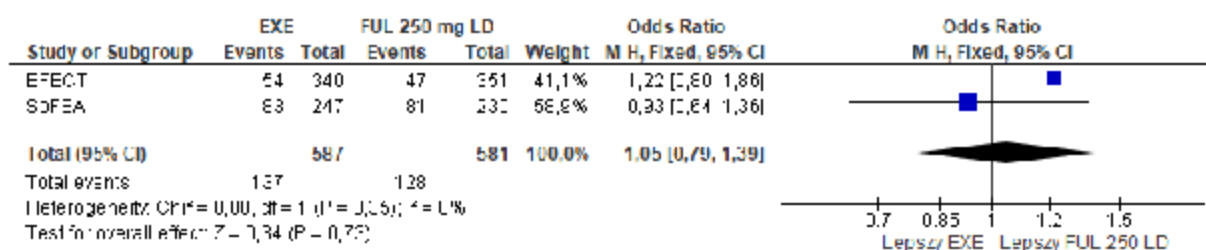
Rys. 67. Uderzenia gorąca dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



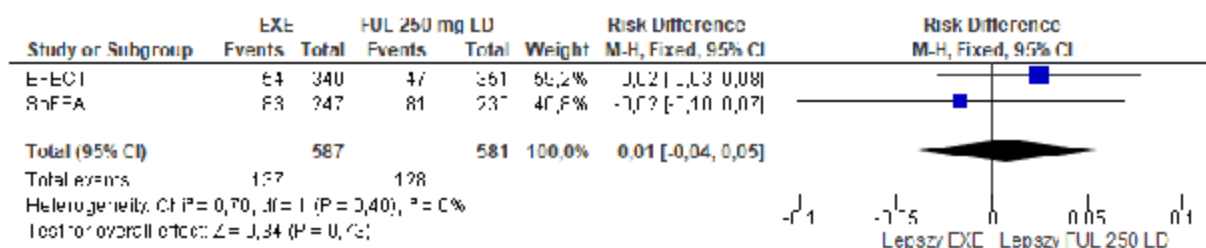
Rys. 68. Uderzenia gorąca dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



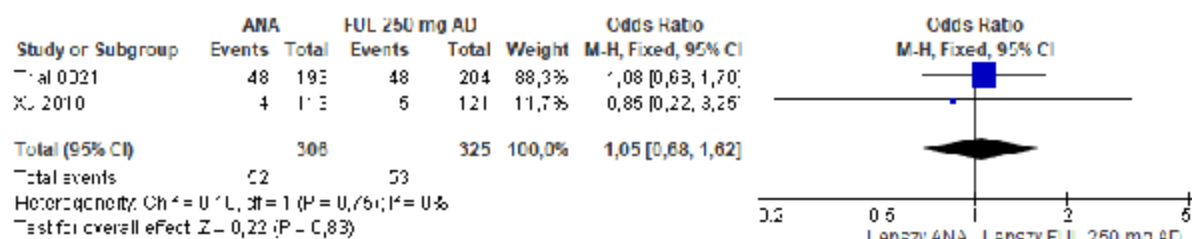
Rys. 69. Uderzenia gorąca dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: iloraz szans.



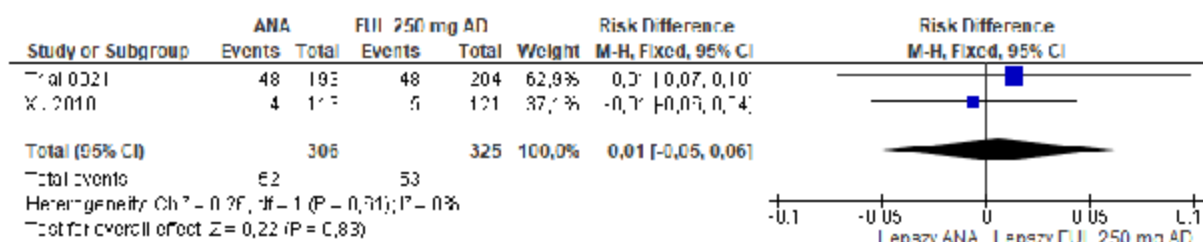
Rys. 70. Uderzenia gorąca dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 71. Uderzenia gorąca dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 72. Uderzenia gorąca dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 52. Uderzenia gorąca – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs EXE	0,66 (0,19; 2,22), 0,4989	-6,78 (-23,48; 9,92), 0,4261
ABE + FUL 500 mg vs ANA	1,27 (0,54; 2,96), 0,5850	1,57 (-6,55; 9,69), 0,7049

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.11 Ból pleców

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających bólu pleców w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg, eksemestaniem oraz z anastrozolem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z letrozolem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających bólu stawów wyniósł 9,5% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 12,6% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,73, 95% CI=(0,44; 1,22)] oraz różnica ryzyka [RD=-3,03 p.p., 95% CI=(-8,17; 2,11)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 53).

W Tab. 54 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestaniem oraz z anastrozolem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,54, 95% CI=(0,10; 2,87) oraz OR=0,55, 95% CI=(0,06; 5,44) odpowiednio dla porównania z eksemestaniem oraz z anastrozolem] oraz różnica ryzyka [RD=-5,56 p.p., 95% CI=(-19,02;

7,90) oraz $RD=-3,03$ p.p., 95% $CI=(-13,31; 7,25)$ odpowiednio dla porównania z eksemestanem oraz z anastrozolem] nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 53. Ból pleców.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	42/441 (9,5%)	28/223 (12,6%)	0,73 (0,44; 1,22), 0,2309	-3,03 (-8,17; 2,11), 0,2476	32,98 NNT (47,44 NNH; 12,24 NNT)
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	6/51 (11,8%)	3/46 (6,5%)	1,91 (0,45; 8,13), 0,3805	5,24 (-6,12; 16,61), 0,3658	19,07 NNT (16,34 NNH; 6,02 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	3/45 (6,7%)	3/46 (6,5%)	1,02 (0,20; 5,36), 0,9778	0,14 (-10,05; 10,34), 0,9778	690,00 NNH (9,67 NNH; 9,95 NNT)
Zhang 2016	całkowity okres badania	4/110 (3,6%)	8/109 (7,3%)	0,48 (0,14; 1,63), 0,2377	-3,70 (-9,72; 2,31), 0,2277	27,00 NNT (43,21 NNH; 10,29 NNT)
Metaanaliza (fixed [†])	całkowity okres badania	7/155	11/155	0,62 (0,23; 1,64), 0,3371	-3 (-8; 3), 0,33	38,86 NNT (38,08 NNH; 12,87 NNT)
EXE vs FUL 250 mg LD						
SoFEA	całkowity okres badania	18/247 (7,3%)	23/230 (10,0%)	0,71 (0,37; 1,35), 0,2928	-2,71 (-7,77; 2,34), 0,2928	36,87 NNT (42,71 NNH; 12,88 NNT)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Trial 0021	całkowity okres badania	37/193 (19,2%)	40/204 (19,6%)	0,97 (0,59; 1,60), 0,9124	-0,44 (-8,22; 7,34), 0,9124	228,91 NNT (13,62 NNH; 12,17 NNT)
Xu 2010	całkowity okres badania	7/113 (6,2%)	1/121 (0,8%)	7,92 (0,96; 65,46), 0,0547	5,37 (0,64; 10,10), 0,0261	18,63 NNH (9,90; 156,28) NNH
Metaanaliza (random [†])	całkowity okres badania	44/306	41/325	2,15 (0,29; 16,17), 0,4569	3 (-4; 10), 0,42	58,30 NNH (14,46 NNH; 28,70 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

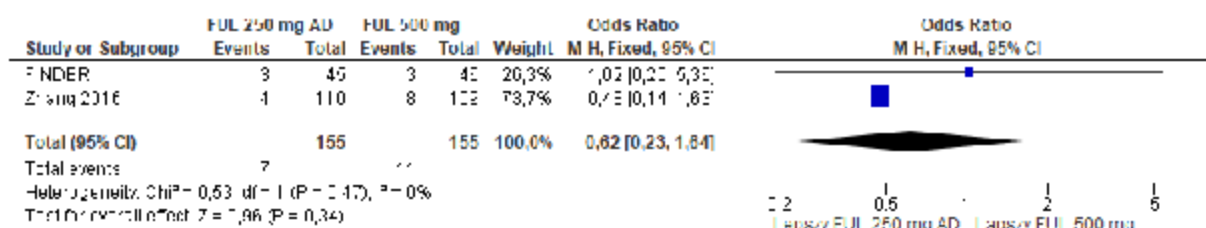
* model efektów stałych,

Badanie	Horizont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
---------	-----------------	----------------------	---------------------	---------------	---------------	-----------------

[†] model efektów losowych.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

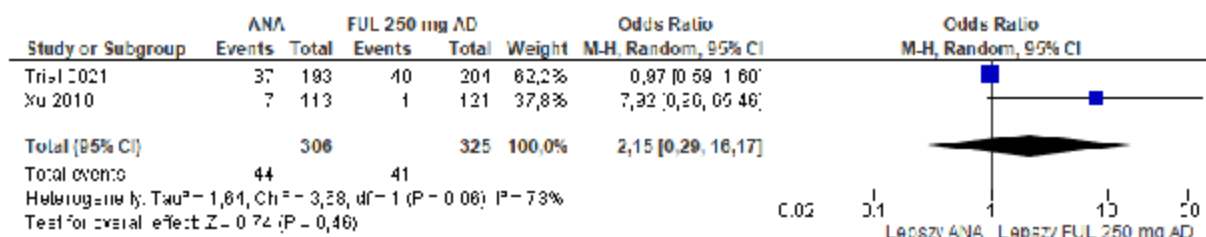
Rys. 73. Ból pleców dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



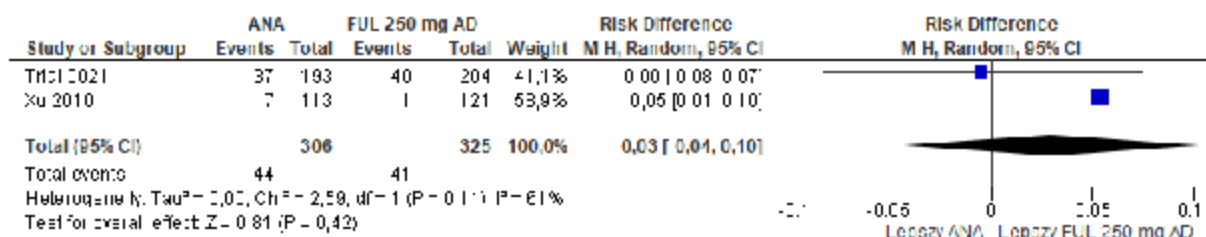
Rys. 74. Ból pleców dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 75. Ból pleców dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 76. Ból pleców dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 54. Ból pleców – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs EXE	0,54 [0,10; 2,87], 0,4653	-5,56 [-19,02; 7,90], 0,4180
ABE + FUL 500 mg vs ANA	0,55 [0,06; 5,44], 0,6083	-3,03 [-13,31; 7,25], 0,5635

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.12 Poważne zdarzenie niepożądane

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających poważnych zdarzeń niepożądanych w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z każdym z komparatorów w zakresie niniejszego punktu końcowego.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających poważnych zdarzeń niepożądanych wyniósł 22,4% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 10,8% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,40, 95% CI=(1,49; 3,87)] oraz różnica ryzyka [RD=11,69 p.p., 95% CI=(6,06; 17,32)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych dla skojarzenia niż dla monoterapii (por. Tab. 55).

W Tab. 56 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestanem, anastrozolem oraz z letrozolem. Oszacowane miary efektu, dla porównania z eksemestanem oraz z letrozolem: iloraz szans [OR=0,68, 95% CI=(0,15; 3,00) oraz OR=2,13, 95% CI=(0,50; 9,02) odpowiednio dla porównania z eksemestanem oraz z letrozolem] oraz różnica ryzyka [RD=-1,15 p.p., 95% CI=(-16,58; 14,28) oraz RD=10,11 p.p., 95% CI=(-0,03; 20,25) odpowiednio dla porównania z eksemestanem oraz z letrozolem] nie uzyskały istotności statystycznej. Wyniki oszacowanych miar efektu, dla porównania z anastrozolem, nie uzyskały istotności statystycznej dla miary względnej [OR=2,34, 95% CI=(0,58; 9,43)] oraz wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących anastrozol dla miary bezwzględnej [RD=11,51 p.p., 95% CI=(3,12; 19,90)].

Tab. 55. Poważne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	99/441 (22,4%)	24/223 (10,8%)	2,40 (1,49; 3,87), 0,0003	11,69 (6,06; 17,32), 0,0000	8,56 NNH (5,77; 16,51) NNH
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER II	całkowity okres badania	9/50 (18,0%)	4/46 (8,7%)	2,30 (0,66; 8,08), 0,1918	9,30 (-4,10; 22,71), 0,1737	10,75 NNT (24,38 NNH; 4,40 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
CONFIRM	całkowity okres badania	25/374 (6,7%)	32/361 (8,9%)	0,74 (0,43; 1,27), 0,2708	-2,18 (-6,05; 1,69), 0,2700	45,88 NNT (59,04 NNH; 16,52 NNT)
FINDER II	całkowity okres badania	4/47 (8,5%)	4/46 (8,7%)	0,98 (0,23; 4,16), 0,9746	-0,19 (-11,58; 11,21), 0,9746	540,50 NNT (8,92 NNH; 8,63 NNT)
Zhang 2016	całkowity okres badania	1/110 (0,9%)	0/109 (0,0%)	3,00 (0,12; 74,46), 0,5026	0,91 (-1,58; 3,40), 0,4740	110,00 NNH (29,43 NNH; 63,30 NNT)
Metaanaliza (fixed*)	całkowity okres badania	30/531	36/516	0,79 (0,48; 1,31), 0,3674	-1 (-4; 2), 0,37	73,96 NNT (62,85 NNH; 23,28 NNT)
EXE vs FUL 250 mg LD						
SoFEA	całkowity okres badania	27/247 (10,9%)	17/230 (7,4%)	1,54 (0,81; 2,90), 0,1844	3,54 (-1,62; 8,70), 0,1783	28,25 NNH (11,50 NNH; 61,91 NNT)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Xu 2010	całkowity okres badania	6/113 (5,3%)	5/121 (4,1%)	1,30 (0,39; 4,39), 0,6714	1,18 (-4,27; 6,62), 0,6718	84,93 NNH (15,10 NNH; 23,42 NNT)
LET vs ANA						
Rose 2003	całkowity okres badania	68/356 (19,1%)	63/356 (17,7%)	1,10 (0,75; 1,60), 0,6287	1,40 (-4,29; 7,10), 0,6286	71,20 NNH (14,09 NNH; 23,33 NNT)

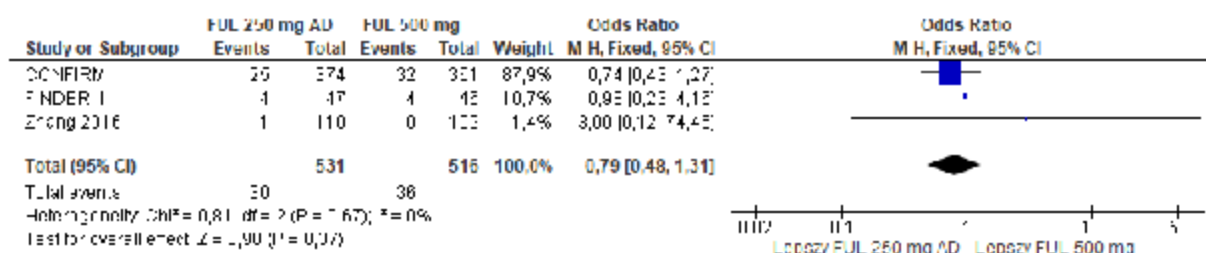
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Badanie	Horizont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
---------	-----------------	-------------------------	------------------------	---------------	---------------	-----------------

* model efektów statych.

ABE – abemacyklib; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; LET – letrozol; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 77. Poważne zdarzenie niepożądane dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 78. Poważne zdarzenie niepożądane dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 56. Poważne zdarzenie niepożądane – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs EXE	0,68 (0,15; 3,00), 0,6056	-1,15 (-16,58; 14,28), 0,8838
ABE + FUL 500 mg vs ANA	2,34 (0,58; 9,43), 0,2325	11,51 (3,12; 19,90), 0,0072
ABE + FUL 500 mg vs LET	2,13 (0,50; 9,02), 0,3059	10,11 (-0,03; 20,25), 0,0507

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LET – letrozol; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.13 Poważne działanie niepożądane³

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających poważnych działań niepożądanych w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg oraz z anastrozolem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z eksemestaniem oraz z letrozolem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających poważnych działań niepożądanych wyniósł 8,8% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 1,3% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane mia-

³ Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] o działaniu niepożądanym mówi się w odniesieniu do każdego zdarzenia niepożądanego, w odniesieniu do którego zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym zdarzeniem.

ry efektu: iloraz szans [OR=7,11, 95% CI=(2,17; 23,29)] oraz różnica ryzyka [RD=7,50 p.p., 95% CI=(4,45; 10,55)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania poważnych działań niepożądanych dla skojarzenia niż dla monoterapii (por. Tab. 57).

W Tab. 58 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z anastrozolem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=50,52, 95% CI=(1,55; 1649,71)] oraz różnica ryzyka [RD=9,15 p.p., 95% CI=(4,75; 13,55)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania poważnych działań niepożądanych u pacjentek stosujących terapię skojarzoną niż u pacjentek stosujących anastrozol.

Tab. 57. Poważne działanie niepożądane.

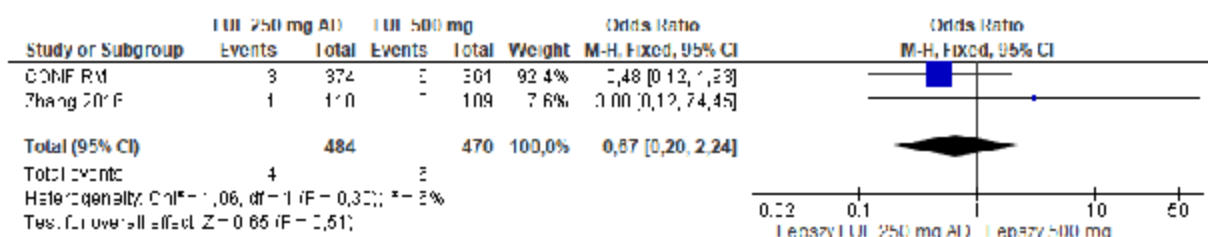
Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2	19,5	39/441 (8,8%)	3/223 (1,3%)	7,11 (2,17; 23,29), 0,0012	7,50 (4,45; 10,55), 0,0000	13,34 NNH (9,48; 22,49) NNH
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
CONFIRM	całkowity okres badania	3/374 (0,8%)	6/361 (1,7%)	0,48 (0,12; 1,93), 0,2998	-0,86 (-2,46; 0,74), 0,2918	116,29 NNT (135,31 NNH; 40,67 NNT)
Zhang 2016	całkowity okres badania	1/110 (0,9%)	0/109 (0,0%)	3,00 (0,12; 74,46), 0,5026	0,91 (-1,58; 3,40), 0,4740	110,00 NNH (29,43 NNH; 63,30 NNT)
Metaanaliza (fixed*)	całkowity okres badania	4/484	6/470	0,67 (0,20; 2,24), 0,5141	-0 (-2; 1), 0,51	221,79 NNT (110,33 NNH; 55,31 NNT)
EXE vs FUL 250 mg LD						
EFFECT	całkowity okres badania	2/340 (0,6%)	4/351 (1,1%)	0,51 (0,09; 2,82), 0,4431	-0,55 (-1,93; 0,82), 0,4323	181,37 NNT (121,24 NNH; 51,88 NNT)
SoFEA	całkowity okres badania	2/247 (0,8%)	3/230 (1,3%)	0,62 (0,10; 3,73), 0,5995	-0,49 (-2,34; 1,35), 0,5990	202,17 NNT (74,12 NNH; 42,76 NNT)
Metaanaliza (fixed*)	całkowity okres badania	4/587	7/581	0,56 (0,16; 1,92), 0,3565	-1 (-2; 1), 0,35	189,32 NNT (172,21 NNH; 61,08 NNT)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Xu 2010	całkowity okres badania	0/113 (0,0%)	2/121 (1,7%)	0,21 (0,01; 4,43), 0,3163	-1,65 (-4,44; 1,14), 0,2458	60,50 NNT (87,84 NNH; 22,50 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

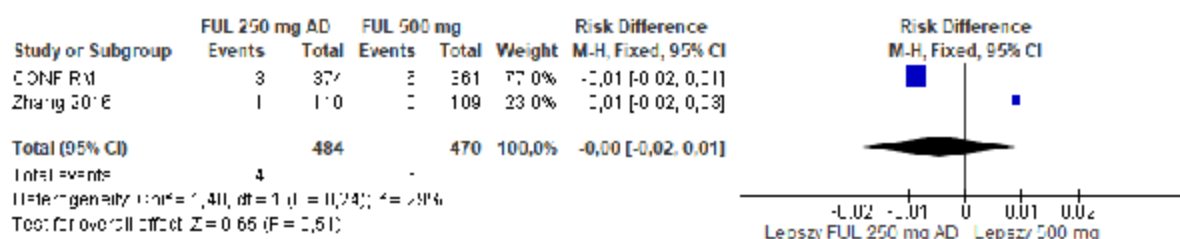
* model efektów statycznych.

ABE – abemacyklid; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

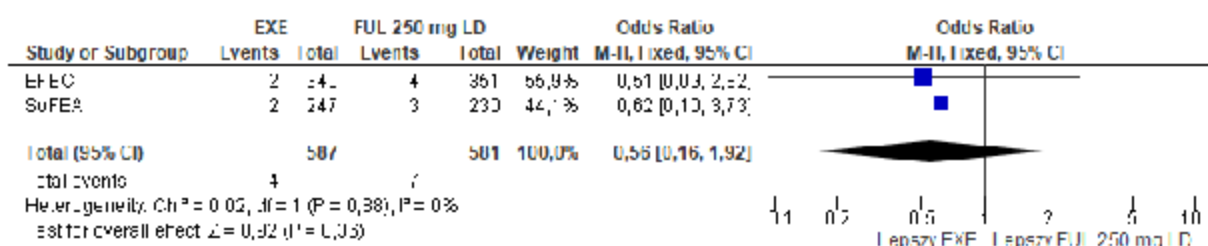
Rys. 79. Poważne działanie niepożądane dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.



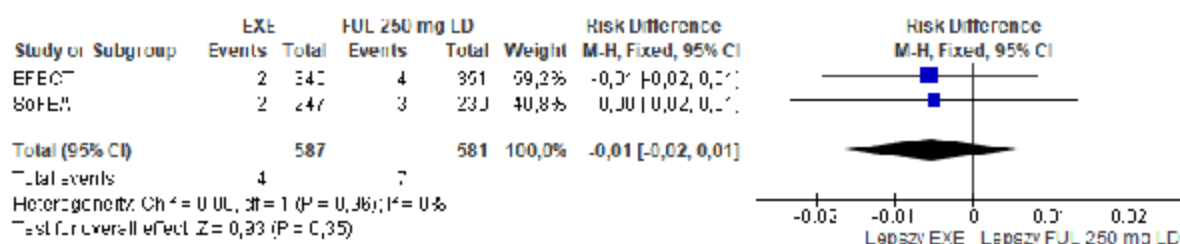
Rys. 80. Poważne działanie niepożądane dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 81. Poważne działanie niepożądane dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 82. Poważne działanie niepożądane dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 58. Poważne działanie niepożądane – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs ANA	50,52 (1,55; 1649,71), 0,0274	9,15 (4,75; 13,55), <0,0001

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.14 Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych

Dane odnośnie do odsetka osób, u których nastąpił zgon z powodu zdarzeń niepożądanych w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestrantem w dawce 500 mg oraz z anastrozolem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z eksemestanem oraz z letrozolem.

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek, u których nastąpił zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 2,0% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg i 0,9% w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,30, 95% CI=(0,49; 10,75)] oraz różnica ryzyka [RD=1,14 p.p., 95% CI=(-0,67; 2,95)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 59).

W Tab. 60 przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z anastrozolem. Oszacowana miara efektu, różnica ryzyka [RD=-1,57 p.p., 95% CI=(-7,49; 4,35)], nie uzyskała istotności statystycznej. Oszacowanie miary względnej nie było możliwe ze względu na brak wystąpienia niniejszego punktu końcowego w badaniu pomostowym (FINDER II).

Tab. 59. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
MONARCH-2*	19,5	9/441 (2,0%)	2/223 (0,9%)	2,30 (0,49; 10,75), 0,2888	1,14 (-0,67; 2,95), 0,2152	87,42 NNH (33,86 NNH; 150,36 NNT)
FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg						
FINDER I	całkowity okres badania	0/51 (0,0%)	0/46 (0,0%)	brak OR	0,00 (-3,95; 3,95), 1,0000	N.A. NNH (25,29 NNH; 25,29 NNT)
FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg						
FINDER II	całkowity okres badania	0/45 (0,0%)	0/46 (0,0%)	brak OR	0,00 (-4,19; 4,19), 1,0000	N.A. NNH (23,85 NNH; 23,85 NNT)
ANA vs FUL 250 mg AD						
Xu 2010	całkowity okres badania	4/113 (3,5%)	1/121 (0,8%)	4,40 (0,48; 40,01), 0,1879	2,71 (-1,06; 6,48), 0,1583	36,85 NNH (15,42 NNH; 94,67 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zgon z powodu zdarzeń niepożądanych, który nastąpił w czasie terapii lub w okresie 30 dni po jej zakończeniu.

ABE – abemacyklib; AD – dawka niska; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; LD – dawka nasycająca; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 60. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs ANA	brak OR	-1,57 (-7,49; 4,35), 0,603

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.15 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Poniżej zestawiono wyniki dla pozostałych punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa terapii raportowanych w badaniu MONARCH-2, a dla których nie było wystarczających danych do przeprowadzenia porównań pośrednich względem eksemestanu, anastrozolu lub letrozolu (niniejsze punkty końcowe nie były raportowane w badaniach uwzględnionych w porównaniach pośrednich). Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania większości raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg niż w grupie stosującej fulwestrant w dawce 500 mg. U pacjentek stosujących skojarzenie abemacyklibu z fulwestrantem w dawce 500 mg wystąpiło mniej zdarzeń niż u pacjentek stosujących fulwestrant w dawce 500 mg jedynie w zakresie duszności oraz zgonu z dowolnej przyczyny, jednak wyniki te nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 61).

Tab. 61. Pozostałe zdarzenia niepożądane – ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg (MONARCH-2).

Punkt końcowy	Horyzont, mies.	ABE + FUL 500 mg, n/N (%)	FUL 500 mg, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
biegunka	19,5	381/441 (86,4%)	55/223 (24,7%)	19,40 (12,89; 29,18), 0,0000	61,73 (55,23; 68,23), 0,0000	1,62 NNH (1,47; 1,81) NNH
neutropenia	19,5	203/441 (46,0%)	9/223 (4,0%)	20,28 (10,14; 40,54), 0,0000	42,00 (36,67; 47,32), 0,0000	2,38 NNH (2,11; 2,73) NNH
ból brzucha	19,5	156/441 (35,4%)	35/223 (15,7%)	2,94 (1,95; 4,43), 0,0000	19,68 (13,14; 26,21), 0,0000	5,08 NNH (3,81; 7,61) NNH
anemia	19,5	128/441 (29,0%)	8/223 (3,6%)	10,99 (5,27; 22,92), 0,0000	25,44 (20,55; 30,33), 0,0000	3,93 NNH (3,30; 4,87) NNH
leukopenia	19,5	125/441 (28,3%)	4/223 (1,8%)	21,66 (7,89; 59,48), 0,0000	26,55 (22,00; 31,10), 0,0000	3,77 NNH (3,22; 4,55) NNH
zmniejszony apetyt	19,5	117/441 (26,5%)	27/223 (12,1%)	2,62 (1,66; 4,13), 0,0000	14,42 (8,48; 20,37), 0,0000	6,93 NNH (4,91; 11,79) NNH
wymioty	19,5	114/441 (25,9%)	23/223 (10,3%)	3,03 (1,87; 4,91), 0,0000	15,54 (9,82; 21,25), 0,0000	6,44 NNH (4,71; 10,18) NNH
zaburzenia smakowe	19,5	79/441 (17,9%)	6/223 (2,7%)	7,89 (3,38; 18,41), 0,0000	15,22 (11,06; 19,38), 0,0000	6,57 NNH (5,16; 9,04) NNH
tysienie	19,5	69/441 (15,6%)	4/223 (1,8%)	10,16 (3,66; 28,21), 0,0000	13,85 (10,04; 17,66), 0,0000	7,22 NNH (5,66; 9,96) NNH
małopłytkowość	19,5	69/441 (15,6%)	6/223 (2,7%)	6,71 (2,86; 15,71), 0,0000	12,96 (8,95; 16,96), 0,0000	7,72 NNH (5,90; 11,17) NNH
zapalenie jamy ustnej	19,5	67/441 (15,2%)	23/223 (10,3%)	1,56 (0,94; 2,58), 0,0846	4,88 (-0,33; 10,09), 0,0665	20,50 NNH (9,91 NNH; 300,67 NNT)
zwiększenie ALT	19,5	59/441 (13,4%)	12/223 (5,4%)	2,72 (1,43; 5,17), 0,0023	8,00 (3,65; 12,34), 0,0003	12,50 NNH (8,10; 27,37) NNH
zawroty głowy	19,5	55/441 (12,5%)	13/223 (5,8%)	2,30 (1,23; 4,31), 0,0092	6,64 (2,29; 11,00), 0,0028	15,06 NNH (9,09; 43,73) NNH

Punkt końcowy	Horizont, mies.	ABE + FUL 500 mg, n/N (%)	FUL 500 mg, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
zwiększenie AST	19,5	54/441 (12,2%)	15/223 (6,7%)	1,93 (1,07; 3,51), 0,0301	5,52 (1,03; 10,01), 0,0160	18,12 NNH (9,99; 97,33) NNH
zwiększenie poziomu kreatyniny we krwi*	19,5	52/441 (11,8%)	1/223 (0,4%)	29,68 (4,07; 216,15), 0,0008	11,34 (8,21; 14,48), 0,0000	8,82 NNH (6,91; 12,18) NNH
obrzęk obwodowy	19,5	51/441 (11,6%)	15/223 (6,7%)	1,81 (1,00; 3,30), 0,0518	4,84 (0,40; 9,28), 0,0327	20,67 NNH (10,78; 251,41) NNH
wysypka	19,5	49/441 (11,1%)	10/223 (4,5%)	2,66 (1,32; 5,36), 0,0061	6,63 (2,63; 10,62), 0,0012	15,09 NNH (9,41; 38,04) NNH
zakażenie górnych dróg oddechowych	19,5	49/441 (11,1%)	17/223 (7,6%)	1,51 (0,85; 2,70), 0,1583	3,49 (-1,07; 8,04), 0,1333	28,67 NNH (12,44 NNH; 93,83 NNT)
duszność	19,5	48/441 (10,9%)	25/223 (11,2%)	0,97 (0,58; 1,62), 0,8990	-0,33 (-5,39; 4,73), 0,8994	306,36 NNT (21,13 NNH; 18,57 NNT)
ostabienie mięśniowe	19,5	47/441 (10,7%)	13/223 (5,8%)	1,93 (1,02; 3,64), 0,0434	4,83 (0,61; 9,04), 0,0247	20,71 NNH (11,06; 162,67) NNH
zmniejszenie masy ciała	19,5	46/441 (10,4%)	5/223 (2,2%)	5,08 (1,99; 12,97), 0,0007	8,19 (4,74; 11,64), 0,0000	12,21 NNH (8,59; 21,11) NNH
przerwanie leczenia w przypadku AE	19,5	70/441 (15,9%)	7/223 (3,1%)	5,82 (2,63; 12,89), 0,0000	12,73 (8,63; 16,84), 0,0000	7,85 NNH (5,94; 11,59) NNH
obniżenie dawki leku z powodu AE	19,5	189/441 (42,9%)	3/223 (1,3%)	55,00 (17,33; 174,54), 0,0000	41,51 (36,65; 46,37), 0,0000	2,41 NNH (2,16; 2,73) NNH
przerwanie leczenia z powodu AE	19,5	229/441 (51,9%)	26/223 (11,7%)	8,18 (5,22; 12,83), 0,0000	40,27 (33,98; 46,55), 0,0000	2,48 NNH (2,15; 2,94) NNH
zgon	19,5	85/446 (19,1%)	48/223 (21,5%)	0,86 (0,58; 1,28), 0,4514	-2,47 (-8,98; 4,04), 0,4578	40,55 NNT (24,73 NNH; 11,14 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

* zwiększenie poziomu kreatyniny we krwi o 52 jednostki.

ABE – abemacyklid; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodat-

Punkt końcowy	Horyzont, mies.	ABE + FUL 500 mg, n/N (%)	FUL 500 mg, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
---------------	-----------------	---------------------------	---------------------	---------------	---------------	-----------------

kowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z większością komparatorów – porównanie bezpośrednio było możliwe jedynie z fulwestrantem w dawce 500 mg (badanie MONARCH-2). Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach *ClinicalTrials.gov* oraz *ClinicalTrialsRegister.eu* nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym skojarzenie abemacyklibu z fulwestrantem w dawce 500 mg porównywano by z eksemestanem, anastrozolem lub letrozolem). Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich. Należy zauważyć, że wnioskowanie to wiąże się z dużą niepewnością.

Kolejnym problemem jest mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg – zidentyfikowano jedno randomizowane kontrolowane badanie, które objęło populację 669 pacjentek. Należy mieć na uwadze, że badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji obejmowało stosunkowo liczną populację pacjentek (szczególnie, że dotyczyło pacjentek w zaawansowanym stadium nowotworu) a dodatkowo charakteryzowało się wysoką jakością. W badaniach, które uwzględnione zostały w porównaniach pośrednich, włączono zróżnicowaną liczbę pacjentek – od 140 do 740 pacjentek – jednak większość z nich obejmowała ponad 400 osób.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak oceny skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego. Wynika to z faktu niedojrzałych danych w zakresie niniejszego punktu końcowego (dane na temat przeżycia całkowitego są ciągle gromadzone). Ponadto w niniejszej analizie przeprowadzono porównanie skojarzenia abemacyklibu z fulwestrantem w dawce 500 mg z każdym z komparatorów w zakresie przeżycia wolnego od progresji, który jest drugim najczęściej wykorzystywanym punktem końcowym w ocenie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych.

Dość dużym ograniczeniem jest ograniczona możliwość porównania pośredniego występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W publikacjach raportowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, które to były odmienne dla dotychczas stosowanych hormonoterapii i wnioskowanego skojarzenia abemacyklibu z fulwestrantem w dawce 500 mg. Porównania pośrednie nie były również możliwe do przeprowadzenia w zakresie oceny jakości życia.

Kolejnym ograniczeniem niniejszej analizy jest włączenie do niej jednego badania, w którym udział pacjentek z potwierdzonym guzem homonozależnym był niższy niż 50% – badanie Rose 2003, w którym włączono chore z pozytywnym statusem hormonalnym (ER+ i/lub PgR+) oraz chore na raka o nieznanym statusie receptorów hormonalnych (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia pacjentek w niniejszym badaniu osoby o ujemnym statusie HR nie były do niego kwalifikowane). Jednak w badaniu tym przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z pozytywnym statusem receptorów hormonalnych, co uczyniło go istotnym do włączenia w niniejszym przeglądzie systematycznym. Dodatkowo założono, że w badaniu Rose 2003 faktyczna liczba pacjentek z HR+ najprawdopodobniej wynosi po-

nad 50% analizowanej populacji (zważywszy, że 52% populacji posiadało nieznaną status HR). Do przeglądu włączono również dwa badania, w których odsetek pacjentek z pozytywnym statusem HR nie był uwzględniony w charakterystyce początkowej pacjentek (Xu 2010 oraz Zhang 2016), jednak kryteria włączenia do tych badań wymagały, aby pacjentki posiadały ekspresję receptorów estrogenowych.

Jako dodatkowe ograniczenia można wymienić:

- sponsorowanie badań, zarówno w przypadku rozważanej interwencji, jak i komparatorów (bezpośrednich i pomocniczych), przez ich producentów – obniża to wiarygodność danych, przy czym w sytuacji, kiedy dotyczy to wszystkich analizowanych produktów, nie powinno mieć dużego wpływu na wyniki analizy porównawczej,
- dwa na 12 badań uwzględnionych w porównaniach pośrednich zostały przeprowadzone w sposób niezaślepiony, a w kolejnych dwóch zaślepienie nie dotyczyło interwencji włączonej do porównań pośrednich,
- w części badań niedokładny opis lub brak opisu randomizacji,
- w publikacjach czterech badań nie podano przyczyn utraty pacjentek z obserwacji, a w jednym przyczyny te były podane w dość ogólny sposób,
- w większości badań nie podano precyzyjnie horyzontu badania oraz przeciętnego okresu obserwacji (mediany/średniej).

Dodatkowo nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej skojarzenia abemacyklibu z fulwestranem w dawce 500 mg.

11 Dyskusja

11.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem pracy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Verzenio[®] (substancja czynna abemacyklib) stosowanego w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA, w tym zrzeszonych w INAHTA. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia abemacyklibu z fulwestranem w dawce 500 mg oceniono na tle fulwestrantu w dawce 500 mg oraz, gdy to było możliwe, przeprowadzono porównania pośrednie (ze względu na brak bezpośrednich dowodów klinicznych) z eksemestanem, anastrozolem oraz letrozolem. Ryzyko błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane. Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR. Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Porównania pośrednie przeprowadzono metodą Buchera.

Do dnia 14.12.2018 r. (w przypadku badań związanych z przedmiotową interwencją) i do dnia 17.12.2018 r. (w przypadku badań związanych z komparatorami) w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono łącznie do analizy 39 publikacji, dotyczących 13 badań:

- 11 badań (37 publikacji) włączonych do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa:
 - 1 badanie RCT – MONARCH-2 (6 publikacji) dla abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg,
 - 4 badania RCT dla porównania różnych schematów dawkowania fulwestrantu,
 - 2 badania RCT dla porównania fulwestrant w dawce nasyczonej 250 mg vs eksemestan,
 - 3 badania RCT dla porównania fulwestrant w dawce niskiej 250 mg vs anastrozol,
 - 1 badanie RCT dla porównania anastrozol vs letrozol;
- 2 badań (2 publikacje) włączonych do analizy skuteczności eksperymentalnej wyłącznie w zakresie PFS dla przeprowadzenia porównania pośredniego względem letrozolu.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano łącznie cztery przeglądy systematyczne (w czterech publikacjach), natomiast nie zidentyfikowano żadnych raportów HTA dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

Większość włączonych badań RCT oceniono na nieznanie ryzyko, pięć badań (Buzdar 1997, Rose 2003, SoFEA, Trial 0020, Xu 2010) – na wysokie, zaś tylko dwa badania (MONARCH-2, CONFIRM) na niskie ryzyko błędu systematycznego wg skali Cochrane.

Włączone badania RCT, na podstawie których przeprowadzono analizę skuteczności eksperymentalnej oraz bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji zbliżonej do wnioskowanej – we wszystkich badaniach populację stanowiły kobiety z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi o medianie wieku w zakresie 50-70 lat. We wszystkich badaniach włączono pacjentki w progresji lub wznowie raka piersi, po wcześniejszej hormonoterapii (stosowanej jako leczenie adjuwantowe lub jako pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej). W przeważającej części badań ponad 90% stanowiły pacjentki z guzem hormonozależnym (ER+ i/lub PgR+), w badaniach Trial 0020 i Trial 0021 odsetek pacjentek z dodatnim statusem receptorów hormonalnych wynosił ponad 70%. Jedynie w badaniu Rose 2003 niepełna 50% pacjentek posiadało ekspresję receptorów hormonalnych. Status receptora HER2 uwzględniono w charakterystyce początkowej pacjentek jedynie w trzech badaniach (SoFEA, FINDER I i FINDER II), w których to ponad 50% pacjentek charakteryzowało się brakiem nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2-go. W pozostałych badaniach status receptora HER2 pacjentek był nieznan.

Przeprowadzono porównanie bezpośrednie z fulwestranem w dawce 500 mg oraz porównania pośrednie:

- abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg – fulwestrant w dawce 500 mg – fulwestrant w dawce nasyconej 250 mg – eksemestan,
- abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg – fulwestrant w dawce 500 mg – fulwestrant w dawce niskiej 250 mg – anastrozol – letrozol,
- abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg – fulwestrant w dawce 500 mg – fulwestrant w dawce niskiej 250 mg – anastrozol – octan megestrolu – letrozol (jedynie w zakresie PFS).

Jakość przeprowadzonych porównań również się różniła – w przypadku porównania z fulwestranem w dawce 500 mg była wysoka (porównanie bezpośrednie), natomiast w przypadku pozostałych porównań – umiarkowana (porównania pośrednie).

11.2 Wyniki

11.2.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestranem w dawce 500 mg (badanie MONARCH-2) oraz na porównaniach pośrednich wnioskowanego skojarzenia z eksemestaniem, anastrozolem oraz z letrozolem.

W analizie skuteczności porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestranem w dawce 500 mg uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu MONARCH-2 – przeżycie wolne od progresji oraz
- drugorzędowych punktów końcowych w badaniu MONARCH-2:
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie,
 - częstość uzyskiwania korzyści klinicznych,
 - odpowiedź częściowa na leczenie,
 - postępująca postać choroby,

a także istotnie statystycznie lepszy wynik dla wnioskowanej interwencji dla miary bezwzględnej w zakresie odpowiedzi całkowitej na leczenie.

W analizie skuteczności porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z eksemestanem uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji
- odpowiedzi częściowej na leczenie,

a także istotnie statystycznie lepszy wynik dla wnioskowanej interwencji dla miary bezwzględnej w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie.

W analizie skuteczności porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z anastrozolem uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji,
- odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie,
- częstości uzyskiwania korzyści klinicznych,
- odpowiedzi całkowitej na leczenie,
- odpowiedzi częściowej na leczenie,
- postępującej postaci choroby.

W analizie skuteczności porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z letrozolem uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji:

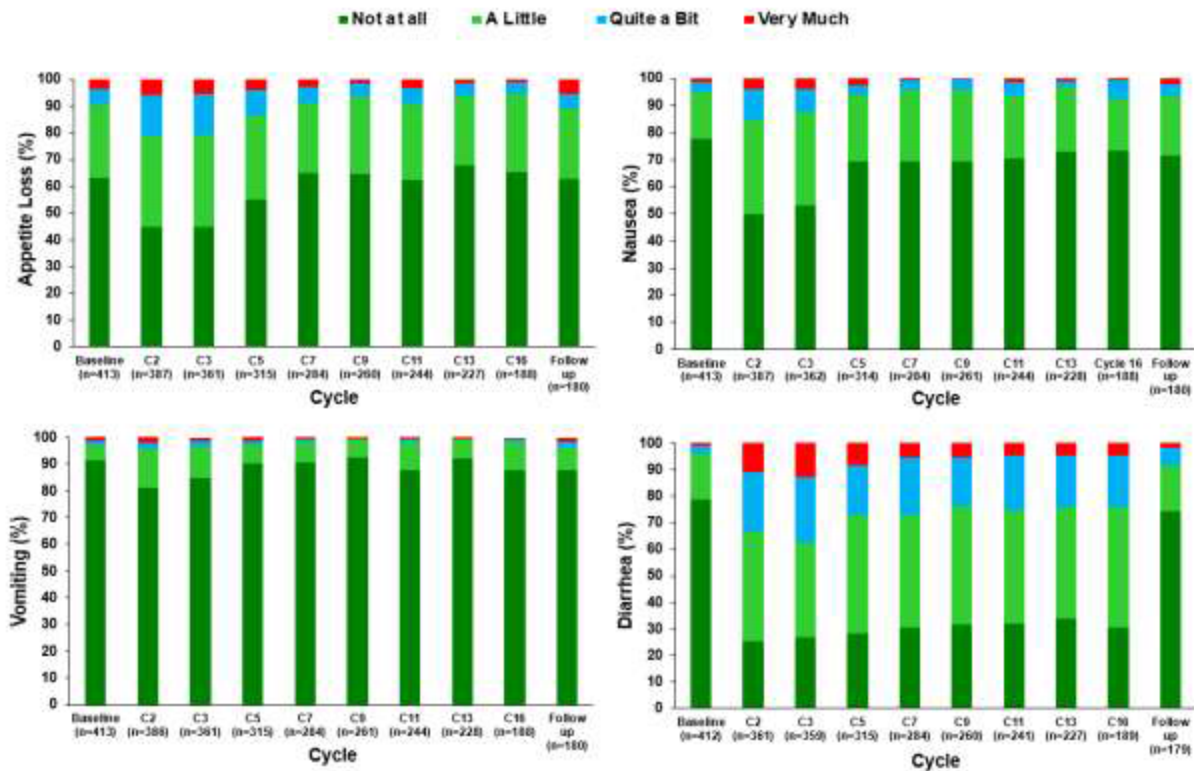
- zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu w zakresie:
 - przeżycia wolnego od progresji,
 - częstości uzyskiwania korzyści klinicznych,
 - postępującej postaci choroby oraz
- tylko dla bezwzględnej miary efektu w zakresie:

- o odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie,
- o odpowiedzi częściowej na leczenie.

Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować o wysokiej skuteczności skojarzenia abemacyklibu z fulwestranem w dawce 500 mg, lepszej od skuteczności komparatorów.

W skalach objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wystąpiły istotne statystyczne różnice w związku ze zwiększeniem natężenia objawów w zakresie występowania nudności i wymiotów, utraty apetytu oraz biegunki w grupie przyjmującej terapię skojarzoną. Jednak należy podkreślić, że w domenach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia co pozwala wnioskować, że zwiększona częstość występowania wspomnianych wcześniej zdarzeń niepożądanych nie przekłada się na pogorszenie funkcjonowania pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem (por. Tab. 30). Analiza poszczególnych cykli leczenia wykazała, że wyższe średnie oceny objawów były przejściowe dla utraty apetytu oraz nudności i wymiotów, które wzrosły w pierwszych kilku cyklach, a następnie stopniowo powróciły do poziomu bliskiego wartości początkowej po 7. cyklu. Na początku stosowania terapii skojarzonej częstość występowania biegunek była wysoka, jednak po trzecim cyklu leczenia natężenie biegunek malało. Niemniej wzrost częstości występowania biegunek w początkowych cyklach stosowania leczenia nie wpłynął na pogorszenie jakości życia pacjentek w obrębie domen funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Średnie wskaźniki jakości życia dla natężenia objawów biegunki powróciły do poziomu zbliżonego do wartości wyjściowych po zakończeniu leczenia (por. Rys. 83) [Kaufman 2018].

Rys. 83. Abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg – skala objawów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w poszczególnych cyklach leczenia [Kaufman 2018].



Najważniejsze wyniki niniejszej analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 62).

Tab. 62. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
Przeżycie wolne od progresji	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	HR=0,553, 95% CI=(0,449; 0,681), p<0,001* HR=0,46, 95% CI=(0,363; 0,584), p<0,001 ¹
	ABE + FUL 500 mg vs EXE	HR=0,42, 95% CI=(0,32; 0,56), p<0,001* HR=0,35, 95% CI=(0,26; 0,47), p<0,001 ¹
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	HR=0,44, 95% CI=(0,33; 0,59), p<0,001* HR=0,37, 95% CI=(0,27; 0,50), p<0,001 ¹
	ABE + FUL 500 mg vs LET	HR=0,39, 95% CI=(0,22; 0,71), p=0,002* HR=0,33, 95% CI=(0,20; 0,57), p<0,001 ¹
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=2,82, 95% CI=(1,88; 4,24), p=0,0000 RD=19,06 p.p., 95% CI=(12,50; 25,61), p=0,0000
	ABE + FUL 500 mg vs EXE	OR=4,79, 95% CI=(0,85; 26,95), p=0,0756 RD=22,06 p.p., 95% CI=(4,06; 40,06), p=0,0163
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=3,30, 95% CI=(1,73; 6,29), p=0,0003 RD=21,06 p.p., 95% CI=(12,37; 29,75), p<0,001
	ABE + FUL 500 mg vs LET	OR=1,96, 95% CI=(0,91; 4,22), p=0,0839 RD=14,28 p.p., 95% CI=(4,09; 24,47), p=0,006
Częstość uzyskiwania	ABE + FUL 500 mg	OR=2,04, 95% CI=(1,45; 2,85), p=0,0000

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
korzyści klinicznej	vs FUL 500 mg	RD=16,14 p.p., 95% CI=(8,42; 23,87), p=0,0000
	ABE + FUL 500 mg vs EXE	OR=2,00, 95% CI=(0,99; 4,06), p=0,055 RD=15,14 p.p., 95% CI=(-1,77; 32,05), p=0,0793
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=2,90, 95% CI=(1,79; 4,68), p<0,001 RD=23,14 p.p., 95% CI=(10,07; 36,21), p=0,0005
	ABE + FUL 500 mg vs LET	OR=2,34, 95% CI=(1,30; 4,22), p=0,0047 RD=19,14 p.p., 95% CI=(4,61; 33,67), p=0,0098
Odpowiedź całkowita	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=7,19, 95% CI=(0,94; 55,07), p=0,0574 RD=2,69 p.p., 95% CI=(0,85; 4,53), p=0,0042
	ABE + FUL 500 mg vs EXE	brak OR RD=1,89 p.p., 95% CI=(-1,89; 5,67), p=0,3267
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=15,96, 95% CI=(1,39; 183,45), p=0,0262 RD=4,69 p.p., 95% CI=(1,80; 7,58), p=0,0015
	ABE + FUL 500 mg vs LET	OR=8,36, 95% CI=(0,66; 105,64), p=0,101 RD=1,59 p.p., 95% CI=(-2,76; 5,94), p=0,4736
Odpowiedź częściowa	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=2,54, 95% CI=(1,68; 3,83), p=0,0000 RD=16,37 p.p., 95% CI=(9,92; 22,81), p=0,0000
	ABE + FUL 500 mg vs EXE	OR=7,85, 95% CI=(1,20; 51,20), p=0,0313 RD=21,49 p.p., 95% CI=(3,36; 39,62), p=0,0201
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=2,55, 95% CI=(1,30; 4,99), p=0,0063 RD=16,37 p.p., 95% CI=(7,77; 24,97), p=0,0002
	ABE + FUL 500 mg vs LET	OR=1,72, 95% CI=(0,75; 3,95), p=0,1991 RD=12,69 p.p., 95% CI=(2,99; 22,39), p=0,0104
Stabilna postać choroby	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=0,62, 95% CI=(0,45; 0,86), p=0,0039 RD=-11,88 p.p., 95% CI=(-19,82; -3,95), p=0,0033
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=0,87, 95% CI=(0,40; 1,90), p=0,7303 RD=-3,88 p.p., 95% CI=(-19,47; 11,71), p=0,6257
Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=0,88, 95% CI=(0,64; 1,23), p=0,4641 RD=-2,91 p.p., 95% CI=(-10,75; 4,92), p=0,4659
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=1,20, 95% CI=(0,65; 2,20), p=0,5653 RD=4,09 p.p., 95% CI=(-8,50; 16,68), p=0,5244
	ABE + FUL 500 mg vs LET	OR=1,67, 95% CI=(0,75; 3,70), p=0,2089 RD=6,87 p.p., 95% CI=(-6,42; 20,16), p=0,3109
Postępująca postać choroby	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=0,39, 95% CI=(0,25; 0,62), p=0,0001 RD=-11,21 p.p., 95% CI=(-17,11; -5,31), p=0,0002
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=0,27, 95% CI=(0,15; 0,48), p<0,001 RD=-20,21 p.p., 95% CI=(-30,89; -9,53), p=0,0002
	ABE + FUL 500 mg vs LET	OR=0,33, 95% CI=(0,17; 0,64), p=0,001 RD=-15,05 p.p., 95% CI=(-27,93; -2,17), p=0,022
Odp. na leczenie nie-możliwa do oceny	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=2,09, 95% CI=(0,99; 4,42), p=0,0540 RD=4,04, 95% CI=(0,42; 7,65), p=0,0286
Odsetek kontroli choroby (DCR)	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=1,56, 95% CI=(1,05; 2,31), p=0,0277 RD=7,17, 95% CI=(0,56; 13,79), p=0,0336

* wynik dla porównania ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg z badania MONARCH-2 oceniony przez badaczy,

† wynik dla porównania ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg z badania MONARCH- z niezależnej weryfikacji centralnej.

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwe-

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
---------------	------------	-------

strant; HR – iloraz ryzyka; LET – letrozol; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

11.2.2 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim skojarzenia abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg z fulwestranem w dawce 500 mg (badanie MONARCH-2) oraz na porównaniach pośrednich wnioskowanego skojarzenia z eksemestanem, anastrozolem oraz z letrozolem.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała w większości przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią skojarzoną abemacyklibu i fulwestrantu w dawce 500 mg a fulwestranem w dawce 500 mg, eksemestanem, anastrozolem oraz letrozolem, z kilkoma wyjątkami:

- analiza wyników dla dowolnego zdarzenia niepożądanego, nudności, zmęczenia, świądu, gorączki, poważnego zdarzenia niepożądanego i poważnego działania niepożądanego wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg niż u pacjentek stosujących fulwestrant w dawce 500 mg, w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej,
- analiza wyników dla gorączki i poważnego działania niepożądanego wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg niż u pacjentek stosujących anastrozol, w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej,
- analiza wyników dla dowolnego zdarzenia niepożądanego wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg niż u pacjentek stosujących anastrozol lub letrozol, w zakresie miary względnej,
- analiza wyników dla nudności wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg niż u pacjentek stosujących anastrozol lub letrozol, w zakresie miary bezwzględnej,
- analiza wyników dla poważnego zdarzenia niepożądanego wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg niż u pacjentek stosujących anastrozol, w zakresie miary bezwzględnej,
- analiza wyników dla bólu stawów wykazała istotnie statystycznie niższą częstość zdarzeń u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg niż u pacjentek stosujących eksemestan, w zakresie miary bezwzględnej.

Wiele punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa analizowanych w badaniu MONARCH-2 nie było analizowanych w pozostałych badaniach włączonych do niniejszej analizy, co uniemożliwiło przeprowadzenie dla nich porównań pośrednich.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym występującym u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg były biegunki (por. Tab. 61), jednak według dostępnych danych nie wpływają one na pogorszenie jakości życia pacjentek [Kaufman 2018]. Ponadto w większości przypadków biegunka była skutecznie leczona przez zastosowanie leków przeciwbiegunkowych [Sledge 2017].

Na podstawie wszystkich wyników można wnioskować, że skojarzenie abemacyklibu z fulwestranem nie generuje zwiększonego ryzyka zwłaszcza w porównaniu do eksemestanu, anastrozolu oraz letrozolu.

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy bezpieczeństwa przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 63).

Tab. 63. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
dowolne zdarzenie niepożądane	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=8,74, 95% CI=(3,52; 21,73), p=0,0000 RD=9,40 p.p., 95% CI=(5,19; 13,61), p=0,0000
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=10,15, 95% CI=(3,21; 32,13), p=0,0001 RD=12,79 p.p., 95% CI=(-4,02; 29,60), p=0,1359
	ABE + FUL 500 mg vs LET	OR=7,87, 95% CI=(2,35; 26,32), p=0,0008 RD=8,58 p.p., 95% CI=(-9,26; 26,42), p=0,3458
nudności	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=2,77, 95% CI=(1,93; 3,99), p=0,0000 RD=22,25 p.p., 95% CI=(15,05; 29,46), p=0,0000
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=1,85, 95% CI=(0,75; 4,59), p=0,1844 RD=19,25 p.p., 95% CI=(8,62; 29,88), p=0,0004
	ABE + FUL 500 mg vs LET	OR=2,68, 95% CI=(0,95; 7,56), p=0,0622 RD=22,34 p.p., 95% CI=(10,88; 33,80), p=0,0001
zmęczenie	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=1,80, 95% CI=(1,27; 2,57), p=0,0010 RD=13,00 p.p., 95% CI=(5,60; 20,40), p=0,0006
	ABE + FUL 500 mg vs EXE	OR=1,57, 95% CI=(0,35; 7,03), p=0,5584 RD=13,51 p.p., 95% CI=(-2,74; 29,76), p=0,1032
ból głowy	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=1,41, 95% CI=(0,91; 2,17), p=0,1233 RD=4,93 p.p., 95% CI=(-1,09; 10,96), p=0,1084
	ABE + FUL 500 mg vs EXE	OR=1,04, 95% CI=(0,26; 4,25), p=0,9527 RD=4,71 p.p., 95% CI=(-11,46; 20,88), p=0,5681
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=1,65, 95% CI=(0,32; 8,56), p=0,5517 RD=4,96 p.p., 95% CI=(-8,48; 18,40), p=0,4696
zaparcia	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=1,01, 95% CI=(0,63; 1,62), p=0,9568 RD=0,15 p.p., 95% CI=(-5,35; 5,66), p=0,9567
	ABE + FUL 500 mg vs EXE	OR=0,84, 95% CI=(0,21; 3,33), p=0,8026 RD=-1,41 p.p., 95% CI=(-17,52; 14,70), p=0,8638
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=1,50, 95% CI=(0,33; 6,91), p=0,6029 RD=4,13 p.p., 95% CI=(-10,03; 18,29), p=0,5677
kaszel	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=1,22, 95% CI=(0,74; 2,01), p=0,4279 RD=2,17 p.p., 95% CI=(-3,05; 7,39), p=0,4156
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=0,62, 95% CI=(0,07; 5,84), p=0,6753 RD=0,03 p.p., 95% CI=(-8,52; 8,58), p=0,9945

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
świąd	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=2,40, 95% CI=(1,28; 4,48), p=0,0061 RD=7,10 p.p., 95% CI=(2,71; 11,48), p=0,0015
	ABE + FUL 500 mg vs EXE	OR=1,94, 95% CI=(0,22; 17,08), p=0,552 RD=8,79 p.p., 95% CI=(-2,75; 20,33), p=0,1353
ból stawów	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=0,78, 95% CI=(0,49; 1,25), p=0,3063 RD=-2,79 p.p., 95% CI=(-8,27; 2,70), p=0,3196
	ABE + FUL 500 mg vs EXE	OR=0,19, 95% CI=(0,03; 1,07), p=0,0601 RD=-16,12 p.p., 95% CI=(-31,40; -0,84), p=0,0387
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=3,62, 95% CI=(0,17; 75,59), p=0,4068 RD=0,36 p.p., 95% CI=(-10,44; 11,16), p=0,9479
gorączka	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=1,97, 95% CI=(1,05; 3,72), p=0,0360 RD=5,05 p.p., 95% CI=(0,82; 9,29), p=0,0192
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=6,65, 95% CI=(1,10; 40,35), p=0,0394 RD=11,53 p.p., 95% CI=(2,86; 20,20), p=0,0092
uderzenia gorąca	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=1,06, 95% CI=(0,62; 1,82), p=0,8205 RD=0,57 p.p., 95% CI=(-4,28; 5,41), p=0,8190
	ABE + FUL 500 mg vs EXE	OR=0,66, 95% CI=(0,19; 2,22), p=0,4989 RD=-6,78 p.p., 95% CI=(-23,48; 9,92), p=0,4261
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=1,27, 95% CI=(0,54; 2,96), p=0,5850 RD=1,57 p.p., 95% CI=(-6,55; 9,69), p=0,7049
ból pleców	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=0,73, 95% CI=(0,44; 1,22), p=0,2309 RD=-3,03 p.p., 95% CI=(-8,17; 2,11), p=0,2476
	ABE + FUL 500 mg vs EXE	OR=0,54, 95% CI=(0,10; 2,87), p=0,4653 RD=-5,56 p.p., 95% CI=(-19,02; 7,90), p=0,4180
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=0,55, 95% CI=(0,06; 5,44), p=0,6083 RD=-3,03 p.p., 95% CI=(-13,31; 7,25), p=0,5635
poważne zdarzenie niepożądane	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=2,40, 95% CI=(1,49; 3,87), p=0,0003 RD=11,69 p.p., 95% CI=(6,06; 17,32), p=0,0000
	ABE + FUL 500 mg vs EXE	OR=0,68, 95% CI=(0,15; 3,00), p=0,6056 RD=-1,15 p.p., 95% CI=(-16,58; 14,28), p=0,8838
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=2,34, 95% CI=(0,58; 9,43), p=0,2325 RD=11,51 p.p., 95% CI=(3,12; 19,90), p=0,0072
	ABE + FUL 500 mg vs LET	OR=2,13, 95% CI=(0,50; 9,02), p=0,3059 RD=10,11 p.p., 95% CI=(-0,03; 20,25), p=0,0507
poważne działanie niepożądane	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=7,11, 95% CI=(2,17; 23,29), p=0,0012 RD=7,50 p.p., 95% CI=(4,45; 10,55), p=0,0000
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	OR=50,52, 95% CI=(1,55; 1649,71), p=0,0274 RD=9,15 p.p., 95% CI=(4,75; 13,55), p<0,0001
zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	ABE + FUL 500 mg vs FUL 500 mg	OR=2,30, 95% CI=(0,49; 10,75), p=0,2888 RD=1,14 p.p., 95% CI=(-0,67; 2,95), p=0,2152
	ABE + FUL 500 mg vs ANA	brak OR RD=-1,57 p.p., 95% CI=(-7,49; 4,35), p=0,603

ABE – abemacyklid; ANA – anastrozol; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LET – letrozol; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

12 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że;

- abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg jest bardziej skuteczny od fulwestrantu w dawce 500 mg w zakresie przeżycia wolnego od progresji, odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie, częstości uzyskiwania korzyści klinicznych, odpowiedzi częściowej na leczenie oraz występowania postępującej postaci choroby,
- abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg jest bardziej skuteczny od eksemestanu w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedzi częściowej na leczenie,
- abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg jest bardziej skuteczny od anastrozolu w zakresie przeżycia wolnego od progresji, odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie, częstości uzyskiwania korzyści klinicznych, odpowiedzi całkowitej na leczenie, odpowiedzi częściowej na leczenie oraz występowania postępującej postaci choroby,
- abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg jest bardziej skuteczny od letrozolu w zakresie przeżycia wolnego od progresji, częstości uzyskiwania korzyści klinicznych oraz występowania postępującej postaci choroby,
- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestranem a analizowanymi komparatorami dla większości analizowanych zdarzeń niepożądanych w zakresie analizy bezpieczeństwa – z wyjątkiem dowolnego zdarzenia niepożądanego, nudności, gorączki, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych.

Produkt leczniczy Verzenio[®] adresowany jest do pacjentek cierpiących na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi bez nadekspresji receptora HER2, wykazujących ekspresję receptora estrogenowego, u których doszło do progresji po wcześniejszej hormonoterapii, w związku z powyższym opisane korzyści zdrowotne należy ocenić jako wysoce istotne klinicznie. Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Udostępnienie pacjentkom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie uzasadnione. Wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentek z rakiem piersi bez nadekspresji receptora HER2, które obecnie nie posiadają możliwości leczenia w żadnym z istniejących programów lekowych raka piersi (leki dostępne w zakresie istniejących programów lekowych dedykowane są pacjentkom wykazującym ekspresję HER2). W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii skojarzonej przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezaadresowanej potrzeby medycznej.

13 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

13.1 Przegląd systematyczny dla interwencji

Tab. 64. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 14.12.2018 r.

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	abemaciclib	152
#2	LY2835210	51
#3	LY2385219	52
#4	LY2835219	66
#5	"5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine"	51
#6	"n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny]methyl] 2 pyridiny] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine"	0
#7	"n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny]methyl] 2 pyridiny] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine"	1
#8	"n [5 [(4 ethylpiperazin 1 yl)methyl]pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl]pyrimidin 2 amine"	0
#9	verzenio	4
#10	verzenios	0
#11	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10)	158

Tab. 65. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 14.12.2018 r.

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	abemaciclib	541
#2	LY2835210	0
#3	LY2385219	2
#4	LY2835219	74
#5	'5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine'	0
#6	'n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny]methyl] 2 pyridiny] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine'	0
#7	'n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny]methyl] 2 pyridiny] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine'	0
#8	'n [5 [(4 ethylpiperazin 1 yl)methyl]pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl]pyrimidin 2 amine'	0

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#9	verzenio	13
#10	verzenios	0
#11	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10)	551

Tab. 66. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 14.12.2018 r.

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	abemaciclib	62
#2	LY2835210	0
#3	LY2385219	0
#4	LY2835219	16
#5	"5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine"	0
#6	"n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny)methyl] 2 pyridiny] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl) 2 pyrimidinamine"	0
#7	"n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny)methyl] 2 pyridiny] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine"	0
#8	"n [5 [(4 ethylpiperazin 1 yl)methyl]pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl]pyrimidin 2 amine"	0
#9	verzenio	0
#10	verzenios	0
#11	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10)	63
	Cochrane Protocol	1
	Trials	62

13.2 Przegląd systematyczny dla komparatorów

Tab. 67. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018 r.

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	fulvestrant	2805
#2	"7-(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl)estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol"	2805
#3	faslodex	2858
#4	"ICI 182780"	462
#5	"ICI 182,780"	1787
#6	ICI-182780	3038
#7	ICI182780	2941

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#8	"ZM182780"	18
#9	ZM-182780	2807
#10	ZM182780	2805
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	4152
#12	exemestane	1346
#13	examestane	1350
#14	6-methyleneandrosta-1,4-diene-3,17-dione	1346
#15	"FCE 24304"	15
#16	FCE-24304	1347
#17	aromasil	1346
#18	aromasin	1347
#19	aromasine	1346
#20	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	1352
#21	anastrozole	2060
#22	2,2'-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-phenylene)bis(2-methylpropionitrile)	1
#23	anastrazole	2109
#24	arimidex	2090
#25	"ICI D1033"	7
#26	ZD-1033	2061
#27	"ZD 1033"	2
#28	"Zeneca ZD 1033"	2060
#29	ZD1033	2061
#30	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29	2147
#31	letrozole	2921
#32	4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile)	1
#33	"CGS 20267"	52
#34	CGS-20267	2937
#35	CGS20267	2921
#36	femara	2925
#37	fémara	2925
#38	#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37	2941
#39	breast	468640
#40	mammary	518668
#41	#39 or #40	518668
#42	cancer	3778284
#43	cancers	3187556
#44	carcinoma	892757
#45	carcinomas	921425
#46	neoplasm	3177147

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#47	neoplasms	3134567
#48	tumor	3670872
#49	tumors	3240305
#50	#42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49	4258654
#51	advanced	515023
#52	advanced*	515098
#53	metastatic	962546
#54	metasta*	521807
#55	#51 or #52 or #53 or #54	1648521
#56	#41 and #50 and #55	108488
#57	ABC	33035
#58	MBC	15971
#59	#56 or #57 or #58	154940
#60	"randomized controlled trial" [pt]	473479
#61	"controlled clinical trial" [pt]	561431
#62	randomized [tiab]	463568
#63	placebo [tiab]	199261
#64	"drug therapy" [sh]	2069655
#65	randomly [tiab]	302644
#66	trial [tiab]	529660
#67	groups [tiab]	1888634
#68	#60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67	4398962
#69	#11 or #20 or #30 or #38	8692
#70	#11 and #69	4152
#71	#70 and #59	673
#72	#71 and #68	516

Tab. 68. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018 r.

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	'fulvestrant'/exp OR fulvestrant	8019
#2	'7-(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfanyl)nonyl)estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol'	0
#3	faslodex	832
#4	'ICI 182780'	2161
#5	'ICI 182,780'	2412
#6	ICI-182780	2161
#7	ICI182780	254

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#8	'ZM 182780'	30
#9	'ZM-182780'	30
#10	ZM182780	0
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	8721
#12	exemestane	5831
#13	examestane	17
#14	'6-methyleneandrosta-1,4-diene-3,17-dione'	3
#15	'FCE 24304'	49
#16	'FCE-24304'	49
#17	aromasil	3
#18	aromasin	522
#19	aromasine	23
#20	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	5847
#21	anastrozole	9121
#22	'2,2-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-phenylene)bis(2-methylpropionitrile)'	1
#23	anastrazole	297
#24	arimidex	1708
#25	'ICI D1033'	23
#26	'ZD-1033'	27
#27	'ZD 1033'	27
#28	'Zeneca ZD 1033'	0
#29	ZD1033	7
#30	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29	9149
#31	letrozole	10977
#32	'4,4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile)'	0
#33	'CGS 20267'	139
#34	'CGS-20267'	139
#35	CGS20267	7
#36	femara	1115
#37	fémara	1115
#38	#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37	10986
#39	breast	727262
#40	mammary	92870
#41	#39 or #40	761988
#42	cancer	3754236
#43	cancers	351427
#44	carcinoma	1097126
#45	carcinomas	147150
#46	neoplasm	841628

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#47	neoplasms	235168
#48	tumor	2734578
#49	tumors	764741
#50	#42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49	5289924
#51	advanced	772745
#52	advanced*	773092
#53	metastatic	317928
#54	metasta*	802433
#55	#51 or #52 or #53 or #54	1471203
#56	#41 and #50 and #55	170869
#57	ABC	77 338
#58	MBC	41 947
#59	#56 or #57 or #58	282601
#60	'randomized controlled trial'/syn	696932
#61	'controlled clinical trial'/syn	708486
#62	randomized:ab,ti	652882
#63	placebo:ab,ti	279772
#64	randomly:ab,ti	393632
#65	trial:ab,ti	748043
#66	groups:ab,ti	2566905
#67	#60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66	3850772
#68	#11 or #20 or #30 or #38	23372
#69	#11 and #68	8721
#70	#69 and #59	2631
#71	#70 and #67	942

Tab. 69. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018 r.

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	fulvestrant	442
#2	"7-(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl)estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol"	0
#3	faslodex	75
#4	"ICI 182780"	11
#5	"ICI 182,780"	21
#6	ICI-182780	11
#7	ICI182780	3
#8	"ZM182780"	0

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#9	ZM-182780	0
#10	ZM182780	0
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	470
#12	exemestane	715
#13	examestane	2
#14	6-methyleneandrosta-1,4-diene-3,17-dione	0
#15	"FCE 24304"	2
#16	FCE-24304	2
#17	aromasil	0
#18	aromasin	35
#19	aromasine	2
#20	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	716
#21	anastrozole	979
#22	2,2'-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-phenylene)bis(2-methylpropionitrile)	0
#23	anastrazole	49
#24	arimidex	223
#25	"ICI D1033"	0
#26	ZD-1033	1
#27	"ZD 1033"	1
#28	"Zeneca ZD 1033"	0
#29	ZD1033	7
#30	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29	1043
#31	letrozole	1426
#32	4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile)	0
#33	"CGS 20267"	6
#34	CGS-20267	6
#35	CGS20267	1
#36	femara	63
#37	fémara	258
#38	#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37	1625
#39	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11186
#40	breast	35774
#41	mammary	1193
#42	#40 or #41	36376
#43	cancer	131623
#44	cancers	8761
#45	carcinoma	30636
#46	carcinomas	2562
#47	neoplasm	21020

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#48	neoplasms	55 998
#49	tumor	47 729
#50	tumors	17 211
#51	#43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50	162 557
#52	#42 and #51	28 856
#53	#39 or #52	28 856
#54	advanced	42 761
#55	advanced*	42 772
#56	metastatic	17 935
#57	metasta*	28 901
#58	#51 or #52 or #53 or #54	63 566
#59	#53 and #58	10 167
#60	ABC	1 808
#61	MBC	1 335
#62	#59 or #60 or #61	11 929
#63	#11 or #20 or #30 or #38	3 037
#64	#11 and #63	470
#65	#64 and #62	371
	Trials	363

13.3 Przegląd systematyczny dla komparatora – etap II

Tab. 70. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – etap II – data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018 r.

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	fulvestrant	2 805
#2	"7-(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl)estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol"	2 805
#3	faslodex	2 858
#4	"ICI 182780"	462
#5	"ICI 182,780"	1 787
#6	ICI-182780	3 038
#7	ICI182780	2 941
#8	"ZM182780"	18
#9	ZM-182780	2 807
#10	ZM182780	2 805
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	4 152

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#12	exemestane	1 346
#13	examestane	1 350
#14	6-methyleneandrosta-1,4-diene-3,17-dione	1 346
#15	"FCE 24304"	15
#16	FCE-24304	1 347
#17	aromasil	1 346
#18	aromasin	1 347
#19	aromasine	1 346
#20	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	1 352
#21	anastrozole	2060
#22	2,2'-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-phenylene)bis(2-methylpropionitrile)	1
#23	anastrazole	2109
#24	arimidex	2090
#25	"ICI D1033"	7
#26	ZD-1033	2061
#27	"ZD 1033"	2
#28	"Zeneca ZD 1033"	2060
#29	ZD1033	2061
#30	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29	2147
#31	letrozole	2 921
#32	4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile)	1
#33	"CGS 20267"	52
#34	CGS-20267	2 937
#35	CGS20267	2 921
#36	femara	2 925
#37	fémara	2 925
#38	#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37	2 941
#39	breast	468640
#40	mammary	518668
#41	#39 or #40	518668
#42	cancer	3778284
#43	cancers	3187556
#44	carcinoma	892757
#45	carcinomas	921425
#46	neoplasm	3177147
#47	neoplasms	3134567
#48	tumor	3670872
#49	tumors	3240305
#50	#42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49	4258654

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#51	advanced	515023
#52	advanced*	515098
#53	metastatic	962546
#54	metasta*	521807
#55	#51 or #52 or #53 or #54	1648521
#56	#41 and #50 and #55	108488
#57	ABC	33035
#58	MBC	15971
#59	#56 or #57 or #58	154940
#60	"randomized controlled trial" [pt]	473479
#61	"controlled clinical trial" [pt]	561431
#62	randomized [tiab]	463568
#63	placebo [tiab]	199261
#64	"drug therapy" [sh]	2069655
#65	randomly [tiab]	302644
#66	trial [tiab]	529660
#67	groups [tiab]	1888634
#68	#60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67	4398962
#69	#11 or #20 or #30	6745
#70	#38 and #69	994
#71	#70 and #59	453
#72	#71 and #68	411

Tab. 71. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – etap II – data ostatniego przeszukiwania: 17. 12.2018 r.

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	'fulvestrant'/ exp OR fulvestrant	8019
#2	'7-(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfanyl)nonyl)estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol'	0
#3	faslodex	832
#4	'ICI 182780'	2161
#5	'ICI 182,780'	2412
#6	ICI-182780	2161
#7	ICI182780	254
#8	'ZM 182780'	30
#9	'ZM-182780'	30
#10	ZM182780	0
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	8721

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#12	exemestane	5831
#13	examestane	17
#14	'6-methyleneandrosta-1,4-diene-3,17-dione'	3
#15	'FCE 24304'	49
#16	'FCE-24304'	49
#17	aromasil	3
#18	aromasin	522
#19	aromasine	23
#20	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	5847
#21	anastrozole	9121
#22	'2,2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-phenylene]bis(2-methylpropionitrile)'	1
#23	anastrazole	297
#24	arimidex	1708
#25	'ICI D1033'	23
#26	'ZD-1033'	27
#27	'ZD 1033'	27
#28	'Zeneca ZD 1033'	0
#29	ZD1033	7
#30	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29	9149
#31	letrozole	10977
#32	'4,4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile)'	0
#33	'CGS 20267'	139
#34	'CGS-20267'	139
#35	CGS20267	7
#36	femara	1115
#37	fémara	1115
#38	#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37	10986
#39	breast	727262
#40	mammary	92870
#41	#39 or #40	761988
#42	cancer	3754236
#43	cancers	351427
#44	carcinoma	1097126
#45	carcinomas	147150
#46	neoplasm	841628
#47	neoplasms	235168
#48	tumor	2734578
#49	tumors	764741
#50	#42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49	5289924

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#51	advanced	772745
#52	advanced*	773092
#53	metastatic	317928
#54	metasta*	802433
#55	#51 or #52 or #53 or #54	1471203
#56	#41 and #50 and #55	170869
#57	ABC	77338
#58	MBC	41947
#59	#56 or #57 or #58	282601
#60	'randomized controlled trial'/syn	696932
#61	'controlled clinical trial'/syn	708486
#62	randomized:ab,ti	652882
#63	placebo:ab,ti	279772
#64	randomly:ab,ti	393632
#65	trial:ab,ti	748043
#66	groups:ab,ti	2566905
#67	#60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66	3850772
#68	#11 or #20 or #30	18192
#69	#38 and #68	5806
#70	#69 and #59	2761
#71	#70 and #67	1010

Tab. 72. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – etap II – data ostatniego przeszukiwania: 17. 12.2018 r.

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	fulvestrant	442
#2	"7-(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl)estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol"	0
#3	faslodex	75
#4	"ICI 182780"	11
#5	"ICI 182,780"	21
#6	ICI-182780	11
#7	ICI182780	3
#8	"ZM182780"	0
#9	ZM-182780	0
#10	ZM182780	0
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	470
#12	exemestane	715

Identyfikator za pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#13	examestane	2
#14	6-methyleneandrosta-1,4-diene-3,17-dione	0
#15	"FCE 24304"	2
#16	FCE-24304	2
#17	aromasil	0
#18	aromasin	35
#19	aromasine	2
#20	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	716
#21	anastrozole	979
#22	2,2'-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-phenylene)bis(2-methylpropionitrile)	0
#23	anastrazole	49
#24	arimidex	223
#25	"ICI D1033"	0
#26	ZD-1033	1
#27	"ZD 1033"	1
#28	"Zeneca ZD 1033"	0
#29	ZD1033	7
#30	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29	1043
#31	letrozole	1426
#32	4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile)	0
#33	"CGS 20267"	6
#34	CGS-20267	6
#35	CGS20267	1
#36	femara	63
#37	fémara	258
#38	#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37	1625
#39	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11186
#40	breast	35774
#41	mammary	1193
#42	#40 or #41	36376
#43	cancer	131623
#44	cancers	8761
#45	carcinoma	30636
#46	carcinomas	2562
#47	neoplasm	21020
#48	neoplasms	55998
#49	tumor	47729
#50	tumors	17211
#51	#43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50	162557

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#52	#42 and #51	28856
#53	#39 or #52	28856
#54	advanced	42761
#55	advanced*	42772
#56	metastatic	17935
#57	metasta*	28901
#58	#51 or #52 or #53 or #54	63566
#59	#53 and #58	10167
#60	ABC	1808
#61	MBC	1335
#62	#59 or #60 or #61	11929
#63	#11 or #20 or #30	1786
#64	#38 and #63	374
#65	#64 and #62	198
	Trials	185

14 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

14.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 73).

Tab. 73. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Deng 2018	Deng Y, Ma G, Li W, Wang T, Zhao Y, Wu Q. CDK4/6 Inhibitors in Combination With Hormone Therapy for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Clin Breast Cancer</i> . 2018;18(5):e943-e953.
2	Edessa 2017	Edessa D, Sisay M. Recent Advances of Cyclin-Dependent Kinases as Potential Therapeutic Targets in Hr+/Her2- Metastatic Breast cancer: A Focus on Ribociclib. <i>Breast cancer: Targets and Therapy</i> . 2017;9:567-579.
3	Messina 2018	Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, Cerbone L, Zanardi E, Messina M, Boccardo F. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2018;172(1):9-21.
4	Zhang 2018	Zhang T, Feng F, Zhao W, Yao Y, Tian J, Zhou C, Zang C, Liu C, Wang X, Sun C. Comparative efficacy of different targeted therapies plus fulvestrant for advanced breast cancer following progression on prior endocrine therapy: a network meta-analysis. <i>Cancer Manag Res</i> . 2018;10:5869-5880.

14.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 74).

Tab. 74. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Kaufman 2017	MONARCH-2	Kaufman PA, Iwata H, et al. Abemaciclib Plus Fulvestrant in Patients (Pts) with Hr1/Her2-Endocrine Therapy Naive (En) Advanced Breast cancer-an Exploratory Analysis of MONARCH 2. <i>Annals of oncology</i> . 2017;28(Supplement 5):v81-v82.
2	Kaufman 2018		Kaufman PA, Toi M, Neven P, Sohn J, Price GL, Lin Y, Boye M, Li L, Gable J, Carter GC, Sledge GW. Health-related quality of life (HRQoL) in MONARCH 2: Abemaciclib plus fulvestrant in women with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC) who progressed on endocrine therapy. <i>J Clin Oncol</i> . 2018;36(suppl 15):1049.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
3	Llombart 2015		Llombart A, Toi M, et al. A Phase Iii Study of Abemaciclib (Ly2835219) Combined with Fulvestrant in Women with Hormone Receptor Positive (Hr+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (Her2-) Breast cancer (MONARCH 2). Cancer research. 2015;75(9 SUPPL. 1).
4	Sledge 2017a		Sledge GW, Toi JrM, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women with Hr+/Her2- Advanced Breast cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol. 2017;35(25):2875-2884.
5	Sledge 2017b		Sledge GW, Toi JrM, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Patients with Hr+/Her2-Advanced Breast cancer Who Progressed on Endocrine Therapy. Journal of clinical oncology. 2017;35(15).
6	Sledge 2018		Sledge GW, Toi JrM, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Patients (Pts) with Refractory Hormone Receptor Positive (Hr+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative Her2- Advanced Breast cancer (Abc) Who Progressed on Endocrine Therapy (Et). Oncology research and treatment. 2018;41(Supplement 1):4.
7	Toi 2017		Toi M, Huang C, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Asian Women with Hr1, Her2-Advanced Breast cancer Who Progressed on Endocrine Therapy. Annals of oncology. 2017;28(Supplement 10):x28.

14.3 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 75).

Tab. 75. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatorów włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Dileo 2010a	CONFIRM	Di Leo A, Jerusalem G, et al. Confirm: A Phase Iii, Randomized, Parallel-Group Trial Comparing Fulvestrant 250 Mg Vs Fulvestrant 500 Mg in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast cancer. Cancer Res. 2009;69(24 Suppl):Abstract nr 25.
2	Dileo 2010b		Di Leo A, Jerusalem G, et al. Results of the Confirm Phase Iii Trial Comparing Fulvestrant 250 Mg with Fulvestrant 500 Mg in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast cancer. J Clin Oncol. 2010;28(30):4594-4600.
3	Dileo 2011		Di L. Results of the Confirm Phase Iii Trial Comparing Fulvestrant 250 Mg with Fulvestrant 500 Mg in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast cancer. Journal of clinical oncology. 2011;29(16):2293.
4	Dileo 2012		Di Leo A, Jerusalem G, et al. Final Analysis of Overall Survival

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			for the Phase Iii Confirm Trial: Fulvestrant 500 Mg Versus 250 Mg. Cancer research. 2012;72(24 SUPPL. 3).
5	Dileo 2014		Di Leo A, Jerusalem G, et al. Final Overall Survival: Fulvestrant 500 Mg Vs 250 Mg in the Randomized Confirm Trial. J Natl Cancer Inst. 2014;106(1):djt337.
6	Migliaccio 2014		Migliaccio I, Biagioni C, et al. Prognostic Role of Luminal Sub-type in Metastatic Breast cancer Patients Treated with Fulvestrant in the Confirm Trial. Annals of oncology. 2014;25:i11.
7	nct00099437		https://clinicaltrials.gov/show/nct00099437
8	Chia 2008a	EFFECT	Chia S, Gradishar W. Fulvestrant: Expanding the Endocrine Treatment Options for Patients with Hormone Receptor-Positive Advanced Breast cancer. Breast. 2008;17(Suppl 3):S16-21.
9	Chia 2008b		Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, Fein L, Romieu G, Buzdar A, Robertson JF, Brufsky A, Possinger K, Rennie P, Sapunar F, Lowe E, Piccart M. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFFECT. J Clin Oncol. 2008;26(10):1664-70.
10	Chia 2007		Chia S, Piccart M, et al. Fulvestrant Vs Exemestane Following Non-Steroidal Aromatase Inhibitor Failure: First Overall Survival Data from the EFFECT Trial. 2007.
11	Mauriac 2008		Mauriac L, Romieu G, et al. Activity of Fulvestrant Versus Exemestane in Advanced Breast cancer Patients with or without Visceral Metastases: Data from the EFFECT Trial. Breast cancer Res Treat. 2009;117(1):69-75.
12	nct00065325		https://clinicaltrials.gov/show/nct00065325
13	Ranganathan 2007		Ranganathan A, Moore Z, et al. Phase Iii Trial Comparing Fulvestrant with Exemestane in Patients with Advanced Breast cancer in Whom Previous Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy Has Failed. Clinical breast cancer. 2007;7(6):446-447.
14	nct00305448	FINDER I	https://clinicaltrials.gov/show/nct00305448
15	Ohno 2010		Ohno S, Rai Y, et al. Three Dose Regimens of Fulvestrant in Postmenopausal Japanese Women with Advanced Breast cancer: Results from a Double-Blind, Phase Ii Comparative Study (Finder1). Ann Oncol. 2010;21(12):2342-2347.
16	Pritchard 2009	FINDER II	Pritchard K, Rolski J, et al. A Phase Ii Study (Finder 2) Comparing Three Dosing Regimens of Fulvestrant in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast cancer. Cancer Res. 2009;69(24 Suppl):Abstract nr 4095.
17	Pritchard 2010		Pritchard KI, Rolski J, et al. Results of a Phase Ii Study Comparing Three Dosing Regimens of Fulvestrant in Postmenopausal Women with Advanced Breast cancer (Finder2). Breast cancer Res Treat. 2010;123(2):453-461.
18	No authors listed 2013	SoFEA	no authors listed. Correction to on Behalf of the SoFEA Investigators. Fulvestrant Plus Anastrozole or Placebo Versus Exemestane Alone after Progression on Non-Steroidal Aromatase Inhibitors in Postmenopausal Patients with Hormone-Receptor-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast cancer (SoFEA): A

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			Composite, Multicentre, Phase 3 Randomised Trial. Lancet oncology. 2013;14(10):e391.
19	Johnston 2012		Johnston S, Kilburn LS, et al. Fulvestrant Alone or with Concomitant Anastrozole Vs Exemestane Following Progression on Non-Steroidal Aromatase Inhibitor-First Results of the SoFEA Trial (Cruke/03/021 & Cruk/09/007) (Isrctn44195747). European journal of cancer. 2012;48:S2.
20	Johnston 2013		Johnston SR, Kilburn LS, et al. Fulvestrant Plus Anastrozole or Placebo Versus Exemestane Alone after Progression on Non-Steroidal Aromatase Inhibitors in Postmenopausal Patients with Hormone-Receptor-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast cancer (SoFEA): A Composite, Multicentre, Phase 3 Randomised Trial. Lancet Oncol. 2013;14(10):989-998.
21	nct00944918		https://clinicaltrials.gov/show/nct00944918
22	Howell 2000	Trial 0020	Howell A, Robertson JF, et al. Comparison of Efficacy and Tolerability of Fulvestrant (Faslodex tm) in Post-Menopausal (Pm) Women with Advanced Breast cancer (Abc) - Preliminary Results. Breast cancer research and treatment. 2000;64(1):27.
23	Howell 2002		Howell A, Robertson JF, et al. Fulvestrant, Formerly ICI 182,780, Is as Effective as Anastrozole in Postmenopausal Women with Advanced Breast cancer Progressing after Prior Endocrine Treatment. J Clin Oncol. 2002;20(16):3396-3403.
24	Vergote 2003		Vergote I. Survival Analysis from a Phase Iii Trial of Fulvestrant Versus Anastrozole. European journal of cancer. 2003;1:11.
25	Osborne 2000	Trial 0021	Osborne CK. A Double-Blind Randomized Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Faslodex tm (Fulvestrant) with Arimidex tm (Anastrozole) in Post-Menopausal (Pm) Women with Advanced Breast cancer (Abc). Breast cancer research and treatment. 2000;64(1):27.
26	Osborne 2002		Osborne CK, Pippen J, et al. Double-Blind, Randomized Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant Versus Anastrozole in Postmenopausal Women with Advanced Breast cancer Progressing on Prior Endocrine Therapy: Results of a North American Trial. J Clin Oncol. 2002;20(16):3386-3395.
27	Xu 2010	brak	Xu B, Jiang Z, et al. Fulvestrant 250 Mg Versus Anastrozole for Chinese Patients with Advanced Breast cancer: Results of a Multicentre, Double-Blind, Randomised Phase Iii Trial. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;67(1):223-230.
28	Jiang 2015	brak (w niniejszej analizie jako Zhang 2016)	Jiang Z, Zhang Q, et al. A Phase Iii Study of Fulvestrant 500 Mg Versus 250 Mg in Postmenopausal Chinese Women with Advanced Breast cancer and Disease Progression Following Failure on Prior Antiestrogen or Aromatase Inhibitor Therapy: Supporting Superior Clinical Benefit for The. Cancer research. 2015;75(9 SUPPL. 1).
29	nct01300351		https://clinicaltrials.gov/show/nct01300351
30	Zhang 2016		Zhang Q, Shao Z, et al. Fulvestrant 500 Mg Vs 250 Mg in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast cancer: A Randomized, Double-Blind Registrational Trial in China. Oncotarget. 2016;7(35):57301-57309.

14.4 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatora – etap II

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla komparatora – etap II w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 76).

Tab. 76. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatora – etap II włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Buzdar 1997	Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, Wolter J, Plourde P, Webster A. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. <i>Cancer</i> . 1997;79(4):730-9.
2	Buzdar 2001	Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, Porter L, Nabholz J, Xiang X, Brady C. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. <i>J Clin Oncol</i> . 2001;19(14):3357-66.
3	Rose 2003	Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R, Johnson S, Caicedo JJ, Gervasio H, Manikhas G, Ben Ayed F, Burdette-Radoux S, Chaudri-Ross HA, Lang R. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. <i>Eur J Cancer</i> . 2003;39(16):2318-27.

15 Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

15.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 77).

Tab. 77. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Bilgin B, Sendur MAN, Şener Dede D, Akıncı MB, Yalçın B. A current and comprehensive review of cyclin-dependent kinase inhibitors for the treatment of metastatic breast cancer. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2017;33(9):1559-1569.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (przeszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie spośród wymienionych w kryteriach) ani raport HTA.
2	El Rassy E, Bakouny Z, Assi T, Kattan J. Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference? <i>Future Oncol.</i> 2018;14(9):891-895.	Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla skojarzenia abemacyklibu z fulwestranem.
3	Murphy CG, Dickler MN. The Role of CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer. <i>Oncologist.</i> 2015;20(5):483-90.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (przeszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie spośród wymienionych w kryteriach) ani raport HTA.
4	Polk A, Kolmos IL, Kümler I, Nielsen DL. Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence. <i>ESMO Open.</i> 2017;1(6):e000093.	Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla skojarzenia abemacyklibu z fulwestranem.
5	Thein KZ, Zaw MH, Tun AM, Jones C, Radhi S, Hardwicke, Oo TH. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Hormone Receptor-Positive Her2-Negative Metastatic Breast cancer Treated with Cdk 4/6 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Cancer research.</i> 2018;78(4).	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt.
6	Vidula N, Rugo HS. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer: A Review of Preclinical and Clinical Data. <i>Clin Breast Cancer.</i> 2016;16(1):8-17.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
7	Xu H, Yu S, Liu Q, Yuan X, Mani S, Pestell RG, Wu K. Recent advances of highly selective CDK4/6 inhibitors in breast cancer. <i>J Hematol Oncol.</i> 2017;10(1):97.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
8	Zhou Z, Tang DH, Xie J, Ayyagari R, Wu E, Niravath PA. Systematic Literature Review of the Impact of Endocrine	Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	Monotherapy and in Combination with Targeted Therapy on Quality of Life of Postmenopausal Women with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. <i>Adv Ther.</i> 2017;34(12):2566-2584.	dla skojarzenia abemacyklibu z fulwestranem.

15.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji (por. Tab. 78).

Tab. 78. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	No authors listed. Correction: MONARCH 1, a Phase II Study of Abemaciclib, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory Hr(+)/Her2(-) Metastatic Breast cancer. <i>Clin Cancer Res.</i> 2018;24(21):5485.	niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach
2	Anders C, Zielinski C, et al. A Phase 2 Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive Breast cancer. <i>Cancer research.</i> 2016;76(4):OT1-03-04.	brak interesujących nas PK dla bezpieczeństwa
3	Bachelot T, Kabos P, et al. Abemaciclib for the Treatment of Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive Breast cancer. <i>Cancer research.</i> 2018;78(4):P1-17-03.	brak interesujących nas PK dla bezpieczeństwa
4	Boye M, Houghton K, et al. Estimating the Effects of Patient-Reported Outcome (Pro) Diarrhea and Pain Measures on Pro Fatigue: Data Analysis from a Phase II Study of Abemaciclib Monotherapy, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, in Patients with Hr+/Her2-Breast cancer after Chemotherapy for Metastatic Disease-MONARCH 1. <i>Journal of clinical oncology.</i> 2017;35(15 Supplement 1).	niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach
5	Cortés, J., H. S. Rugo, et al. Analysis of Overall Survival by Tumor Response in MONARCH 1, a Phase 2 Study of Abemaciclib, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, in Women with Hr1/Her2-Metastatic Breast cancer (Mbc) after Chemotherapy for Advanced Disease. <i>Annals of Oncology.</i> 2017;28:v80.	niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach
6	Dalmasso B, Hatse S, et al. Age-Related Micrnas and Their Biomarker Potential in Chemotherapy-Treated Older Breast cancer Patients. <i>Cancer research.</i> 217;77(4 Supplement 1).	niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach
7	Di Leo A, Dickler M, et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib in Patients with Liver Metastases in the MONARCH 1, 2, and 3 Studies. <i>Cancer research.</i> 2018;78(4).	niewłaściwy typ publikacji – badanie post-hoc
8	Dickler MN, Tolaney SM, et al. MONARCH 1, a Phase II Study of Abemaciclib, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory Hr(+)/Her2(-) Metastatic Breast cancer. <i>Clin Cancer Res.</i> 2017;23(17):5218-	niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	5224.	
9	Dickler MN, Tolaney SM, et al. MONARCH1: Results from a Phase II Study of Abemaciclib, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, as Monotherapy, in Patients with Hr+/Her2-Breast cancer, after Chemotherapy for Advanced Disease. Journal of clinical oncology. 2016;34.	niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach
10	Dieras V, Hamilton E, et al. Phase 2 Study of Abemaciclib Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women with Previously Treated Hormone Receptor-Positive (Hr+), Her2-Metastatic Breast cancer. Cancer research. 2017;77(4 Supplement 1).	brak interesujących nas PK dla bezpieczeństwa
11	Fujiwara Y, Tamura K, et al. Phase 1 Study of Abemaciclib, an Inhibitor of Cdk 4 and 6, as a Single Agent for Japanese Patients with Advanced Cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2016;78(2):281-288.	niewłaściwa populacja – pacjenci po wcześniejszej terapii systemowej (jednej lub więcej)
12	Houghton K, Boye ME, et al. A Longitudinal Investigation of the Relationships between Patient-Reported Symptoms and Survival among Patients with Hr+/Her2-Metastatic Breast cancer (Mbc) Treated with Abemaciclib in the Phase 2 MONARCH 1 Trial. Value in Health. 2017;20(9):A413.	niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach
13	Kondo S, Yamamoto N, et al. Phase 1 Study of Abemaciclib, a Cdk 4 and 6 Inhibitor, as a Single Agent for Japanese Patients with Advanced Cancer. European Journal of Cancer. 2015;51:S59.	niewłaściwa populacja – pacjenci po wcześniejszej terapii systemowej (jednej lub więcej)
14	https://clinicaltrials.gov/show/nct02102490 .	niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach
15	https://clinicaltrials.gov/show/nct02763566 .	brak wyników badania
16	https://clinicaltrials.gov/show/nct02747004 .	brak interesujących nas PK dla bezpieczeństwa
17	https://clinicaltrials.gov/show/nct03280563 .	brak interesujących nas PK dla bezpieczeństwa
18	O'Shaughnessy J, Chigutsa E, et al. Abemaciclib Exposure-Response Relationship in Patients with Metastatic Breast cancer in MONARCH 1. Cancer research. 2017;77(4).	niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach
19	Patnaik A, Rosen LS, et al. Ly2835219, a Novel Cell Cycle Inhibitor Selective for Cdk4/6, in Combination with Fulvestrant for Patients with Hormone Receptor Positive (Hr+) Metastatic Breast cancer. Journal of clinical oncology. 2014;32(15).	niewłaściwa populacja – pacjenci po wcześniejszej terapii systemowej (jednej lub więcej)
20	Patnaik A, Rosen LS, et al. Clinical Activity of Ly2835219, a Novel Cell Cycle Inhibitor Selective for Cdk4 and Cdk6, in Patients with Metastatic Breast cancer. Cancer research. 2014;74(19).	niewłaściwa populacja – pacjenci po wcześniejszej terapii systemowej (jednej lub więcej)
21	Rajagopal PS, Lee A, et al. Attitudes Towards Tissue Donation for Rapid Autopsy among Community and Academic Oncologists. Cancer research. 2017;77(4 Supplement 1).	niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach
22	Rugo H, Nanda S, et al. Subgroup Analysis by Prior Treatment and Disease Burden in MONARCH 1: A Phase 2 Study of Monotherapy Abemaciclib, a Cdk4 & 6 Inhibitor, in Pa-	niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	tients with Hr+/Her2 Metastatic Breast cancer (Mbc) Following Chemotherapy. Cancer research. 2017;77(4 Supplement 1).	
23	Rugo HS, Tolaney SM, et al. MONARCH 1: Final Overall Survival Analysis of a Phase 2 Study of Abemaciclib, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, as Monotherapy, in Patients with Hr+/Her2-Breast cancer, after Chemotherapy for Advanced Disease. Cancer research. 2017;77(13).	niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach
24	Sahebjam S, Le Rhun E, et al. Assessment of Concentrations of Abemaciclib and Its Major Active Metabolites in Plasma, Csf, and Brain Tumor Tissue in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive (Hr+) Breast cancer. Journal of clinical oncology. 2016;34.	brak interesujących nas PK dla bezpieczeństwa
25	Shapiro G, Rosen LS, et al. A First-in-Human Phase I Study of the Cdk4/6 Inhibitor, Ly2835219, for Patients with Advanced Cancer. Journal of clinical oncology. 2013;31(15).	brak wyników dla subpopulacji pacjentów z A/MBC
26	Tolaney S, Lam AQ, et al. Analysis of Renal Function in MONARCH 1 a Phase 2 Study of Abemaciclib, a Cdk4 & 6 Inhibitor, as Monotherapy, in Patients with Hr+/Her2-Breast cancer, after Chemotherapy for Metastatic Breast cancer (Mbc). Cancer research. 2017;77(4 Supplement 1).	niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach
27	Tolaney SM, Lin NU, et al. Abemaciclib for the Treatment of Brain Metastases (Bm) Secondary to Hormone Receptor Positive (Hr+), Her2 Negative Breast cancer. Journal of clinical oncology. 2017;35(15 Supplement 1).	brak interesujących nas PK dla bezpieczeństwa
28	Tolaney SM, Rosen LS, et al. Clinical Activity of Abemaciclib, an Oral Cell Cycle Inhibitor, in Metastatic Breast cancer. Cancer research. 2015;75(9).	niewłaściwa populacja – pacjenci po wcześniejszej terapii systemowej (jednej lub więcej)

15.3 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów (por. Tab. 79).

Tab. 79. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Arnheim K. The EFACT Study on Endocrine Therapy in Advanced Breast cancer: Fulvestrant Fills Therapeutic Gap after Failure of Aromatase Inhibitor. Onkologie. 2007;30(3):148-149.	niewłaściwy język publikacji – publikacja w języku niemieckim
2	Dodwell D, Coombes G, et al. Combining Fulvestrant (Faslodex) with Continued Oestrogen Suppression in Endocrine-Sensitive Advanced Breast cancer: The SoFEA Trial. Clin Oncol. 2008;20(5):321-324.	niewłaściwa metodyka badania – list do redakcji
3	Howell A, Robertson JFR, et al. Fulvestrant Versus Anastrozole for the Treatment of Advanced Breast cancer:	brak dostępu do pełnego tekstu

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	Survival Analysis from a Phase Iii Trial. Proceedings of american society of clinical oncology. 2003;22:45.	
4	Jancin B. Fulvestrant Bests Anastrozole in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast cancer. Oncology Report. 2015;11(1):10-11.	niewłaściwa metodyka badania – artykuł poglądowy
5	Johnston S. Phase Iii Randomized Study of Fulvestrant with Versus without Anastrozole Versus Exemestane Alone in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor and/or Progesterone Receptor Positive Locally Advanced or Metastatic Breast cancer That Relapsed or Progressed During Prior Treatment with Nonsteroidal Aromatase Inhibitors. Physician data query (PDQ). 2005.	brak dostępu do pełnego tekstu
6	Jordan VC. Results of the Confirm Phase Iii Trial Comparing Fulvestrant 250 Mg with Fulvestrant 500 Mg in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast cancer. Breast diseases. 2012;23(2):190-191.	brak dostępu do pełnego tekstu
7	Malorni L, Biagioni C, et al. Efficacy of Fulvestrant According to Duration and Type of Adjuvant Endocrine Treatment, in Metastatic Breast cancer Patients Enrolled in the Confirm Trial. Annals of oncology. 2014;25:i11.	niewłaściwy typ publikacji – post-hoc
8	Martin M, Boyer J, et al. Re: Final Overall Survival: Fulvestrant 500mg Vs 250mg in the Randomized Confirm Trial. Journal of the national cancer institute. 2017;109(3).	niewłaściwa metodyka badania – list do redakcji
9	https://clinicaltrials.gov/show/nct00274469	niewłaściwa populacja – pacjenci wcześniej nie leczeni (pierwsza linia leczenia)
10	https://clinicaltrials.gov/show/nct00635713	niewłaściwa interwencja i komparator – fulvestrant w skojarzeniu z anastrozolem
11	https://clinicaltrials.gov/show/nct00927511	brak wyników badania
12	https://clinicaltrials.gov/show/nct02646735	brak wyników badania
13	Somlo G. Final Overall Survival: Fulvestrant 500 Mg Vs 250 Mg in the Randomized Confirm Trial. Breast diseases. 2015;25(4):349-351.	niewłaściwa metodyka badania – komentarz
14	Tempfer C. Anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012;367(17):1663; author reply 1663-4.	niewłaściwa metodyka badania – list do redakcji
15	Vergote I. Fulvestrant Versus Anastrozole as Second-Line Treatment of Advanced Breast cancer in Postmenopausal Women. Eur J Cancer. 2002;38(Suppl 6):S57-58.	niewłaściwa metodyka badania – analiza post-hoc
16	Wang J, Xu B, et al. Friend: A Randomized Pilot Study to Compare the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant 500mg with Exemestane as First Line Endocrine Therapy for Post-M Er Positive Her2 Negative Abc Patients Relapse after Adjuvant Non-Steroidal Aromatase Inhibitors (Nsai). Annals of oncology. 2017;28(Supplement 5):v103.	niewłaściwy typ publikacji – doniesienie dostępne jedynie w postaci abstraktu

15.4 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatora – etap II.

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatora – etap II (por. Tab. 80).

Tab. 80. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatora – etap II.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Jonat W, Mundhenke C. The FACE trial: letrozole or anastrozole as initial adjuvant therapy? <i>Cancer Invest.</i> 2007;25(1):14-8.	niewłaściwa metodyka badania – opis badania klinicznego
2	Rose C, Vtoraya O, et al. Letrozole (Femara) Vs. Anastrozole (Arimidex): Second-Line Treatment in Postmenopausal Women with Advanced Breast cancer. <i>American society of clinical oncology.</i> 2002;21:34a.	brak dostępu do pełnego tekstu
3	Tobias JS, Howell A. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: comparison of the Aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. <i>Eur J Cancer.</i> 2004;40(12):1913.	niewłaściwa metodyka badania – list do redakcji

16 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 81 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 81. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT, ang. <i>randomised controlled trial</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (pRCT, ang. <i>pragmatic randomised controlled trial</i>).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (CCT, ang. <i>clinical controlled trial</i>).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCT – kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT – pragmatyczna próba kliniczna; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

17 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa, dotyczących abemacyklibu (Verzenios®) [URPL].

EMA / EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Verzenios® (abemacyklib) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi z dnia 16 stycznia 2019 roku odnotowano ogółem 5 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Verzenios®. Nie określono wieku pacjentów, u których wystąpiły raportowane zdarzenia. Zgłaszane zdarzenia dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych, metabolizmu i odżywiania, zaburzeń naczyń krwionośnych, zaburzeń krwi i układu limfatycznego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zranień, zatruc i powikłań proceduralnych oraz nieprawidłowości w badaniach.

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu abemacyklib (Verzenios®) [MedWatch].

DrugLib

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu abemacyklib (Verzenios®) [DrugLib].

WHO / Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu abemacyklib (Verzenios®) [Uppsala Monitoring Centre].

18 Aneks 6. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo Tak” oraz „Nie”.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2);
- adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4);
- uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7);
- ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie⁴; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż je-

⁴ Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

den słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:

- populacje,
 - interwencje,
 - komparator,
 - efekty zdrowotne,
 - ramy czasowe – opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
- ### **2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wyłączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu 24 miesięcy poprzedzających ukończenie opracowania.

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- szczegółowo opisać komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

19 Aneks 7. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania

Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania (por. Tab. 82) ocenionych w skali AMSTAR 2. Kolorem zaznaczono domeny krytyczne opisane przez autorów skali (por. rozdz. 18).

W badaniu Deng 2018 zabrakło listy badań wykluczonych wraz z podaną przyczyną wykluczenia, autorzy nie podali również informacji czy metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem raportu.

Badanie Edessa 2017 nie zawierało informacji czy metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem raportu, nie przedstawiono listy badań wykluczonych wraz z przyczyną wykluczenia. Autorzy nie przeprowadzili oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach przez co również w dyskusji wyników nie odnieśli się do oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach.

W badaniu Messina 2018 autorzy nie podali informacji czy metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem raportu, zabrakło listy badań wykluczonych wraz z podaną przyczyną wykluczenia, nie uwzględniono ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania wyników, autorzy nie przeprowadzili testów graficznych lub statystycznych dotyczących błędu publikacji.

W publikacji Zhang 2018 nie podano czy metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem raportu, nie przedstawiono również listy badań wykluczonych wraz z podaną przyczyną wykluczenia. W dyskusji wyników nie odniesiono się do oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach i nie przeprowadzono testów graficznych oraz statystycznych dotyczących błędu publikacji.

Tab. 82. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.

Pytanie	Odpowiedź			
	Deng 2018	Edessa 2017	Messina 2018	Zhang 2018
Pytanie 1	tak	nie	tak	tak
Pytanie 2	nie	nie	nie	nie
Pytanie 3	nie	nie	nie	nie
Pytanie 4	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
Pytanie 5	nie	nie	tak	tak
Pytanie 6	tak	nie	nie	tak
Pytanie 7	nie	nie	nie	nie
Pytanie 8	częściowo tak	nie	częściowo tak	tak
Pytanie 9a	tak	nie	tak	tak
Pytanie 9b	zawiera tylko bada-	nie	zawiera tylko bada-	zawiera tylko bada-

Pytanie	Odpowiedź			
	Deng 2018	Edessa 2017	Messina 2018	Zhang 2018
	nia RCT		nia RCT	nia RCT
Pytanie 10	tak	nie	nie	tak
Pytanie 11a	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	tak
Pytanie 11b	nie przeprowadzono metaanalizy badań nierandomizowanych	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy badań nierandomizowanych	nie przeprowadzono metaanalizy badań nierandomizowanych
Pytanie 12	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	nie	nie
Pytanie 13	tak	nie	nie	nie
Pytanie 14	tak	nie	nie	nie
Pytanie 15	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	nie	nie
Pytanie 16	tak	tak	tak	tak
Podsumowanie wyników	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

20 Aneks 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego

- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Ogólna jakość

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

21 Aneks 9. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0)

Do oceny jakości życia w badaniu MONARCH-2 posłużono się standardowymi kwestionariuszami służącymi do pomiaru jakości życia pacjentów leczonych z powodu nowotworów:

- QLQ-C30 (ang. *Quality of Life Questionnaire*), tzw. *core* kwestionariusz składający się z 30 pytań, stosuje się u pacjentów onkologicznych bez względu na rodzaj przebytego nowotworu i jego lokalizację;
- QLQ-BR32 (ang. *Quality of Life Questionnaire – Breastcancer*) stanowi rozszerzenie kwestionariusza QLQ, dotyczy jakości życia kobiet leczonych w powodu raka piersi.

Kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-BR32 zostały skonstruowane przez Grupę Badawczą Jakości Życia powstałą przy Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC, ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) [Głowacka 2015]. Poniżej przedstawiono kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0) [Żmijewska-Tomczak 2011].

Jesteśmy zainteresowani niektórymi sprawami związanymi z Panem/ią i Pana/i zdrowiem. Prosimy o odpowiedź na wszystkie pytania przez zakreślenie numeru, który najbardziej odpowiada Panu/i. Nie ma odpowiedzi „prawidłowych” lub „nieprawidłowych”. Wszystkie udzielone informacje pozostaną ściśle poufne.

Proszę wpisać swoje inicjały:

Datę urodzenia (dzień, miesiąc, rok):

Dzisiejszą datę (dzień, miesiąc, rok):

Tab. 83. Kwestionariusz EORTC QLQ

pytanie	nigdy	czasami	często	bardzo często
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy długi spacer męczy Pana/nią?	1	2	3	4
3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
Czy w ostatnim tygodniu:				
6. Był/a Pana/i ograniczony/a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4
7. Był/a Pana/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4

pytanie	nigdy	czasami	często	bardzo często		
9. Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4		
10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4		
11. Odczuwał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4		
12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4		
13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4		
14. Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4		
15. Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4		
16. Miewał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4		
17. Miewał/a Pani biegunkę?	1	2	3	4		
18. Był/a Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4		
19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?	1	2	3	4		
20. Miał/a Pan/i trudności w skupianiu się np. przy czytaniu gazety, oglądaniu telewizji?	1	2	3	4		
21. Czuł/a się Pan/i spięty/a?	1	2	3	4		
22. Martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4		
23. Czuł/a się Pan/i rozdrażniony/a?	1	2	3	4		
24. Czuł/a się Pan/i przygnębiony/a?	1	2	3	4		
25. Miał/a Pan/i trudności z zapamiętywaniem?	1	2	3	4		
26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana i życie rodzinne?	1	2	3	4		
27. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana i życie rodzinne?	1	2	3	4		
28. Stan Pana i zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?	1	2	3	4		
Przy następujących pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 do 7, która najbardziej Pana/i dotyczy						
29. Jak ocenia Pan/i swój ogólny stan zdrowia w czasie ubiegłego tygodnia?						
1	2	3	4	5	6	7
bardzo zły						doskonały
30. Jak ocenia Pan/i jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?						
1	2	3	4	5	6	7
bardzo zły						doskonała

22 Aneks 10. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

22.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu MONARCH-2 (por. Tab. 84).

Tab. 84. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu MONARCH-2.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
MONARCH-2	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłe kobiety, • zdiagnozowany HR+, HER2- miejscowo zaawansowany rak piersi, • dowolny status menopauzalny, • status sprawności wg ECOG: 0-1, • obecność choroby mierzalnej lub niemierzalnej wyłącznie kości, • progresja choroby po leczeniu ET (neoadjuwantowym lub adjuwantowym), ≤ 12 miesięcy od leczenia adjuwantowego ET lub w trakcie otrzymywania ET w ABC, • pacjenci otrzymujący nie więcej niż jedną ET oraz żadnej chemioterapii w leczeniu ABC. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie fulwestranem, ewerolimusem lub inhibitorami CDK 4 i 6, • obecność masywnego rozsiewu (ang. <i>visceral crisis</i>), • dowody na obecność lub historia przerzutów do OUN.

ABC – zaawansowany rak piersi; CDK – kinazy zależne od cyklin; ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; ET – terapia hormonalna; HER2- – brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR+ – ekspresja receptorów hormonalnych; OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

22.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystykę początkową pacjentów włączonych do badania MONARCH-2 (por. Tab. 85).

Tab. 85. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania MONARCH-2.

Charakterystyka	ABE (N=446)	Placebo (N=223)
Średni wiek (zakres), lata	59 (32-91)	62 (32-87)

Charakterystyka		ABE (N=446)	Placebo (N=223)
Oporność na ET*, n (%)	podstawowa	111 (24,9%)	58 (26,0%)
	wtórna	329 (73,1%)	163 (73,1%)
Ostatnia ET†, n (%)	neoadjuwantowa lub adjuwantowa	263 (59,0%)	133 (59,6%)
	przerzutowa	171 (38,3%)	85 (38,1%)
Wcześniejsze leczenie IA, n (%)	tak	316 (70,9%)	149 (66,8%)
	nie	130 (29,1%)	74 (33,2%)
Status PgR††, n (%)	pozytywny (+)	339 (76,0%)	171 (76,7%)
	negatywny (-)	96 (21,5%)	44 (19,7%)
Umiejscowienie przerzutów‡, n (%)	narządy wewnętrzne	245 (54,9%)	128 (57,4%)
	wyłącznie kości	123 (27,6%)	57 (25,6%)
	inne	75 (16,8%)	38 (17,0%)
Obecność choroby mierzalnej, n (%)	tak	318 (71,3%)	164 (73,5%)
	nie	128 (28,7%)	59 (26,5%)
Rasa‡‡, n (%)	azjatycka	149 (33,4%)	65 (29,1%)
	biała	237 (53,1%)	136 (61,0%)
	inna	29 (6,5%)	13 (5,8%)
Status sprawności wg ECOG [§] , n (%)	0	264 (59,2%)	136 (61,0%)
	1	176 (39,5%)	87 (39,0%)
Wcześniejsza chemioterapia (neoadjuwantowa lub adjuwantowa), n (%)	tak	267 (59,9%)	134 (60,1%)
	nie	179 (40,1%)	89 (39,9%)
Status menopauzalny ^{§§} , n (%)	przed-lub okołomenopauzalny	72 (16,1%)	42 (18,8%)
	pomenopauzalny	371 (83,2%)	180 (80,7%)

* sześciu pacjentów w grupie ABE oraz dwóch pacjentów w grupie placebo nie otrzymywało wcześniejszej ET,

† historia stosowanej ET była niedostępna dla 12 pacjentów w grupie ABE oraz pięciu pacjentów w grupie placebo,

†† po ośmiu pacjentów w każdej z badanych grup miało nieznaną status PgR,

‡ umiejscowienie przerzutów było nieznaną dla trzech pacjentów w grupie ABE,

‡‡ informacja o rasie była niedostępna dla 31 pacjentów w grupie ABE oraz dziewięciu pacjentów w grupie placebo,

§ jeden pacjent w grupie ABE posiadał 2 stopień sprawności wg ECOG,

§§ informacja o statusie menopauzalnym była niedostępna dla trzech pacjentów w grupie ABE oraz jednego pacjenta w grupie placebo

ABE – abemacyklib; ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; ET – terapia hormonalna; IA – inhibitor aromatazy; n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; PgR – receptor progesteronowy.

22.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 86 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu MONARCH-2.

Tab. 86. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu MONARCH-2.

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
ABE + FUL (N=446)	ABE – 150 mg BID w każdym dniu 28-dniowego cyklu. Na początku badania pacjenci otrzymywali ABE w dawce 200 mg BID. Po dokonaniu przeglądu danych na temat bezpieczeństwa i wskaźników zmniejszania dawki protokół badania został zmieniony: nowi pacjenci otrzymywali zmniejszoną dawkę początkową (150 mg), a wszyscy pacjenci otrzymujący dawkę 200 mg zostali poddani obowiązkowej redukcji dawki do 150 mg. FUL – 500 mg we wstrzyknięciu domięśniowym w 1. i 15. dniu pierwszego cyklu oraz 1. dnia kolejnych cykli (co 28 dni).	Leczenie kontynuowano do progresji choroby, śmierci lub wycofania się pacjenta z badania.
Placebo + FUL (N=223)	placebo – 150 mg BID w każdym dniu 28-dniowego cyklu. FUL – 500 mg we wstrzyknięciu domięśniowym w 1. i 15. dniu pierwszego cyklu oraz 1. dnia kolejnych cykli (co 28 dni).	

ABE – abemacyklid; BID – dwa razy dziennie; FUL – fulwestrant; N – liczba badanych.

22.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W Tab. 87 zestawiono pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami.

Tab. 87. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania MONARCH-2.

	ABE	placebo
Liczba randomizowanych pacjentów	446	223
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	282 (63%)	182 (82%)
Przyczyny nieukończenia badania, n (%)		
nie rozpoczęcie leczenia	5 (1%)	0 (0%)
utrata z obserwacji	6 (1%)	4 (2%)
przerwanie leczenia	271 (61%)	178 (80%)

ABE – abemacyklid; n – liczba zdarzeń.

22.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonym badaniu przedstawiono w Tab. 88.

Tab. 88. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
MONARCH-2	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: PFS (analizowany od czasu randomizacji do obiektywnej PD lub śmierci z dowolnej przyczyny).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR), czas trwania odpowiedzi (czas od CR lub PR do PD lub śmierci z dowolnej przyczyny), bezpieczeństwo, tolerancja.</p>

Badanie	Punkty końcowe
	Inne punkty końcowe: OS, jakość życia, farmakokinetyka.

CR – odpowiedź całkowita; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS – przeżycie całkowite; PD – postępująca postać choroby; PFS – przeżycie wolne od progresji; PR – odpowiedź częściowa.

22.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 89 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badania MONARCH-2.

Tab. 89. Randomizacja i zaślepienie badania MONARCH-2.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
MONARCH-2	Wykorzystując interaktywny, oparty na sieci internetowej schemat randomizacji pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 2:1) do otrzymywania abemacyklibu i fulwestrantu lub placebo i fulwestrantu. Randomizacja była stratyfikowana w zależności od miejsca przerzutowego (narządy wewnętrzne / wyłącznie kości / inne) i oporności na ET (podstawowa lub wtórna)	Badanie podwójnie zaślepienie.

ET – terapia hormonalna.

22.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 90 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badania MONARCH-2.

Tab. 90. Hipoteza zerowa i typ analizy badania MONARCH-2.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
MONARCH-2	Badanie zaprojektowane w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności skojarzenia abemacyklibu z fulwestrantem w porównaniu do skojarzenia placebo z fulwestrantem u kobiet z HR+/HER2-zaawansowanym rakiem piersi uprzednio otrzymujących leczenie ET.	Badanie miało na celu porównanie PFS dla skojarzenia abemacyklibu z fulwestrantem w porównaniu do skojarzenia placebo z fulwestrantem. Początkowo planowano włączyć 450 pacjentów do populacji ITT. Jednak po zmianie dawki początkowej (z 200 mg na 150 mg) zaślepionego leku zwiększono wielkość próby do 630 pacjentów w celu zapewnienia co najmniej 450 pacjentów przyjmujących od początku lek w dawce 150 mg. Pierwotną analizę statystyczną dla PFS przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkich pacjentów niezależnie od dawki początkowej. Przeprowadzono analizy wrażliwości obejmujące: 1) pacjentów zakwalifikowanych po zmianie dawki początkowej; 2) pacjentów z postępującą postacią choroby na podstawie zaślepionej, niezależnej weryfikacji centralnej. Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano przy pomocy testu <i>log-rank</i> stratyfikowany przez miejsce przerzutu i oporność na ET. Ostateczna analiza została zaplanowana na moment zaobserwowania 378 wydarzeń PFS, które zapewniły ok. 90% moc testu przy założeniu ilorazu ryzyka wynoszącego 0,703 przy jednostronnym $\alpha=0,025$, co odpowiada 2,75-miesięcznej poprawie w stosunku do rzeczywistej mediany PFS dla grupy

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		kontrolnej wynoszącej 6,5 miesiąca. Oczekiwano, że jedna analiza okresowa skuteczności będzie wynosić 70% ostatecznych zdarzeń PFS. Kontrola α drugorzędowego punktu końcowego (OS) została utrzymana przy użyciu hierarchicznego podejścia testowego. Do porównania częstości binarnych punktów końcowych zastosowano estymator ilorazu szans i stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszela. Dwustronne wartości P zastosowano w celu porównania skuteczności między grupami leczonymi i testów interakcji związanych z czynnikami podgrupy. Do porównania zmiany wielkości guza w czasie wykorzystano analizę eksploracyjną z mieszanym modelem. O ile nie zaznaczono inaczej, wszystkie testy hipotez przeprowadzono na dwustopniowym poziomie 0,05, a wszystkie przedziały ufności wykorzystywały poziom ufności 95%. Bezpieczeństwo oceniono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (tj. populacja bezpieczeństwa). SAS (wersja 9.2 lub nowsza, SAS Institute, Cary, NC) został wykorzystany do analiz statystycznych.

ET – terapia hormonalna; HER2- – brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR+ – ekspresja receptorów hormonalnych; ITT – populacja pacjentów, u których przeprowadzono randomizację (ang. *intention to treat*); OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji.

22.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 91 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu MONARCH-2.

Tab. 91. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu MONARCH-2.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
MONARCH-2	wszystkie	brak danych utraconych

23 Aneks 11. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów

23.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych dla komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 92).

Tab. 92. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
Buzdar 1997	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby po wcześniejszym przyjmowaniu tamoksyfenu lub innej terapii antyestrogenowej w leczeniu zaawansowanego raka piersi lub nawrót choroby po adjuwantowej terapii tamoksyfenem, • stan pomenopauzalny definiowany jako brak funkcjonalności jajników po naturalnej chemicznej, indukowanej promieniowaniem lub chemicznej menopauzie (kobiety powyżej 50 roku życia z brakiem miesiączki przez 12 miesięcy lub młodsze z poziomem hormonu folikulotropowego >40IU/L), • status sprawności wg WHO ≤2. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ujemny status ER (poza pacjentkami wykazującymi odpowiedź na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem, • więcej niż jedna wcześniejsza terapia cytotoksyczna w leczeniu choroby zaawansowanej (poza chemioterapią adjuwantową), • więcej niż jedna wcześniejsza ET w leczeniu choroby zaawansowanej, • choroby współistniejące, • nieprawidłowe wyniki laboratoryjne mogące zagrażać bezpieczeństwu pacjentek lub uniemożliwiać interpretacji wyników badania.
Buzdar 2001	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony histologicznie lub cytologicznie rak piersi (miejscowo zaawansowany, miejscowo nawracający lub przerzutowy), • stan pomenopauzalny (kobiety powyżej 50 roku życia z brakiem miesiączki przez 12 miesięcy lub z poziomem hormonu stymulującego folikulotropinę >40IU/L lub młodsze kobiety, u których poziom hormonu folikulotropowego mieścił się w zakresie okresu pomenopauzalnego lub były po obustronnym usunięciu jajników), • guz hormonozależny (ER+ i/lub PgR+) (nieznany status ER/PgR był akceptowalny, jeśli nie przeprowadzono żadnego testu go oceniającego), • nawrót choroby w czasie adjuwantowej terapii antyestrogenowej (np. tamoksyfenem) lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia (terapia podawana przez co najmniej 6 miesięcy), • dopuszczono uprzednie stosowanie terapii antyestrogenowej w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • dopuszczono uprzednie stosowanie dwóch schematów chemioterapii w leczeniu ABC, pod warunkiem, że przynajmniej jeden został poddany przed terapią antyestrogenową, • co najmniej jedna zmiana nowotworowa mierzalna i/lub możliwa do oceny. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nowotwór złośliwy inny niż rak piersi w ciągu ostatnich 5 lat przed rozpoczęciem badania lub w trakcie badania (z wyjątkiem właściwie leczonego raka szyjki macicy <i>in-situ</i> lub raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry), • zapalny rak piersi, • rozległe przerzuty do wątroby (ponad 33% wątroby zajęte zmianami nowotworowymi odnotowanymi w czasie badania USG i/lub tomografii komputerowej), • przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, • płucne przerzuty limfatyczne obejmujące ponad 50% płuc, • zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w historii (w ciągu ostatnich 3 lat, o ile wiadomo, że zakrzepica nie jest bezpośrednio związana z niedrożnością guza krążenia), • ciężka, niekontrolowana choroba serca, • dławica piersiowa, • zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, • niekontrolowana cukrzyca.
CONFIRM	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym ER+ rakiem piersi, • stan pomenopauzalny, • nawrót choroby w czasie adjuwantowej ET lub w ciągu 1 roku od jej zakończenia, • w przypadku nawrotu choroby ponad rok od zakończenia adjuwantowego leczenia ET lub pacjentów z <i>de novo</i> zaawansowaną chorobą wymagana była wcześniejsza terapia antyestrogenem lub AI w pierwszej linii leczenia, • choroba mierzalna lub możliwa do oceny zgodnie z kryteriami RECIST. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność rozległych zaburzeń czynności wątroby i/lub płuc, • wcześniejsza lub obecna historia przerzutów mózgowo-mięśniowych, • więcej niż jedna chemioterapia lub ET w leczeniu choroby zaawansowanej.
EFFECT	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z nieuleczalnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, • stan pomenopauzalny (tj. ≥ 60 lat lub ≥ 45 lat z brakiem miesiączki przez 12 miesięcy bądź poziomem hormonu folikulotropowego w zakresie okresu pomenopauzalnego lub po obustronnym usunięciu jajników), • progresja choroby w czasie adjuwantowej terapii NSAI (lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia) lub leczenia zaawansowanej choroby przez zastosowanie NSAI, • guz hormonozależny (ER+ i/lub PgR+) określony lokalnie, • status sprawności wg WHO: 0-2,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • oczekiwania długość życia co najmniej 3 miesiące, • obecność co najmniej jednej mierzalnej lub możliwej do oceny (niemierzalnej) zmiany, • dopuszczono uprzednie stosowanie jednego schematu chemioterapii w leczeniu ABC. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność zagrażających życiu przerzutów do narządów wewnętrznych, mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, • wcześniejsze leczenie z użyciem fulwestrantu lub eksemestanu, • intensywna radioterapia lub leczenie cytotoksyczne w ciągu ostatnich 4 tygodni, • skaza krwotoczna lub długotrwała terapia przeciwzakrzepowa w historii.
FINDER I	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, • stan pomenopauzalny, • dodatni status ER pierwotnej lub przerzutowej tkanki nowotworowej ($\geq 10\%$ pozytywnego wybarwienia metodą immunohistochemiczną w lokalnych badaniach laboratoryjnych), • nawrót choroby w czasie adjuwantowej ET lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia; progresja choroby w trakcie ET, która została rozpoczęta ≥ 12 miesięcy po uprzedniej adjuwantowej ET lub w trakcie ET w leczeniu <i>de novo</i> zaawansowanej choroby, • choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie więcej niż jednym wcześniejszym schematem systemowej terapii przeciwnowotworowej innym niż ET w leczeniu choroby zaawansowanej, • leczenie więcej niż jednym wcześniejszym schematem ET w leczeniu choroby zaawansowanej, • współistnienie poważnej choroby, schorzenia lub stanu uniemożliwiającego uczestnictwo w badaniu lub zgodność z procedurami badania.
FINDER II	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, • stan pomenopauzalny, • obecność choroby mierzalnej, • udokumentowany dodatni status ER ($\geq 10\%$ pozytywnego wybarwienia metodą immunohistochemiczną), • nawrót choroby w czasie adjuwantowej ET lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia; progresja choroby w trakcie ET, która została rozpoczęta ≥ 12 miesięcy po uprzedniej adjuwantowej ET lub po leczeniu pierwszego rzutu ET w leczeniu <i>de novo</i> zaawansowanego raka piersi. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zagrażające życiu przerzuty do narządów wewnętrznych, • leczenie więcej niż jednym wcześniejszym schematem systemowej terapii przeciwnowotworowej (innym niż ET w leczeniu choroby zaawansowanej), • intensywna radioterapia lub ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, • nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, • ciężkie współistniejące schorzenie.
Trial 0020	<p>Kryteria włączenia:</p>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, • stan pomenopauzalny (tj. ≥ 60 lat lub ≥ 45 lat z brakiem miesiączki przez 12 miesięcy bądź poziomem hormonu folikulotropowego w zakresie okresu pomenopauzalnego lub po obustronnym usunięciu jajników), • progresja choroby w czasie hormonalnej terapii adjuwantowej lub pierwszej linii leczenia zaawansowanej choroby, • guz hormonozależny (wcześniejsza wrażliwość na terapię hormonalną lub ER+ lub PgR+), • oczekiwania długość życia ponad 3 miesiące, • pacjentki będące odpowiednimi kandydatkami do kolejnej terapii hormonalnej w opinii badacza, • status sprawności wg WHO ≤ 2, • potwierdzony histologicznie lub cytologicznie rak piersi, • obiektywne dowody nawrotu lub progresji choroby niemożliwej do leczenia, • obecność co najmniej jednej mierzalnej lub możliwej do oceny (niemierzalnej) zmiany. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność zagrażającej życiu przerzutowej choroby trzewnej (zdefiniowanej jako rozległe zajęcie wątroby) bądź zajęcie mózgu lub opon miękkich dowolnego stopnia lub objawowego zajęcia węzłów chłonnych płuc, • wcześniejsze leczenie raka piersi z użyciem fulwestrantu lub jakiegokolwiek inhibitora aromatazy, • więcej niż jedno wcześniejsze leczenie hormonalne w zaawansowanym raku piersi, • intensywna radioterapia lub leczenie cytotoksyczne w ciągu ostatnich 4 tygodni, • zastępcza terapia estrogenowa w ciągu 4 tygodni od randomizacji, • leczenie analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący w ciągu 3 miesięcy od randomizacji, • wszelkie współistniejące choroby medyczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zagrozić bezpieczeństwu lub uniemożliwić interpretację wyników.
Trial 0021	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, • stan pomenopauzalny (tj. ≥ 60 lat lub ≥ 45 lat z brakiem miesiączki przez 12 miesięcy bądź poziomem hormonu folikulotropowego w zakresie okresu pomenopauzalnego lub po obustronnym usunięciu jajników), • progresja choroby w czasie hormonalnej terapii adjuwantowej lub pierwszej linii leczenia zaawansowanej choroby, • oczekiwania długość życia ponad 3 miesiące, • guz hormonozależny (wcześniejsza wrażliwość na terapię hormonalną lub ER+ lub PgR+), • status sprawności wg WHO ≤ 2, • potwierdzony histologicznie lub cytologicznie rak piersi, • obiektywne dowody nawrotu lub progresji choroby niemożliwej do leczenia, • obecność co najmniej jednej mierzalnej lub możliwej do oceny (niemierzalnej) zmiany. <p>Kryteria wykluczenia:</p>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • obecność zagrażającej życiu przerzutowej choroby trzewnej (zdefiniowanej jako rozległe zajęcie wątroby) bądź zajęcie mózgu lub opon miękkich dowolnego stopnia, • objawowe zajęcie węzłów chłonnych płuc, • wcześniejsze leczenie raka piersi z użyciem fulwestrantu lub jakiegokolwiek inhibitora aromatazy, • więcej niż jedno wcześniejsze leczenie hormonalne w zaawansowanym raku piersi, • intensywna radioterapia lub leczenie cytotoksyczne w ciągu ostatnich 4 tygodni, • zastępcza terapia estrogenowa w ciągu 4 tygodni od randomizacji, • leczenie analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący w ciągu 3 miesięcy od randomizacji, • wszelkie współistniejące choroby medyczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zagrozić bezpieczeństwu lub uniemożliwić interpretację wyników.
Rose 2003	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • potwierdzony histologicznie lub cytologicznie miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, • stan pomenopauzalny, • mierzalna i/lub możliwa do oceny choroba zgodnie z kryteriami UICC, z obiektywnymi dowodami na progresję choroby w czasie antyestrogenowej terapii pierwszego rzutu, • w mniejszym stopniu kliniczna oporność na uzupełniającą terapię tamoksyfenem podawaną przez co najmniej 6 miesięcy, z chemioterapią uzupełniającą lub bez niej oraz z nawrotem choroby podczas leczenia lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia, • status sprawności wg WHO: 0-2, • ER+ i/lub PgR+ lub statusy obu receptorów nieznane. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, • obustronne rozlane nowotworowe zapalenie węzłów chłonnych, obejmujące $> 50\%$ płuc, lub zapalny rak piersi, • rozległe przerzuty do wątroby lub wyłącznie bolesne zmiany kostne, • więcej niż jeden schemat chemioterapii w leczeniu adjuwantowym lub w leczeniu choroby zaawansowanej, • niekontrolowana choroba serca.
SoFEA	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z HR+ (ER+ i/lub PgR+) rakiem piersi, • stan pomenopauzalny, • progresja lub nawrót choroby w czasie terapii NSA1 (podawanej jako leczenie adjuwantowe przez co najmniej 12 miesięcy lub jako pierwsza linia terapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi przez co najmniej 6 miesięcy), • poprawna czynność wątroby, nerek i układu krwionośnego, • status sprawności wg WHO: 0-2, • pacjentki otrzymujące stabilne leczenie bisfosfonianami przez co najmniej 6 miesięcy lub w związku z przerzutami do kości z innym możliwym

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>do oceny miejscami wystąpienia choroby,</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentki mogły wcześniej otrzymywać tamoksyfen i chemioterapię w ramach leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego lub chemioterapię jako pierwszą linię leczenia przerzutowego raka piersi, a następnie same NSAID przez co najmniej 6 miesięcy. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szybko postępująca choroba w obrębie narządów wewnętrznych, • nowotwór złośliwy inny niż rak piersi w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem właściwie leczonego raka szyjki macicy <i>in-situ</i> lub raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry), • trombocytopenia (ze względu na ryzyko krwawienia podczas domięśniowych wstrzyknięć fulwestrantu), • przyjmowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez dłużej niż 15 dni w ciągu 4 tygodni przed randomizacją.
Xu 2010	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z ER+ zaawansowanym rakiem piersi, u których nastąpił nawrót po wcześniejszej adjuwantowej terapii antyestrogenowej lub u których choroba postępowała w czasie pierwszej terapii antyestrogenowej w leczeniu choroby zaawansowanej, • stan pomenopauzalny (tj. po obustronnym usunięciu jajników lub ≥ 60 lat lub < 60 lat z brakiem miesiączki przez 12 miesięcy bądź stężeniem hormonu folikulotropowego i estradiolu w osoczu w zakresie okresu pomenopauzalnego), • potwierdzony histologicznie lub cytologicznie przerzutowy lub zaawansowany rak piersi nie podlegający leczeniu, • status sprawności wg WHO ≤ 2. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność zagrażających życiu przerzutów do narządów wewnętrznych lub objawowego zajęcia węzłów chłonnych płuc, • więcej niż jedno wcześniejsze leczenie ET choroby zaawansowanej, • więcej niż dwa wcześniejsze schematy chemioterapii leczenia choroby zaawansowanej (dozwolone były dwa wcześniejsze schematy leczenia), • intensywna radioterapia lub leczenie cytotoksyczne w ciągu ostatnich 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, • nowotwór złośliwy (obecnie lub w przeszłości) w ciągu ostatnich 3 lat (inny niż rak piersi lub raka podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy raka skóry lub rak <i>in-situ</i> lub rak szyjki macicy), • stosowanie leczenia niezatwierdzonym lub eksperymentalnym lekiem w ciągu 4 tygodni od randomizacji, • wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na zaburzenia czynności wątroby lub nerek, • skaza krwotoczna w historii, • jakiegokolwiek ciężkie współistniejące schorzenie, • nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.
Zhang 2016	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z ER+ miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, • stan pomenopauzalny, • status sprawności wg WHO: 0-2, • obecność choroby mierzalnej lub niemierzalnej ze zmianami kostnymi, li-

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>tycznymi lub mieszanymi (litycznymi i sklerotycznymi),</p> <ul style="list-style-type: none"> • nawrót choroby w trakcie adjuwantowej ET (tamoksyfen, toremifen lub AI (anastrozol, letrozol, eksemestan)) lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia bądź progresja choroby w trakcie ET, pod warunkiem, że ET rozpoczęto co najmniej 12 miesięcy po zakończeniu adjuwantowego leczenia hormonalnego bądź progresja choroby w trakcie ET podawanej jako leczenie pierwszej linii pacjentom z zaawansowanym rakiem piersi <i>de novo</i>. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność zagrażających życiu przerzutów do narządów wewnętrznych w ciągu ostatnich 3 lat, • nowotwory inne niż rak piersi (z wyjątkiem właściwie leczonego raka podstawonokórkowego, płaskonabłonkowego raka skóry lub raka szyjki macicy <i>in-situ</i>) w ciągu ostatnich 3 lat, • skaza krwotoczna lub długotrwała terapia przeciwzakrzepowa w historii, • więcej niż jedna wcześniejsza chemioterapia lub ET w zaawansowanym raku piersi, intensywna radioterapia lub leczenie cytotoksyczne w ciągu ostatnich 4 tygodni lub terapia strontem-90 w ciągu ostatnich 3 lat, • nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.

ABC – zaawansowany rak piersi; AI – inhibitor aromatazy; ER+ – ekspresja receptorów estrogenowych; ET – terapia hormonalna; HR+ – ekspresja receptorów hormonalnych; NSAI – niesteroïdowe inhibitory aromatazy; PgR+ – ekspresja receptorów progesteronowych; RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; UICC – *International Union Against Cancer*; USG – ultrasonografia; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

23.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do poszczególnych badań (por. Tab. 93, Tab. 94, Tab. 95, Tab. 96, Tab. 97, Tab. 98 oraz Tab. 99).

Tab. 93. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badania Buzdar 1997 i Buzdar 2001.

Charakterystyka		Buzdar 1997			Buzdar 2001		
		ANA 1 mg (N=128)	ANA 10 mg (N=130)	octan megestrolu (N=128)	LET 0,5 mg (N=202)	LET 2,5 mg (N=199)	octan megestrolu (N=201)
Mediana wieku (zakres), lata		65 (29-93)	66 (41-91)	66 (39-90)	66,5 (-)	65,5 (-)	66,0 (-)
Grupa wiekowa, n (%)	≤55 lat	–	–	–	32 (16%)	33 (17%)	38 (19%)
	56-69 lat	–	–	–	84 (42%)	90 (45%)	84 (42%)
	≥70 lat	–	–	–	86 (43%)	76 (38%)	79 (39%)
Mediana masy ciała (zakres), kg		70 (31-112)	70 (40-131)	67 (42-110)	–	–	–
Wcześniejsze leczenie, n (%)	operacyjne	124 (97%)	126 (97%)	122 (95%)	–	–	–
	chemioterapia cytologiczna	58 (45%)	59 (45%)	57 (45%)	–	–	–
	radioterapia	72 (56%)	74 (57%)	76 (59%)	–	–	–
Wcześniejsza terapia antyestrogenowa, n (%)	wyłącznie adjuwantowa	–	–	–	83 (41%)	70 (35%)	78 (39%)
	wyłącznie w chorobie zaawansowanej	–	–	–	103 (51%)	112 (56%)	104 (52%)
	oba rodzaje	–	–	–	16 (8%)	17 (9%)	19 (10%)
Status HR, n (%)	ER+, PgR+	80 (63%)	76 (59%)	70 (55%)	111 (55%)	112 (56%)	104 (52%)
	ER+/PgR+	–	–	–	57 (28%)	45 (24%)	57 (28%)
	ER+, PgR-	25 (20%)	20 (15%)	17 (13%)	–	–	–
	ER+, PgR nieznan	4 (3%)	6 (5%)	14 (11%)	–	–	–
	ER-, PgR+	2 (2%)	0 (0%)	3 (2%)	–	–	–
	ER-, PgR-	1 (<1%)	8 (6%)	8 (6%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)

Charakterystyka		Buzdar 1997			Buzdar 2001		
		ANA 1 mg (N=128)	ANA 10 mg (N=130)	octan megestrolu (N=128)	LET 0,5 mg (N=202)	LET 2,5 mg (N=199)	octan megestrolu (N=201)
	ER-, PgR nieznany	–	–	–	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
	nieznany	16 (13%)	20 (15%)	16 (13%)	31 (15%)	39 (20%)	40 (20%)
Status sprawności wg WHO, n (%)	0	69 (54%)	59 (45%)	60 (47%)	–	–	–
	1	41 (32%)	55 (42%)	51 (40%)	–	–	–
	2	18 (14%)	13 (10%)	15 (12%)	–	–	–
	3	0 (%)	3 (2%)	1 (1%)	–	–	–
	4	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	–	–	–
Wcześniejsze leczenie tamoksyfenem, n (%)	terapia adjuwantowa	60 (47%)	54 (42%)	50 (39%)	–	–	–
	w zaawansowanej chorobie	68 (53%)	76 (58%)	78 (61%)	–	–	–
Wcześniejsza chemioterapia, n (%)	brak	–	–	–	130 (64%)	117 (59%)	115 (57%)
	wyłącznie adjuwantowa	–	–	–	46 (23%)	48 (24%)	57 (28%)
	wyłącznie w chorobie zaawansowanej	–	–	–	15 (7%)	19 (10%)	24 (12%)
	oba rodzaje	–	–	–	11 (5%)	15 (8%)	5 (3%)
Liczba wcześniejszych ET, n (%)	0 (tylko adjuwantowa)	–	–	–	83 (41%)	70 (35%)	78 (39%)
	1	–	–	–	116 (57%)	126 (63%)	120 (60%)
	>1	–	–	–	3 (2%)	3 (2%)	3 (2%)
Czas leczenia tamoksyfenem w zaawansowanej chorobie	n	60	69	76	–	–	–
	mediana czasu, tyg.	100	105	86	–	–	–

Charakterystyka		Buzdar 1997			Buzdar 2001		
		ANA 1 mg (N=128)	ANA 10 mg (N=130)	octan megestrolu (N=128)	LET 0,5 mg (N=202)	LET 2,5 mg (N=199)	octan megestrolu (N=201)
Nawroty choroby w czasie leczenia adjuwantowego tamoksyfenem	n	57	47	50	–	–	–
	mediana czasu bez progresji, tyg.	136	158	189	–	–	–
Okres wolny od choroby, n (%)	stadium IV	–	–	–	24 (12%)	33 (17%)	16 (8%)
	<24 miesięcy	–	–	–	49 (24%)	37 (19%)	50 (25%)
	≥24 miesięcy	–	–	–	129 (64%)	129 (65%)	135 (67%)
Wcześniejsze najlepsza odpowiedź na leczenie, n (%)	całkowita	3 (4%)	5 (7%)	7 (9%)	37 (18%)	42 (21%)	45 (22%)
	częściowa	6 (9%)	8 (11%)	12 (15%)			
	stabilna postać choroby	31 (46%)	34 (45%)	27 (35%)	61 (30%)	70 (35%)	62 (31%)
	postępująca postać choroby	3 (4%)	5 (7%)	5 (6%)	20 (10%)	16 (8%)	16 (8%)
	nieznana	25 (37%)	24 (32%)	27 (35%)	83 (41%)	70 (35%)	78 (39%)
	brak oceny				1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)
Choroba mierzalna, n (%)	tak	82 (64%)	79 (61%)	81 (63%)	–	–	–
	nie	46 (36%)	51 (39%)	47 (37%)	–	–	–
Liczba zajętych miejsc anatomicznych, n (%)	1	–	–	–	111 (55%)	100 (50%)	113 (56%)
	2	–	–	–	73 (36%)	70 (35%)	64 (32%)
	3	–	–	–	18 (9%)	30 (15%)	24 (12%)
Umiejscowienie przerzutów*, n (%)	tkanki miękkie	42 (33%)	45 (35%)	39 (31%)	44 (22%)	36 (18%)	51 (25%)
	kości	87 (68%)	83 (64%)	79 (62%)	57 (28%)	68 (34%)	53 (26%)
	narządy wewnętrzne	51 (40%)	51 (39%)	60 (47%)	101 (50%)	95 (48%)	97 (48%)
	wątroba	18 (14%)	17 (13%)	18 (14%)	–	–	–

Charakterystyka		Buzdar 1997			Buzdar 2001		
		ANA 1 mg (N=128)	ANA 10 mg (N=130)	octan megestrolu (N=128)	LET 0,5 mg (N=202)	LET 2,5 mg (N=199)	octan megestrolu (N=201)
	brak dowodów na zajęcie wątroby	110 (86%)	113 (87%)	110 (86%)	–	–	–
	brak oceny	5 (4%)	12 (9%)	3 (2%)	–	–	–
Zakres choroby przerzutowej, n (%)	wyłącznie tkanki miękkie	17 (13%)	14 (11%)	16 (13%)	–	–	–
	wyłącznie kości	45 (35%)	37 (29%)	41 (32%)	–	–	–
	wyłącznie trzewia	14 (11%)	15 (12%)	22 (17%)	–	–	–
	mieszany	47 (37%)	52 (40%)	46 (36%)	–	–	–
	brak oceny	5 (4%)	12 (9%)	3 (2%)	–	–	–
Status wydajności Karnofsky'ego, n (%)	100%	–	–	–	66 (33%)	58 (29%)	51 (25%)
	<100%	–	–	–	136 (67%)	140 (70%)	140 (75%)
	brak oceny	–	–	–	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
Stadium choroby, n (%)	I/II	–	–	–	6 (3%)	7 (4%)	7 (4%)
	III	–	–	–	11 (5%)	11 (6%)	11 (6%)
	IV	–	–	–	185 (92%)	181 (91%)	183 (91%)

* w badaniu Buzdar 2001 jako główne miejsce przerzutów.

† w badaniu Buzdar 1997 na leczenie tamoksyfenem w zaawansowanej chorobie, w badaniu Buzdar 2001 na leczenie terapią antyestrogenową. ANA – anastrozol; ER – receptor estrogenowy; ET – terapia hormonalna; HR – receptor hormonalny; LET – letrozol; n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; PgR – receptor progesteronowy; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Tab. 94. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniach CONFIRM, EFECT, FINDER I oraz FINDER II.

Charakterystyka	CONFIRM	EFECT	FINDER I	FINDER II
-----------------	---------	-------	----------	-----------

		FUL 500 mg (N=362)	FUL 250 mg (N=374)	FUL (N=351)	EXE (N=342)	FUL AD (N=45)	FUL LD (N=51)	FUL HD (N=47)	FUL AD (N=47)	FUL LD (N=51)	FUL HD (N=46)	
Mediana wieku (zakres), lata		61 (-)	61(-)	63 (38-88)	63 (32-91)	61 (50-77)	62 (43-86)	61 (45-83)	63 (42-88)	69 (38-85)	67 (49-85)	
Rasa biała, n (%)		-	-	-	-	-	-	-	45 (95,7%)	51 (100%)	46 (100%)	
Grupa wiekowa, n (%)	<65 lat (dorośli)	-	-	189 (53,8%)	194 (56,7%)	-	-	-	-	-	-	
	≥65 lat (starsi)	-	-	162 (46,2%)	148 (43,3%)	-	-	-	-	-	-	
Wcześniejsze leczenie, n (%)	adjuwantowa ET*	-	-	217 (61,8%)	199 (58,2%)	-	-	-	-	-	-	
	ET w zaawansowanej chorobie†	-	-	313 (89,2%)	294 (86,0%)	-	-	-	-	-	-	
	1 ET	-	-	145 (41,3%)	147 (43,0%)	-	-	-	-	-	-	
	>1 ET	-	-	206 (58,7%)	195 (57,0%)	-	-	-	-	-	-	
	ET ⁵	anastrozol	-	-	-	-	26 (57,8%)	28 (54,9%)	27 (57,4%)	18 (38,3%)	15 (29,4%)	17 (37,0%)
		tamoksyfen	-	-	-	-	19 (42,2%)	19 (37,3%)	23 (48,9%)	28 (59,6%)	36 (70,6%)	27 (58,7%)
		eksemestan	-	-	-	-	9 (20,0%)	10 (19,6%)	8 (17,0%)	11 (23,4%)	12 (23,5%)	16 (34,8%)
	adjuwantowa chemioterapia	-	-	147 (41,9%)	168 (49,1%)	25 (55,6%)	37 (72,5%)	33 (70,2%)	28 (59,6%)	25 (49,0%)	26 (56,5%)	
	chemioterapia w zaawansowanej chorobie	-	-	87 (24,8%)	74 (21,6%)							
	adjuwantowa radio-	-	-	190	171	15	12	21	25	29	25	

Charakterystyka		CONFIRM		EFFECT		FINDER I			FINDER II		
		FUL 500 mg (N=362)	FUL 250 mg (N=374)	FUL (N=351)	EXE (N=342)	FUL AD (N=45)	FUL LD (N=51)	FUL HD (N=47)	FUL AD (N=47)	FUL LD (N=51)	FUL HD (N=46)
	terapia			(54,1%)	(50,0%)	(33,3%)	(23,5%)	(44,7%)	(53,2%)	(56,9%)	(54,3%)
	radio terapia w zaawansowanej chorobie	–	–	129 (36,8%)	142 (41,5%)						
	inne leczenie BC	–	–	35 (10,0%)	29 (8,5%)	–	–	–	–	–	–
choroba AI-wrażliwa, n (%)		–	–	–	210 (61,4%)	–	–	–	–	–	–
choroba AI-oporna, n (%)		–	–	–	132 (38,6%)	–	–	–	–	–	–
Stadium zaawansowania choroby, n (%)	miejscowo zaawansowana	4 (1,1%)	11 (2,9%)	8 ^{††} (2,3%)	10 (2,9%)	1 (2,2%)	2 (3,9%)	0 (0%)	1 (2,1%)	3 (5,9%)	2 (4,3%)
	przerzutowa	358 (98,9%)	363 (97,1%)	342 ^{††} (97,4%)	332 (97,1%)	44 (97,8%)	49 (96,1%)	47 (100,0%)	46 (97,9%)	48 (94,1%)	44 (95,7%)
Mediana liczby miejsc przerzutów, n (zakres)		2 (1-6)	2 (0-7)	–	–	–	–	–	–	–	–
Umiejscowienie przerzutów [‡] , n (%)	kości	–	–	236 (67,2%)	227 (66,4%)	–	–	–	–	–	–
	płuca	–	–	121 (34,5%)	124 (36,3%)	–	–	–	–	–	–
	wątroba	–	–	109 (31,1%)	110 (32,2%)	–	–	–	–	–	–
	węzły chłonne	–	–	104 (29,6%)	117 (34,2%)	–	–	–	–	–	–
	skóra/ tkanki miękkie	–	–	71 (20,2%)	58 (17,0%)	–	–	–	–	–	–
	inne	–	–	48	56	–	–	–	–	–	–

Charakterystyka		CONFIRM		EFFECT		FINDER I			FINDER II		
		FUL 500 mg (N=362)	FUL 250 mg (N=374)	FUL (N=351)	EXE (N=342)	FUL AD (N=45)	FUL LD (N=51)	FUL HD (N=47)	FUL AD (N=47)	FUL LD (N=51)	FUL HD (N=46)
				(13,7%)	(16,4%)						
Mediana czasu od diagnozy do randomizacji, miesiące (zakres)		60,5 (0,9-338,6)	59,9 (1,9-418,4)								
Zajęcie narządów wewnętrznych, n (%)	tak	205 ⁵⁵⁵ (57,0%)	198 ⁵⁵⁵ (53,0%)	197 (56,1%)	198 (57,9%)	26 (57,8%)	28 (54,9%)	27 (57,4%)	34 (72,3%)	41 (80,4%)	37 (80,4%)
	nie	157 ^E (43,0%)	176 ^E (47,0%)	154 (43,9%)	144 (42,1%)	19 (42,2%)	23 (45,1%)	20 (42,6%)	13 (27,7%)	10 (19,6%)	9 (19,6%)
Status HR, n (%)	ER+ i/lub PgR+	–	–	345 (98,3%)	336 (98,2%)	–	–	–	–	–	–
	ER+ i PgR+	241 (66,6%)	266 (71,1%)	237 (67,5%)	193 (56,4%)	32 (71,7%)	36 (70,6%)	30 (63,8%)	30 (63,8%)	32 (62,7%)	32 (69,6%)
	ER+ i PgR-	92 (25,4%)	96 (25,7%)	–	–	13 (28,9%)	15 (29,4%)	17 (36,2%)	16 (34,0%)	18 (35,3%)	14 (30,4%)
	ER+ i PgR nieznan	29 (8,0%)	12 (3,2%)	–	–	–	–	–	1 (2,1%)	1 (2,0%)	0 (0%)
Inne ^{FF} , n (%)		–	–	6 (1,7%)	6 (1,8%)	–	–	–	–	–	–
Status HER2, n (%)	pozytywny (+)	–	–	–	–	6 (13,3%)	1 (2,0%)	7 (14,9%)	2 (4,3%)	1 (2,0%)	3 (6,5%)
	negatywny (-)	–	–	–	–	36 (80,0%)	50 (90,8%)	40 (85,1%)	37 (78,7%)	37 (72,5%)	32 (69,6%)
	nieznan	–	–	–	–	3 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (17,0%)	13 (25,5%)	11 (23,9%)
Status sprawności wg WHO, n (%)	0 (normalna aktywność)	–	–	194 (55,3%)	181 (52,9%)	39 (86,7%)	44 (86,3%)	40 (85,1%)	26 (55,3%)	31 (60,8%)	31 (67,4%)
	1 (ograniczona aktywność)	–	–	133 (37,9%)	149 (43,6%)	6 (13,3%)	6 (11,8%)	7 (14,9%)	20 (42,6%)	16 (31,4%)	14 (30,4%)

Charakterystyka		CONFIRM		EFFECT		FINDER I			FINDER II		
		FUL 500 mg (N=362)	FUL 250 mg (N=374)	FUL (N=351)	EXE (N=342)	FUL AD (N=45)	FUL LD (N=51)	FUL HD (N=47)	FUL AD (N=47)	FUL LD (N=51)	FUL HD (N=46)
	2 (≥50% czasu spędzone w łóżku)	–	–	24 (6,8%)	12 (3,5%)	0 (0%)	1 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (7,8%)	1 (2,2%)
Choroba mierzalna, n (%)	tak	–	–	270 (76,9%)	270 (78,9%)	–	–	–	–	–	–
	nie	–	–	81 (23,1%)	72 (21,1%)	–	–	–	–	–	–
Typ histologiczny, n (%)	naciekowy rak przewodowy	–	–	–	–	41 (91,1%)	50 (98,0%)	44 (93,6%)	36 (76,6%)	39 (76,5%)	33 (71,7%)
	naciekowy rak zrazikowego	–	–	–	–	1 (2,2%)	1 (2,0%)	2 (4,3%)	8 (17,0%)	4 (7,8%)	6 (13,0%)
	inny	–	–	–	–	3 (6,7%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)	3 (6,4%)	8 (15,7%)	7 (15,2%)
Stopień guza, n (%)	1	–	–	–	–	6 (13,3%)	5 (9,8%)	3 (6,4%)	7 (14,9%)	8 (15,7%)	5 (10,9%)
	2	–	–	–	–	20 (44,4%)	19 (37,3%)	18 (38,3%)	15 (31,9%)	22 (43,1%)	23 (50,0%)
	3	–	–	–	–	7 (15,6%)	12 (23,5%)	13 (27,7%)	16 (34,0%)	11 (21,6%)	10 (21,7%)
	nieoceniony/ nieznan	–	–	–	–	12 (26,7%)	15 (29,4%)	13 (27,7%)	9 (19,1%)	10 (19,6%)	8 (17,4%)
Czas nawrotu ⁵⁵ choroby w odniesieniu do zastosowanej ET, n (%)	w trakcie terapii adjuwantowej	175 (48,3%)	169 (45,2%)	–	–	18 (40,0%)	17 (33,3%)	28 (59,6%)	24 (51,1%)	18 (35,3%)	15 (32,6%)
	0-12 miesięcy po zakończeniu terapii adjuwantowej	16 (4,4%)	27 (7,2%)	–	–	5 (11,1%)	2 (3,9%)	0 (0%)	2 (4,3%)	3 (5,9%)	1 (2,2%)
	>12 miesięcy po zakończeniu terapii	36 (9,9%)	52 (13,9%)	–	–	10 (22,2%)	15 (29,4%)	6 (12,8%)	5 (10,6%)	12 (23,5%)	9 (19,6%)

Charakterystyka		CONFIRM		EFFECT		FINDER I			FINDER II		
		FUL 500 mg (N=362)	FUL 250 mg (N=374)	FUL (N=351)	EXE (N=342)	FUL AD (N=45)	FUL LD (N=51)	FUL HD (N=47)	FUL AD (N=47)	FUL LD (N=51)	FUL HD (N=46)
	adjuwantowej										
	w trakcie leczenia <i>de novo</i> zaawansowanej choroby	130 (35,9%)	125 (33,4%)	–	–	12 (26,7%)	17 (33,3%)	12 (25,5%)	16 (34,0%)	18 (35,3%)	20 (43,5%)
	inny	5 (1,4%)	1 (0,3%)	–	–	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,2%)

* 38 (10,8%) pacjentów w grupie FUL i 48 (14,0%) pacjentów w grupie EXE przyjęło ostatnią terapię NSAİ jako terapię adjuwantową,

† 310 (88,3%) pacjentów w grupie FUL i 293 (85,7%) pacjentów w grupie EXE przyjęło ostatnią terapię NSAİ jako leczenie zaawansowanej choroby,

†† stadium choroby było nieznane u jednej osoby w grupie FUL,

‡ pacjenci mogli mieć >1 miejsce przerzutów (nie sumuje się do 100%),

‡‡ jeden pacjent w grupie FUL oraz pięciu pacjentów w grupie EXE nie spełniało kryterium pozytywnego statusu ER/PgR na początku badania; pozostałych pięciu pacjentów w grupie FUL oraz jeden pacjent w grupie EXE nie spełniało kryterium pozytywnego statusu ER/PgR na początku badania ale spełniali go wcześniej,

§ dopuszczalne było stosowanie więcej niż jednego leku w zakresie ET,

§§ w badaniu CONFIRM podany został czas nawrotu/progresji choroby,

§§§ zgodnie z publikacją Dileo 2011,

€ obliczenia własne.

AD – dawka niska; BC – rak piersi (ang. *breast cancer*); ER – receptor estrogenowy; ET – terapia hormonalna; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; HD – wysoka dawka; HR – receptor hormonalny; LD – dawka nasycająca; n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; PgR – receptor progesteronowy; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Tab. 95. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniach Howell 2002 i Osborne 2002.

Charakterystyka		Trial 0020		Trial 0021	
		FUL (N=222)	ANA (N=229)	FUL (N=206)	ANA (N=194)
Średni wiek (zakres), lata		63 (35-86)	64 (33-89)	63 (33-89)	62 (36-94)
Średnia masa ciała (zakres), kg		69 (41-124)	68 (40-100)	72 (37-127)	73 (43-134)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	chemioterapia cytotoksyczna	94 (42,3%)	98 (42,8%)	129 (62,6%)	122 (62,9%)
	ET w zaawansowanej chorobie	126 (56,8%)	129 (56,3%)	110 (53,4%)	97 (50,0%)
	adjuwantowa ET	121 (54,5%)	119 (52%)	122 (59,2%)	116 (59,8%)
Status HR, n (%)	ER i/lub PgR +	163 (73,4%)	183 (79,9%)	179 (86,9%)	169 (87,1%)
	ER i/lub PgR nieznane	51 (23%)	37 (16,2%)	13 (6,3%)	15 (7,7%)
	ER i/lub PgR -	8 (3,6%)	9 (3,9%)	14 (6,8%)	10 (5,2%)
Choroba przerzutowa lub nawrotowa na początku badania, n (%)	piersi	21 (9,5%)	30 (13,1%)	8 (3,9%)	8 (4,1%)
	skóry	40 (18%)	35 (15,3%)	43 (20,9%)	41 (21,1%)
	kości	115 (51,8%)	117 (51,1%)	90 (43,7%)	85 (43,8%)
	wątroby	48 (21,6%)	56 (24,5%)	47 (22,8%)	45 (23,2%)
	płuc	56 (25,2%)	60 (26,2%)	63 (30,6%)	60 (30,9%)
	węzłów chłonnych	78 (35,1%)	83 (36,2%)	58 (28,2%)	56 (28,9%)
	inne	27 (12,2%)	18 (7,9%)	22 (10,7%)	8 (4,1%)
Zakres przerzutów lub nawrotów choroby na początku badania, n (%)	wyłącznie tkani miękkie	11 (5,0%)	8 (3,5%)	12 (5,8%)	13 (6,7%)
	wyłącznie kości	38 (17,1%)	40 (17,5%)	47 (22,8%)	43 (22,2%)
	wyłącznie trzewia	30 (13,5%)	41 (17,9%)	39 (18,9%)	45 (23,2%)
	wyłącznie węzły chłonne	22 (9,9%)	21 (9,2%)	15 (7,3%)	17 (8,8%)
	nie zarejestrowano	0 (0%)	1 (0,4%)	1 (0,5%)	2 (1,0%)
	mieszany*	121 (54,5%)	118 (51,5%)	92 (44,7%)	74 (38,1%)
Zmiany mierzalne [†] , n (%)		131 (59,0%)	142 (62,0%)	114 (55,3%)	107 (55,2%)
Zmiany niemierzalne, n (%)		91 (41,0%)	87 (38,0%)	92 (44,7%)	87 (44,8%)

Pacjenci mogą znajdować się w więcej niż jednej kategorii (tj. nie sumuje się do 100%).

* definiowany jako przerzuty lub nawrót choroby piersi i/lub kombinacji skóry, kości, wątroby, płuc, węzłów chłonnych.

[†] Zmiany mierzalne to zmiany, które można było zmierzyć klinicznie w dwóch prostopadłych osiach, z których co najmniej jeden wymiar był $\geq 2,5$ cm lub mierzalne za pomocą obrazowania w dwóch prostopadłych osiach, z co najmniej jednym wymiarem o wartości $\geq 1,0$ cm.

ANA – anastrozol; ER – receptor estrogenowy; ET – terapia hormonalna; FUL – fulwestrant; HR – receptor hormonalny; n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; PgR – receptor progesteronowy.

Tab. 96. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Rose 2003.

Charakterystyka		LET (N=356)	ANA (N=357)
Mediana wieku (zakres), lata		64 (32-92)	63 (27-88)
Grupa wiekowa, n (%)	≤55 lat	88 (25%)	94 (26%)
	56-69 lat	164 (46%)	154 (43%)
	≥70 lat	104 (29%)	109 (31%)
Rasa, n (%)	biała	336 (94%)	339 (95%)
	inna	20 (6%)	18 (5%)
Region, n (%)	Europa Wschodnia	112 (31%)	111 (31%)
	Europa Zachodnia	173 (49%)	172 (48%)
	reszta świata	71 (20%)	74 (21%)
Median BMI (zakres), kg/m ²		26,5 (17,8-52,7)	26,6 (16,6-44,4)
Status HR, n (%)	ER+ i PgR+	102 (29%)	104 (29%)
	ER+ lub PgR+	71 (20%)	63 (18%)
	nieznany	183 (51%)	190 (53%)
Dominujące umiejscowienie choroby*, n (%)	tkanka miękka	85 (24%)	84 (24%)
	kości	85 (24%)	87 (24%)
	narządy wewnętrzne	185 (52%)	186 (52%)

* jeden pacjent w grupie stosującej letrozol nie miał aktywnej zmiany przerzutowej w momencie rejestracji.

ANA – anastrozol; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); ER – receptor estrogenowy; HR – receptor hormonalny; LET – letrozol; n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; PgR – receptor progesteronowy.

Tab. 97. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu SoFEA.

Charakterystyka		FUL* (N=231)	EXE (N=249)
Wiek (zakres), lata		63,4 (57,0-73,5)	66,0 (59,2-75,0)
Status HR, n (%)	ER+, PgR+	124 (54%)	132 (53%)
	ER+, PgR-	33 (14%)	23 (9%)
	ER+, PgR nieznany	71 (31%)	91 (37%)
	ER-/nieznany, PgR+	1 (<1%)	2 (1%)
	ER nieznany, PgR nieznany	2 (1%)	1 (<1%)
Status HER2, n (%)	pozytywny (+)	14 (6%)	17 (7%)
	negatywny (-)	141 (61%)	142 (57%)
	nieznany	76 (33%)	90 (36%)
Wcześniejsze stosowanie adjuwantowej terapii tamoksyfenem, n (%)		170 (74%)	166 (67%)
Czas od pierwszej diagnozy do pierwszego nawrotu (zakres), lata		5,1 (2,4-9,7)	5,2 (2,0-10,2)
Czas trwania terapii NSA	ogólnie	21,2 (12,0-34,5)	20,1 (12,9-32,9)
	terapia adjuwantowa	24,9 (17,4-41,9)	24,2 (18,5-41,9)

Charakterystyka		FUL* (N=231)	EXE (N=249)
przed randomizacją (zakres), lata	w ramach miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego BC	18,6 (11,7-33,1)	19,3 (12,1-31,0)
Schemat leczenia NSA1, n (%)	terapia adjuwantowa	50 (22%)	42 (17%)
	w ramach miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego BC, <1 rok	49 (21%)	51 (20%)
	w ramach miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego BC, 1 do <2 lat	61 (26%)	88 (35%)
	w ramach miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego BC, ≥2 lat	71 (31%)	68 (27%)
Umiejscowienie nawrotu†, n (%)	narządy wewnętrzne	143 (62%)	145 (58%)
	tkanka miękka lub węzeł	50 (22%)	71 (29%)
	kości	37 (16%)	32 (13%)

* kombinacja FUL + placebo w publikacji,

† informacje o umiejscowieniu nawrotu były nieznane dla jednej pacjentki w grupie FUL oraz jednej pacjentki w grupie EXE.

BC – rak piersi (ang. *breast cancer*); ER – receptor estrogenowy; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; HR – receptor hormonalny; n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; PgR – receptor progesteronowy.

Tab. 98. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Xu 2010.

Charakterystyka		FUL (N=121)	ANA (N=113)
Wiek, lata	średnia (SD)	53,4 (8,3)	54,8 (9,8)
	zakres	33-78	31-77
BMI, kg/m ²	średnia (SD)	24,5 (3,3)	24,1 (3,8)
	zakres	17,6-37,4	15,4-33,0
Obecność choroby mierzalnej na początku badania, n (%)		83 (69%)	83 (73%)
Typ histologiczny, n (%)	naciekowy rak przewodowy	97 (80%)	90 (80%)
	naciekowy rak zrazikowego	9 (7%)	10 (9%)
	Rdzeniowy	1 (1%)	1 (1%)
	Page t's	1 (1%)	0 (0%)
	inny	13 (11%)	12 (11%)
Status sprawności wg WHO, n (%)	0	89 (74%)	89 (79%)
	1	27 (22%)	19 (17%)
	2	5 (4%)	5 (4%)
Liczba poprzednich ratujących życie schematów chemioterapii, n (%)	1	42 (68%)	37 (76%)
	2	20 (32%)	12 (24%)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); FUL – fulwestrant; n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; SD – odchylenie standardowe; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Tab. 99. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Zhang 2016.

Charakterystyka		FUL 500 mg (N=111)	FUL 250 mg (N=110)	
Płeć żeńska, n (%)		111 (100%)	110 (100%)	
Wiek, lata	średnia (SD)	53,6 (10,1)	53,1 (10,2)	
	mediana (zakres)	55 (25-80)	55 (31-76)	
Grupa wiekowa, n (%)	<50 lat	37 (33,3%)	40 (36,4%)	
	50-<65 lat	61 (55,0%)	56 (50,9%)	
	≥65 lat	13 (11,7%)	14 (12,7%)	
Masa ciała, kg	średnia (SD)	61,0 (8,5)	60,5 (10,0)	
	mediana (zakres)	60,0 (35,0-85,0)	58,8 (42,0-88,0)	
BMI, kg/m ²	średnia (SD)	24,0 (3,2)	23,9 (3,7)	
	mediana (zakres)	23,7 (14,4-34,0)	23,1 (16,3-35,1)	
Grupa BMI (kg/m ²), n (%)	niedowaga (<18,5)	2 (1,8%)	2 (1,8%)	
	prawidłowa masa ciała (≥18,5-<24)	56 (50,5%)	64 (58,2%)	
	nadwaga (≥24-<28)	45 (40,5%)	25 (22,7%)	
	otyłość (≥28)	8 (7,2%)	19 (17,3%)	
Wzrost, cm	średnia (SD)	159,4 (4,5)	159,1 (5,5)	
	mediana (zakres)	160 (150-170)	160 (146-172)	
Wcześniejsze ET, n (%)	ET w zaawansowanej chorobie	antyestrogen	58 (52,3%)	61 (55,5%)
		AI	50 (45,0%)	42 (38,2%)
	adjuwantowa ET	antyestrogen	7 (6,3%)	7 (6,4%)
		AI	28 (25,2%)	23 (20,9%)
Ostatnia ET przed randomizacją, n (%)	antyestrogen	58 (52,3%)	63 (57,3%)	
	AI	53 (47,7%)	47 (42,7%)	
Wcześniejsza chemioterapia*, n (%)	adjuwantowa	98 (88,3%)	94 (85,5%)	
	w chorobie zaawansowanej	25 (22,5%)	20 (18,2%)	
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	adjuwantowa	55 (49,5%)	53 (48,2%)	
	leczenie paliatywne	11 (9,9%)	12 (10,9%)	

AI – inhibitor aromatazy; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); ET – terapia hormonalna; FUL – fulwestrant; n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; SD – odchylenie standardowe.

23.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 100 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

Tab. 100. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
---------	-------	------------	-----------------

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
Buzdar 1997	ANA 1 mg (N=128)	Anastrozol w dawce 1 mg podawany QD doustnie jako powlekana, biała tabletki.	Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby lub do czasu wycofania się z leczenia z dowolnego powodu, innego niż progresja. Pacjenci, którzy wycofali się z leczenia przed progresją byli monitorowani do momentu progresji choroby.
	ANA 10 mg (N=130)	Anastrozol w dawce 10 mg podawany QD doustnie jako powlekana, biała tabletki.	
	octan megestrolu (N=128)	Octan megestrolu w dawce 40 mg podawany QID doustnie jako biała tabletki.	
Buzdar 2001	LET 0,5 mg (N=202)	Letrozol w dawce 0,5 mg podawany QD oraz kapsułka z placebo podawana QID.	Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź pełna lub częściowa lub u których wystąpiła stabilna choroba kontynuowali leczenie do czasu progresji choroby lub wycofania z innego powodu. Po przerwaniu badania pacjenci byli obserwowani aż do zgonu lub do czasu ich utraty przez okres 60 miesięcy od pierwszej wizyty studyjnej.
	LET 2,5 mg (N=199)	Letrozol w dawce 2,5 mg podawany QD oraz kapsułka z placebo podawana QID.	
	octan megestrolu (N=201)	Octan megestrolu w dawce 40 mg podawany QID oraz tabletki placebo podawana QD.	
CONFIRM	FUL 500 mg (N=362)	Fulwestrant w dawce 500 mg podawany jako dwie 5 mL iniekcje domięśniowe, po jednej w każdy posiłek, w dniu 0., 14. oraz 28., a następnie co 28 (±3) dni.	Brak informacji na temat czasu obserwacji.
	FUL 250 mg (N=374)	Fulwestrant w dawce 250 mg podawany jako dwie 5 mL iniekcje domięśniowe (jedna iniekcja fulwestrantu i jedna iniekcja placebo), po jednej w każdy posiłek, w dniu 0., 14. (dwie iniekcje placebo) oraz 28. dniu, a następnie co 28 (±3) dni.	
EFFECT	FUL (N=351)	Fulwestrant w dawce 250 mg/5 mL (x2) lub odpowiadająca 5 mL (x2) oleista substancja placebo w postaci iniekcji domięśniowych do każdego z posiłków (500 mg lub odpowiadające placebo) podawane 1. dnia, a następnie pojedyncza iniekcja 250 mg fulwestrantu/placebo w dniu 14. i 28. Iniekcje po 28 dniu następowały co 28 (±3) dni.	Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu progresji choroby lub innych zdarzeń wymagających przerwania leczenia. Niniejsze badanie nie było badaniem typu crossover. Następnie pacjenci byli obserwowani aż do śmierci. Pacjenci, którzy wycofali się z przyjmowania leczenia przed progresją, byli obserwowani aż do progresji i śmierci. Wszyscy pacjenci byli na comiesięcznej wizycie u lekarza do 6. miesiąca, a następnie co 3 miesiące. Ocena guza przeprowadzono co 8 tygodni od początku badania do 6. miesiąca, a następnie co 3 miesiące do progresji choroby.
	EXE (N=342)	Eksemestan w dawce 25 mg oraz odpowiadające mu placebo był podawany doustnie QD.	
FINDER I	FUL AD (N=45)	Fulwestrant w dawce 250 mg podawany w dniu 0. i 28. a następnie co 28 dni z podwójną iniekcją placebo w 14. dniu leczenia.	Leczenie fulwestrantem kontynuowano do momentu progresji choroby lub spełnienia jakiegokolwiek innego kryterium zaprzestania leczenia.
	FUL LD	Po dawce początkowej równej	

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
	(N=51)	500 mg w dniu 0. fulwestrant podawany w dawce 250 mg w dniu 14. i 28. a następnie co 28 dni.	
	FUL HD (N=47)	Fulwestrant w dawce 500 mg podawany w dniu 0., 14. i 28. a następnie co 28 dni.	
FINDER II	FUL AD (N=47)	Fulwestrant w dawce 250 mg co miesiąc.	Leczenie fulwestrantem kontynuowano do momentu progresji choroby lub spełnienia jakiegokolwiek innego kryterium zaprzestania leczenia: dobrowolne przerwanie leczenia, obawy dotyczące bezpieczeństwa (zgodnie z oceną prowadzącego badanie), nieprzestrzeganie zaleceń, utrata pacjenta z obserwacji. Wszyscy pacjenci byli obserwowani co 12 tygodni pod względem progresji choroby.
	FUL LD (N=51)	Fulwestrant w dawce 500 mg podany w 0. dniu leczenia oraz w dawce 250 mg w 14. i 28. dniu pierwszego miesiąca leczenia, a następnie dawka 250 mg co 28 dni.	
	FUL HD (N=46)	Fulwestrant w dawce 500 mg co miesiąc + 500 mg 14. dnia pierwszego miesiąca leczenia.	
Trial 0020	FUL (N=222)	Fulwestrant w dawce 250 mg podawany powoli raz w miesiącu (co 28±3 dni) jako wstrzyknięcie domięśniowe (po jednym wstrzyknięciu 2,5 ml roztworu jednodawkowego na bazie oleju rycynowego w każdy z pośladków).	Personel medyczny obserwował każdego pacjenta co miesiąc, ponieważ wymagali oni iniekcji fulwestrantu lub placebo.
	ANA (N=229)	Anastrozol w dawce 1 mg podawany doustnie QD w postaci okrągłych, białych, powlekanych tabletek.	
Trial 0021	FUL (N=206)	Fulwestrant w dawce 250 mg podawany powoli raz w miesiącu (co 28±3 dni) jako wstrzyknięcie domięśniowe (po jednym wstrzyknięciu 2,5 ml roztworu jednodawkowego na bazie oleju rycynowego w każdy z pośladków).	Personel medyczny obserwował każdego pacjenta co miesiąc, ponieważ wymagali oni iniekcji fulwestrantu lub placebo. Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu progresji choroby lub innych zdarzeń wymagających przerwania leczenia (wówczas przerywano badaną terapię i włączano leczenie standardowe wg uznania lekarza prowadzącego). Następnie pacjenci byli obserwowani aż do śmierci. Pacjentów, którzy wycofali się z badania przed progresją, obserwowano aż do progresji choroby i śmierci.
	ANA (N=194)	Anastrozol w dawce 1 mg podawany doustnie QD w postaci okrągłych, białych, powlekanych tabletek.	
Rose 2003	LET (N=356)	Letrozol w dawce 2,5 mg podawany doustnie QD.	Podczas leczenia, skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w odstępach 3-miesięcznych, aż do progresji choroby lub 30-

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
	ANA (N=357)	Anastrozol w dawce 1 mg podawany doustnie QD.	miesięcznego odciążenia. Badanie zostało zaprojektowane w dwóch etapach: faza podstawowa: 12 miesięcy, druga faza: kolejne 18 miesięcy (jeśli po fazie podstawowej istniały dowody na ogólną korzyść dla pacjenta).
SoFEA	FUL (N=231)	Podawany w schemacie dawki uderzeniowej, we wstrzyknięciu domięśniowym (mięsień pośladkowy wielki). W pierwszym dniu dawka 500 mg, a następnie dawka 250 mg w dniu 15. i 29., a kolejne wstrzyknięcia co 28 dni. Powolne iniekcje trwające co najmniej 2 min.	Wszystkie terapie podawane aż do progresji choroby lub wycofania z badania.
	EXE (N=249)	Dawka 25 mg podawana doustnie, QD.	
Xu 2010	FUL (N=121)	Fulwestrant w dawce 250 mg podawany co 4 tygodnie jako iniekcja domięśniowa w skojarzeniu z placebo (jako anastrozol) podawanym QD.	Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub spełnienia któregośkolwiek z kryteriów zaprzestania leczenia.
	ANA (N=113)	Anastrozol w dawce 1 mg podawany doustnie QD w skojarzeniu z placebo (jako fulwestrant) podawanym co miesiąc.	
Zhang 2016	FUL 500 mg (N=111)	Fulwestrant w dawce 500 mg podawany w dwóch 5 ml zastrzykach domięśniowych (po jednym na każdy pośladek) w dniu 0., 14. i 28. Leczenia, a następnie co 28 dni.	Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby lub do momentu spełnienia któregośkolwiek z kryteriów przerwania leczenia. Po zablokowaniu bazy danych nastąpiło odśledzenie pacjentek i przeniesienie ich do leczenia otwartego (pacjenci z grupy fulwestrantu w dawce 250 mg zaprzestali otrzymywania iniekcji placebo). Pacjentki były poddawane ocenie klinicznej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy badania, a następnie co 12 tygodni. Postęp choroby oceniano przez RECIST (wersja 1.1) co 12 tygodni (± 2 tygodnie) od pierwszej wizyty do progresji choroby. AE rejestrowano podczas każdej wizyty w czasie trwania badania i kodowano przy użyciu słownika medycznego dla działań regulacyjnych (ang. <i>Regulatory Activitie</i>) (wersja 16.1).
	FUL 250 mg (N=110)	Pacjentki w grupie otrzymującej fulwestrant w dawce 250 mg otrzymali po 5 ml domięśniowym wstrzyknięciu fulwestrantu i jednej iniekcji placebo (po jednym na każdy pośladek) w dniu 1., 28., a następnie co 28 dni oraz otrzymywały dwa wstrzyknięcia placebo w 14. dniu.	

AD – dawka niska; AE – zdarzenie niepożądane; ANA – anastrozol; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; HD – wysoka dawka; LD – dawka nasyciona; N – liczba badanych; QD – raz dziennie; QID – cztery razy dziennie; RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

23.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W Tab. 101 zestawiono pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami. Informacja ta była niedostępna dla badań Buzdar 1997, EFECT, Howell 2002 oraz Osborne 2002.

Tab. 101. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.

	Buzdar 2001*			CONFIRM		FINDER I			FINDER I		
	LET 0,5 mg	LET 2,5 mg	octan megestrolu	FUL 500 mg	FUL 250 mg	FUL AD	FUL LD	FUL HD	FUL AD	FUL LD	FUL HD
Liczba randomizowanych pacjentów	202	199	201	362	374	45	51	47	47	51	46
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	178 (88%)	177 (89%)	191 (95%)	321 (89%)	343 (92%)	31 (69%)	34 (67%)	33 (70%)	36 (77%)	34 (67%)	32 (70%)
Przyczyny nieukończenia badania, n (%)											
nie rozpoczęcie leczenia	b.d.	b.d.	b.d.	1 (<1%)	0 (0%)	n.d.	n.d.	n.d.	0 (0%)	1 ^{††} (2%)	0 (0%)
niepełnienie kryteriów kwalifikacji	b.d.	b.d.	b.d.	3 (<1%)	4 (1%)	n.d.	n.d.	n.d.	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
subiektywna progresja choroby	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.	n.d.	1 (2%)	2 (4%)	2 (4%)	n.d.	n.d.	n.d.
postępująca postać choroby	b.d.	b.d.	b.d.	258 (71%)	278 (74%)	27 (60%)	31 (61%)	28 (60%)	31 (66%)	25 (49%)	27 (59%)
zgon	7 (3,5%)	4 (2,0%)	4 (2,0%)	8 (2%)	13 (3%)	n.d.	n.d.	n.d.	1 (2%)	4 (8%)	0 (0%)
zdarzenia niepożądane	14 (6,9%)	13 (6,6%)	23 (11,4%)	8 (2%)	6 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	2 (4%)	2 (4%)	0 (0%)
decyzja pacjenta lub badacza	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.	n.d.	2 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
utrata z obserwacji	b.d.	b.d.	b.d.	3 (<1%)	1 (<1%)	n.d.	n.d.	n.d.	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
pacjent nie skłonny do kontynuacji leczenia	b.d.	b.d.	b.d.	5 (1%)	5 (1%)	n.d.	n.d.	n.d.	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
pacjent nieskłonny do kontynuacji badania	b.d.	b.d.	b.d.	13 (4%)	11 (3%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
niezgodność z protokołem	b.d.	b.d.	b.d.	2 (<1%)	2 (<1%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	n.d.	n.d.	n.d.
wzrost wskaźnika guza	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.	n.d.	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	n.d.	n.d.	n.d.
inne	b.d.	b.d.	b.d.	20 [†] (6%)	23 [†] (6%)	n.d.	n.d.	n.d.	1 [†] (2%)	1 ^{††} (2%)	2 [§] (4%)

	Buzdar 2001*			CONFIRM		FINDER I			FINDER I		
	LET 0,5 mg	LET 2,5 mg	octan me-gestrolu	FUL 500 mg	FUL 250 mg	FUL AD	FUL LD	FUL HD	FUL AD	FUL LD	FUL HD

* brak dokładnych informacji na temat przyczyn nieukończenia badania przez pacjentów, w publikacji pojawia się zdanie, że większość pacjentów przerywała badanie z powodu progresji choroby, brak jednak konkretnych danych.

† np. postęp choroby oceniany na podstawie ocen innych niż RECIST, rozpoczęcie leczenia radiacyjnego, pacjent przeprowadził się za granicę,

†† niespełnieni kryteriów kwalifikacji,

‡ postępująca postać choroby,

‡‡ postępująca postać choroby wymieniona w „inne” w CRF,

§ błąd dawkowania (n=1); przerzuty do mózgu (n=1).

AD – dawka niska; b.d. – brak danych; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; HD – wysoka dawka; LD – dawka nasycająca; n – liczba zdarzeń; n.d. – nie dotyczy.

Tab. 102. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.

	Rose 2003		SoFEA		Xu 2010		Zhang 2016	
	LET	ANA	FUL	EXE	FUL	ANA	FUL 500 mg	FUL 250 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	356	357	231	249	121	113	111	110
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	316 (89%)	323 (90%)	223 (97%)	239 (96%)	93 (77%)	73 (65%)	84 (76%)	87 (79%)
Przyczyny nieukończenia badania, n (%)								
nie rozpoczęcie leczenia	n.d.	n.d.	1 (<1%)	2 (<1%)	n.d.	n.d.	2 (2%)	0 (0%)
postępująca postać choroby	274 (77%)	275 (77%)	207 (90%)	213 (86%)	80 (66%)	61 (54%)	75 (68%)	72 (65%)
zgon	12 (3%)	14 (4%)	0 (0%)	6 (2%)	n.d.	n.d.		
zdarzenia niepożądane	10 (3%)	7 (2%)	8 (3%)	9 (4%)	2 (2%)	4 (4%)	0 (0%)	4 (4%)
decyzja pacjenta lub badacza	n.d.	n.d.	7 (3%)	9 (4%)	n.d.	n.d.	7 (6%)*	10 (9%)*
utrata z obserwacji	4 (1%)	3 (1%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0 (0%)	1 (1%)
inne	16 (4%)	24 (7%)	n.d.	n.d.	11 (9%)	8 (7%)	n.d.	n.d.

* decyzja pacjenta.

	Rose 2003		SoFEA		Xu 2010		Zhang 2016	
	LET	ANA	FUL	EXE	FUL	ANA	FUL 500 mg	FUL 250 mg

EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; n – liczba zdarzeń; n.d. – nie dotyczy.

23.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach przedstawiono w Tab. 103.

Tab. 103. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
Buzdar 1997	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <p>TTP (czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu), czas trwania odpowiedzi (analizowany u pacjentów, u których wystąpiła CR lub PR to czas do obiektywnej progresji choroby lub zgonu).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>TTF (czas do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub przerwania leczenia), czas trwania odpowiedzi (czas trwania odpowiedzi całkowitej lub częściowej do czasu obiektywnej progresji choroby lub zgonu), jakość życia, TTD (liczba dni do zgonu z dowolnej przyczyny).</p>
Buzdar 2001	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <p>ORR.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>czas trwania odpowiedzi (czas od randomizacji do daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu związanego z chorobą lub z nieznaną przyczyną), czas trwania korzyści klinicznej (analizowany u pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie lub SD\geq6 miesięcy), TTF (czas od randomizacji do PD, przerwania leczenia z dowolnego powodu lub zgonu), TTP (czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu związanego z chorobą lub zgonu z nieznaną przyczyną w czasie stosowania terapii), TTD (czas od randomizacji do ostatniej znanej daty, kiedy pacjent żył lub do zgonu z dowolnej przyczyny).</p>
CONFIRM	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <p>PFS (analizowany od czasu randomizacji do najwcześniejszych dowodów obiektywnej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny przed udokumentowaną progresją choroby).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>ORR (CR i PR), CBR (CR, PR i SD\geq24 tygodni), czas trwania odpowiedzi lub korzyści klinicznej, OS, tolerancja, jakość życia.</p>
EFFECT	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <p>TTP (liczba dni od randomizacji do czasu obiektywnej progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST), jeśli pacjent zmarł bez udokumentowanej progresji choroby, a zgon nastąpił w ciągu 6 miesięcy od ostatniej oceny choroby kryteriami RECIST, zgon uznawano za zdarzenie progresji).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>OR (CR lub PR zgodnie z kryteriami RECIST),</p>

Badanie	Punkty końcowe
	CBR (najlepsza obiektywna odpowiedź nowotworu CR, PR lub SD \geq 24 tygodni), DoR (określany jedynie dla pacjentów z OR, jako liczba dni od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny), czas do otrzymania odpowiedzi, OS, tolerancja.
FINDER I	Pierwszorzędowy punkt końcowy: ORR (CR, PR, SD, progresja choroby, brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie). Drugorzędowe punkty końcowe: TTP, CBR (CR, PR lub SD \geq 24 tygodni zgodnie z kryteriami RECIST), DoR, tolerancja.
FINDER II	Pierwszorzędowy punkt końcowy: ORR. Drugorzędowe punkty końcowe: TTP, CBR, farmakokinetyka, bezpieczeństwo, tolerancja.
Trial 0020	Pierwszorzędowy punkt końcowy: TTP (czas od randomizacji do czasu obiektywnej progresji choroby, zgonu (jeśli następowata ona wcześniej niż progresja choroby)). Drugorzędowe punkty końcowe: OR (CR lub PR), DoR (określany jedynie w przypadku pacjentów reagujących, jako okres czasu od randomizacji do pierwszej obserwacji progresji choroby), TTF (liczba dni od randomizacji do czasu najwcześniejszego wystąpienia progresji choroby, zgonu z dowolnej przyczyny lub wycofania się z badania z dowolnego powodu), TTD, tolerancja. Inne punkty końcowe: jakość życia, odpowiedź objawowa, farmakokinetyka, korzyść kliniczna (CR+PR+SD \geq 24 tygodnie), czas trwania korzyści klinicznej.
Trial 0021	Pierwszorzędowy punkt końcowy: TTP (czas od randomizacji do czasu obiektywnej progresji choroby, zgonu z dowolnej przyczyny mającego miejsce przed progresją choroby). Drugorzędowe punkty końcowe: OR (CR lub PR), DoR (określany jedynie w przypadku pacjentów reagujących, jako okres czasu od randomizacji do pierwszej obserwacji progresji choroby), TTF (liczba dni od randomizacji do czasu najwcześniejszego wystąpienia progresji choroby, zgonu z dowolnej przyczyny lub wycofania się z badania z dowolnego

Badanie	Punkty końcowe
	<p>powodu), TTD, tolerancja.</p> <p>Inne punkty końcowe: jakość życia, odpowiedź objawowa, farmakokinetyka, korzyść kliniczna (CR+PR+SD\geq24 tygodnie), czas trwania korzyści klinicznej.</p>
Rose 2003	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: TTP.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: ORR, DoR, współczynnik i czas trwania korzyści klinicznej (CR, PR i SD\geq24 tygodni), TTF, OS, bezpieczeństwo i toksyczność.</p>
SoFEA	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: PFS (analizowany od czasu randomizacji do progresji choroby, nowego miejsca przerzutu, drugi nowotwór pierwotny o ile konieczna była zmiana leczenia systematycznego lub zgon z dowolnej przyczyny).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: OS (czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny), OR (odsetek pacjentów z CR lub PR na leczenie), korzyść kliniczna (odsetek pacjentów z CR lub PR lub SD\geq6 miesięcy w czasie leczenia), czas trwania odpowiedzi lub korzyści klinicznej (PFS u pacjentów z OR lub korzyścią kliniczną), TTF, tolerancja bezpieczeństwo.</p>
Xu 2010	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: TTP (czas od randomizacji do czasu obiektywnej progresji choroby lub zgon z dowolnej przyczyny).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: ORR (odsetek pacjentów z chorobą mierzalną na początku badania oraz z najlepszą obiektywną odpowiedzią nawrotu choroby (CR lub PR)), DoR (definiowany na dwa sposoby i oceniany jedynie u pacjentów z OR: od daty dokumentacji pierwszej OR do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny; bądź od daty randomizacji do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny), CBR (odsetek pacjentów z chorobą mierzalną na początku badania oraz z najlepszą obiektywną odpowiedzią nowotworu CR + PR + SD\geq24 tygodni), TTF (najwcześniejsze wystąpienie progresji choroby lub przerwania leczenia z dowolnej przyczyny, w tym zgonu z dowolnej przyczyny), Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane).</p>
Zhang 2016	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: PFS (analizowany od czasu pierwszej wizyty (randomizacji) do najwcześniej stwierdzonej obiektywnej progresji choroby, w tym śmierci z dowolnej przyczyny).</p>

Badanie	Punkty końcowe
	<p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>ORR (odsetek pacjentów z chorobą mierzalną na początku badania oraz z CR lub PR),</p> <p>DoR (określany jedynie w przypadku pacjentów reagujących, jako okres czasu od randomizacji do pierwszej obserwacji progresji choroby),</p> <p>CBR (odsetek pacjentów w pełnym zestawie analiz, osiągających CR, PR lub SD\geq24 tygodni),</p> <p>czas trwania korzyści klinicznej (czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny u pacjentów doświadczających korzyści klinicznej),</p> <p>bezpieczeństwo,</p> <p>farmakokinetyka.</p>

CBR – częstość uzyskiwania korzyści klinicznych; CR – odpowiedź całkowita; DoR – czas trwania odpowiedzi; OR – obiektywna odpowiedź; OS – przeżycie całkowite; PD – postępująca postać choroby; PFS – przeżycie wolne od progresji; PR – odpowiedź częściowa; RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; SD – stabilna postać choroby; TTD – czas do zgonu (ang. *time to death*); TTF – czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*); TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*).

23.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 104 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badań włączonych do niniejszego przeglądu.

Tab. 104. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
Buzdar 1997	Pacjenci zostali losowo przypisani do jednej z trzech grup leczenia. W celu uniknięcia braku równowagi pomiędzy grupami zastosowano stratyfikację według ośrodka leczenia. Ponadto, schematy leczenia zostały przydzielone w blokach trzech pacjentów w każdym ośrodku.	Badanie podwójnie zaślepienie względem grup pacjentów stosujących anastrozol. Brak zaślepienia odnośnie do grupy stosującej octan megestrolu.
Buzdar 2001	Pacjenci zostali losowo przypisani do jednej z trzech grup leczenia. Randomizacja została przeprowadzona dla każdego kraju bez stratyfikacji według ośrodka.	Badanie podwójnie zaślepienie. Aby zachować zaślepienie badania pacjenci otrzymywali placebo w każdej grupie leczenia (jako anastrozol QD lub jako octan megestrolu QID).
CONFIRM	Pacjenci losowo przydzieleni do leczenia w zbilansowanych blokach przy użyciu pozyskiwanego wygenerowanego komputerowo harmonogramu randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepienie. Wszyscy pracownicy naukowcy byli zaślepieni na leczenie.
EFFECT	Badanie randomizowane. Brak informacji na temat metody randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepienie.
FINDER I	Pacjenci randomizowani w stosunku 1:1:1. Brak informacji na temat metody randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepienie.
FINDER II	Pacjenci randomizowani w stosunku 1:1:1. Brak informacji na temat metody randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepienie.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
Trial 0020	Badanie randomizowane. Brak informacji na temat metody randomizacji.	Brak zaślepienia.
Trial 0021	Badanie randomizowane. Brak informacji na temat metody randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepione.
Rose 2003	Pacjenci przydzieleni do grup leczenia losowo, bez stratyfikacji (innej niż centrum leczenia), zgodnie z wcześniej ustaloną listą randomizacji.	Brak zaślepienia.
SoFEA	Pacjenci byli losowo przydzieleni (w stosunku 1:1:1) do jednej z trzech grup: fulwestrantu w skojarzeniu z anastrozolem, fulwestrantu w skojarzeniu z placebo* lub eksemestanu. Do randomizacji wykorzystano generowane komputerowo bloki permutacyjne, a stratyfikacja odbywała się w zależności od ośrodka oraz wcześniej stosowanego leczenia NSAI jako terapią adjuwantową bądź główne leczenie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby. Niezależna randomizacja została przeprowadzona telefonicznie do ICR-CTSU oraz dział usług informacyjnych w Wielkiej Brytanii oraz AnstraZeneca w Korei Południowej.	Uczestnicy oraz badacze byli świadomi przypisania do grupy z fulwestrantem lub eksemestanem, ale nie byli świadomi przypisania do skojarzenia dla fulwestrantu (czy jako skojarzenie stosują anastrozol czy placebo).
Xu 2010	Badanie randomizowane (pacjenci randomizowani w stosunku 1:1). Brak informacji na temat metody randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepione.
Zhang 2016	Pacjenci kwalifikujący się do badań zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy fulwestrantu w dawce 500 mg lub 250 mg i otrzymali sponsorowany kod randomizacji oraz odpowiedni pakiet dla pacjenta. Randomizacja była stratyfikowana w zależności od wcześniejszego leczenia ET (antyestrogen lub inhibitor aromatazy), a rekrutacja pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie inhibitorami aromatazy, była ograniczona do 45%, aby zapewnić zgodność z międzynarodowym badaniem CONFIRM (w którym 42,5% pacjentów otrzymało wcześniej leczenie inhibitorami aromatazy).	Badanie podwójnie zaślepione.

* grupa opisana jako monoterapia fulwestrantem w niniejszej analizie.

ICR-CTSU – ang. *Institute of Cancer Research - Clinical Trials and Statistics Unit*; NSAI – niesteroidowe inhibitory aromatazy; QD – raz dziennie; QID – cztery razy dziennie.

23.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 105 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badań włączonych do niniejszej analizy.

Tab. 105. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
Buzdar 1997	Badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa anastrozolu i octanu	Wielkość próby w tym badaniu została obliczona jako liczba pacjentów potrzebna w jednej grupie leczenia letrozolem (0,5 mg lub 2,5 mg na dobę) w celu wykrycia co najmniej 13% różnicy w stosunku do grupy leczonej octanem megestrolu 160 mg dla potwierdzonych wartości ORR (CR +

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	<p>megestrolu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, u których nastąpiła progresja choroby po wcześniejszej terapii tamoksyfenem.</p>	<p>PR). Wielkość próby obliczono przy założeniu 80% mocy testu, z dwustronnym poziomem istotności wynoszącym 0,05, aby wykazać wyższość terapii letrozolem nad terapią octanem megestrolu, zakładając, że wskaźnik odpowiedzi dla letrozolu wynosi 28%, a wskaźnik odpowiedzi dla octanu megestrolu jest równy 15%. Ogółem 513 pacjentów (171 na grupę leczenia) było wymaganych. W związku z tym zaplanowano zrekrutować około 590 pacjentów w celu uzyskania wymaganych 513 pacjentów. Rzeczywistą rekrutację zamknięto u 602 pacjentów.</p> <p>Wszystkie analizy opierały się na podejściu ITT. Wszystkie wykonane testy statystyczne były dwustronne, z poziomem istotności wynoszącym 0,05. Przedstawiono również dwustronne 95% przedziały ufności dla ilorazu szans dla każdego porównania leczenia. Nie wprowadzono korekt dla wielokrotnych porównań lub wielu punktów końcowych. Główną zmienną skuteczności był potwierdzony najlepszy ogólny obiektywny wskaźnik odpowiedzi nowotworu i był analizowany przy użyciu regresji logistycznej procedury zarówno dostosowanej, jak i nieskorygowanej dla prognostycznych wyjściowych zmiennych towarzyszących (okres wolny od choroby, dominujące miejsce choroby, wcześniejsza terapia antyestrogenowa, stadium choroby i lokalnie zaawansowanego, nawracającego regionalnie lub przerzutowego raka piersi w momencie wejścia do badania). Chociaż istniały dwie grupy letrozolu, istotność statystyczna była oparta tylko na porównaniu par. Przeprowadzono testy Cochran-Mantel-Haenszela w celu porównania ORR według współzmiennych, które uważano za mające wpływ na ogólną obiektywną odpowiedź (okres wolny od choroby, dominujące miejsce choroby, stadium choroby przy wejściu do badania i historia terapii antyestrogenowej). Przeprowadzono analizę regresji proporcjonalnych ryzyk Coxa w odniesieniu do populacji, która była celem leczenia, przez medianę czasu do zdarzenia i 95% przedział ufności dla zmiennych, w tym czas trwania odpowiedzi, czas trwania korzyści klinicznej, czas odpowiedzi, TTP, TTF i TTD. Nie wprowadzono korekt dla wielokrotnych porównań lub wielu punktów końcowych. Podłużna analiza jakości życia została przeprowadzona przy użyciu modelu wzorca mikswania. Kryterium klasyfikacji wzorców opierało się na tym, czy pacjent przyjmował badany lek przez 6 miesięcy lub dłużej. Działania niepożądane podsumowano pod względem liczby pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie w każdym ramieniu leczenia, oraz w zależności od leczenia, nasilenia zdarzenia i czasu trwania leczenia badanym lekiem.</p>
Buzdar 2001	<p>Badanie zaprojektowane w celu porównania dwóch dawek letrozolu z octanem megestrolu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi leczo-</p>	<p>Populacja 300 pacjentów została uznana za wystarczającą do wykrycia różnicy leczenia w około 14 tygodniowej medianie czasu do progresji z 80% mocy i dwustronnego poziomu istotności równego 0,05, przy założeniu mediany czasu do progresji wynoszącej 26 tygodni, jednolitej rekrutacji w okresie 1 roku i minimalny okres obserwacji wynoszący 6 miesięcy. W celu ochrony przed brakiem równowagi przy przydzielaniu leczenia w ośrodkach straty-</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	nych wcześniej antyestrogenami.	fikowano w odniesieniu do ośrodka. Ponadto, zabiegi przydzielano w blokach po trzech pacjentów w każdym ośrodku. Analizy skuteczności przeprowadzono na populacji ITT: dane włączono do analizy zgodnie z randomizowanym leczeniem. Model proporcjonalnych zagrożeń Coxa wykorzystano do analizy TTP, TTF i TTD. Dla każdego z porównań leczenia wyniki wyrażono jako iloraz ryzyka, z odpowiednimi CI wynoszącymi 97,7% dla TTP i 97,5% dla TTF i TTD. Model zawierał zmienne dotyczące leczenia, statusu receptora estrogeny, statusu receptora progesteronu i historii leczenia hormonalnego. TTP, TTF i TTD podsumowano również za pomocą krzywych Kaplana-Meiera, które wykorzystano do oszacowania mediany czasu dla każdego punktu końcowego. Regresja logistyczna została wykorzystana do analizy danych dotyczących odpowiedzi na leczenie. Ze względu na małą liczbę pacjentów z odpowiedzią na leczenie, analizę przeprowadzono z zastosowaniem leczenia jako jedynej kowariancji. Czas trwania odpowiedzi podsumowano dla pacjentów, którzy mieli najlepszą obiektywną CR lub PR z zastosowaniem krzywych Kaplana-Meiera. Wyniki <i>Rotterdam Symptom Checklist</i> zostały przeanalizowane na podstawie analizy kowariancji, testu sumy rang Wilcoxon i regresji logistycznej; Wyniki fizyczne i psychologiczne analizowano za pomocą dwóch pierwszych metod, natomiast wynik czynnościowy analizowano za pomocą regresji logistycznej. Dane o zdarzeniach niepożądanych rejestrowano zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem. Działania niepożądane, które mogą wystąpić w oparciu o farmakologię anastrozolu i octanu megestrolu, zostały prospektywnie zidentyfikowane i odnotowano ich częstość występowania w każdej grupie.
CONFIRM	Badanie miało na celu porównanie schematu dawkowania fulwestrantu w dawce 500 mg z niską dawką 250 mg na miesiąc u kobiet po menopauzie z ER+ zaawansowanym rakiem piersi, u których wystąpiła progresja po poprzedniej ET.	Obliczenie wielkości próby oparto na zmiennej pierwotnej PFS i założonych czasach postępu wykładniczego. Wielkość próby zależała od liczby wymaganych zdarzeń. Aby wykryć iloraz ryzyka (HR) $\leq 0,8$ (lub $\geq 1,25$) dla fulwestrantu w dawce 500 mg w porównaniu z dawką 250 mg, przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 5%, przy mocy 80%, w badaniu trzeba było zaobserwować około 632 zdarzeń. Mediana PFS dla fulwestrantu w dawce 250 mg w tej populacji pacjentów została oszacowana na 5,5 miesiąca, a HR 0,8 oznaczałoby wydłużenie mediany PFS dla fulwestrantu w dawce 500 mg w porównaniu do fulwestrantu w dawce 250 mg o 1,38 miesiąca. Jeśli rekrutowano 720 pacjentów w okresie 36 miesięcy, spodziewano się, że wymagane 632 zdarzenia będą obserwowane około 6 miesięcy po zakończeniu rekrutacji.
EFFECT	Badanie miało na celu wykrycie wyższej skuteczności (badanie typu <i>superiority</i>) fulwestrantu w porównaniu z eksemestanem pod	Ostateczna analiza miała nastąpić po zaobserwowaniu 580 zdarzeń progresji choroby (tj. obiektywna progresja choroby lub zgon) w obu grupach badania. Dałoby to 90% moc do wykrycia ilorazu ryzyka (HR) $\geq 1,31$ lub $\leq 0,76$ dla leczenia fulwestranem w porównaniu z leczeniem eksemestanem, przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 5%. Aby osiągnąć wymaganą liczbę zdarzeń, zaplanowano rekrutację 660 pacjentów (330 w każdej grupie badania).

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	względem TTP.	Dane dotyczące parametrów skuteczności analizowano i podsumowywano w populacji ITT.
FINDER I	Badanie porównujące skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę trzech dawek fulwestrantu u japońskich kobiet po menopauzie z ER+ miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których nastąpił nawrót lub progresja choroby po wcześniejszej ET. Celem badania był wybór schematu dawkowania fulwestrantu.	Ponieważ celem badania było wybranie schematu dawkowania, wielkość próby obliczono na podstawie formuły selekcyjnej, zamiast formuły do testowania hipotezy. Ogólnie, 43 pacjentów na grupę było wymaganych, aby z 90% prawdopodobieństwem stwierdzić, że najlepszy schemat dawkowania według odsetka odpowiedzi został prawidłowo wybrany (zakładając, że najmniejszy wskaźnik odpowiedzi wynosił 19,2% (w oparciu o wynik dał AD z poprzednich badań) i różnica w odsetku odpowiedzi pomiędzy najlepszym i kolejnym schemat dawkowania to 15%). Aby umożliwić wykluczenie z badania rekrutowano do niego łącznie 135 pacjentów (45 pacjentów na grupę). Ocenę punktową i odpowiadający jej dwustronny 95% przedział ufności (CI) obliczono dla ORR i CBR dla każdej grupy leczenia. Wykresy Kaplana-Meiera wykonano dla TTP dla każdej grupy i podgrupy leczenia. Zależność stężenia leku od czasu analizowano za pomocą NONMEM (wersja 5.0), stosując nieliniowe podejście o mieszanym efekcie, i obliczono parametry farmakokinetyczne.
FINDER II	Badanie porównujące skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę trzech dawek fulwestrantu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi.	Ogólnie, 43 pacjentów na grupę było wymaganych, aby z 90% prawdopodobieństwem stwierdzić, że najlepszy schemat dawkowania według odsetka odpowiedzi został prawidłowo wybrany (zakładając, że najmniejszy wskaźnik odpowiedzi wynosił 19,2% (w oparciu o wynik dał AD z poprzednich badań) i różnica w odsetku odpowiedzi pomiędzy najlepszym i kolejnym schemat dawkowania to 15%). Aby umożliwić wykluczenie z badania rekrutowano do niego łącznie 135 pacjentów (45 pacjentów na grupę). Nie zaplanowano żadnych formalnych testów hipotez dotyczących punktów końcowych skuteczności.
Trial 0020	Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższej skuteczności (badanie typu <i>superiority</i>) fulwestrantu w dawce 250 mg w porównaniu do anastrozolu w dawce 1 mg u kobiet o statusie pomonopauzalny z zaawansowanym rakiem piersi.	Tymczasowa analiza została przeprowadzona, gdy wystąpiło 170 przypadków progresji choroby lub zgonów w pozostałych grupach leczenia, a czas do progresji (TTP) został formalnie przeanalizowany. Obliczono wskaźnik odpowiedzi obiektywnej (OR) (zdefiniowany jako odpowiedź całkowita (CR) + odpowiedź częściowa (PR), z zastosowaniem kryteriów <i>Union Internationale Contre le Cancer</i>) oraz liczbę zdarzeń niepożądanych (AE). W wyniku analizy tymczasowej niezależny komitet monitorujący dane zalecił kontynuowanie obydwu badań (Trial 0020 oraz Trial 0021). Ostateczna analiza miała się odbyć, gdy w obu grupach wystąpi 340 zdarzeń (tj. obiektywna progresja choroby lub zgon). Dało to 90% moc do wykrycia ilorazu ryzyka (HR) $\geq 1,43$ lub $\leq 0,70$ dla leczenia fulwestrantem w porównaniu z leczeniem anastrozolem, przy poziomie istotności wynoszącym 5%. Aby osiągnąć wymaganą liczbę zdarzeń, obliczono, że potrzebnych będzie 392 pacjentów (196 w każdej grupie leczenia). Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z randomizacją (tj. ITT, ang. <i>intention to treat</i>) przy nominalnym poziomie istotności wynoszącym 5%. Jednak w przypadku analiz TTP i OR poziom istotności został sko-

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		rygowany do 4,86% z powodu wstępnego podsumowania danych OR i tymczasowej analizy TTP. W rezultacie 95% przedziały ufności (CI) zostały odpowiednio zmieniony do wartości 95,14%. Wszystkie poziomy istotności były dwustronne.
Trial 0021	Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższej skuteczności oraz tolerancji (badanie typu <i>superiority</i>) fulwestrantu w dawce 250 mg w porównaniu do anastrozolu w dawce 1 mg u kobiet o statusie pomenu-pauzalny z zaawansowanym rakiem piersi.	Tymczasowa analiza została przeprowadzona, gdy wystąpiło 170 przypadków progresji choroby lub zgonów w pozostałych grupach leczenia, a czas do progresji (TTP) został formalnie przeanalizowany. Obliczono wskaźnik odpowiedzi obiektywnej (OR) (zdefiniowany jako odpowiedź całkowita (CR) + odpowiedź częściowa (PR), z zastosowaniem kryteriów <i>Union Internationale Contre le Cancer</i>) oraz liczbę zdarzeń niepożądanych (AE). W wyniku analizy tymczasowej niezależny komitet monitorujący dane zalecił kontynuowanie obydwu badań (Trial 0020 oraz Trial 0021). Ostateczna analiza miała się odbyć, gdy w obu grupach wystąpi 340 zdarzeń (tj. obiektywna progresja choroby lub zgon). Dało to 90% moc do wykrycia $HR \geq 1,43$ lub $\leq 0,70$ dla leczenia fulwestrantem w porównaniu z leczeniem anastrozolem, przy poziomie istotności wynoszącym 5%. Aby osiągnąć wymaganą liczbę zdarzeń, obliczono, że potrzebnych będzie 392 pacjentów (196 w każdej grupie leczenia). Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT przy nominalnym poziomie istotności wynoszącym 5%. Jednak w przypadku analiz TTP i OR poziom istotności został skorygowany do 4,86% z powodu wstępnego podsumowania danych OR i tymczasowej analizy TTP. W rezultacie 95% CI zostały odpowiednio zmieniony do wartości 95,14%. Wszystkie poziomy istotności były dwustronne.
Rose 2003	Badanie miało na celu bezpośrednie porównanie terapii inhibitorami aromatazy (letrozolem i anastrozolem).	Wielkość próby dla badania została wybrana tak, aby zapewnić 80% moc wykrycia HR wynoszącym 1,3 między letrozolem i anastrozolem przy dwustronny poziomie istotności wynoszącym 5% dla pierwszorzędnego punktu końcowego, TTP (tj. 30% wydłużenie czasu TTP). Odpowiadałoby to 23% zmniejszeniu ryzyka progresji dla bardziej skutecznego leczenia. Przyjęto stratę 10% pacjentów do obserwacji. Dla przewidywanej stałej liczby zapisów w ciągu 18 miesięcy potrzebnych było łącznie 602 pacjentów, w oparciu o metodę Lachin-Foulkes. Ślepa ponowna ocena wielkości próby została dokonana pod koniec planowanego okresu naliczania, ponieważ rejestracja była wolniejsza niż oczekiwano. Łącznie w ciągu 2 lat zapisano 713 pacjentów. Dane dotyczące czasu do wystąpienia zdarzenia (TTP, TTF i OS) analizowano za pomocą modeli regresji proporcjonalnych hazardów Coxa, z pierwotną analizą dostosowaną do statusu receptora i dominującego miejsca choroby. Grupę pacjentów przyjmujących letrozol porównywano z grupą stosującą anastrozol. Określono HR, 90% CI i poziom istotności zarówno dla skorygowanych, jak i nieskorygowanych analiz. Mediana czasu do zdarzenia (i 90% CI) została oszacowana metodą limitu produktu Kaplan-Meier z czasem do zdarzenia liczonego od daty randomizacji. Populacja ITT została zdefiniowana jako

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		<p>wszystkie zarejestrowane pacjentki.</p> <p>ORR (potwierdzony CR+PR) i ogólna korzyść kliniczna (potwierdzona CR+PR+SD\geq24 tygodni) analizowano przy użyciu modeli regresji logistycznej, analogicznie do analizy czasu do zdarzenia. DoR i czas trwania korzyści klinicznej zostały oszacowane metodą limitu dla produktu Kaplan-Meier w podgrupach pacjentów z odpowiedzią lub korzyścią.</p> <p>Przeprowadzono eksploracyjne analizy TTP i ORR badające wpływ różnych wyjściowych zmiennych towarzyszących. Oprócz kluczowych współzmiennych stanu receptora i dominującego miejsca występowania choroby, regionu geograficznego, wieku, liczby miejsc anatomicznych choroby, zajęcia wątroby i stosowania bisfosfonianów (wszystkie analizy zostały wcześniej określone).</p> <p>Wyjściowy stopień sprawności oceniano w zestawieniu z najgorszą oceną podczas badania, a liczbę pacjentów o gorszym stopniu w każdym ramieniu leczenia porównywano za pomocą testu Chi-kwadrat. Zgłoszoną częstość występowania "objawów docelowych" (wcześniej zdefiniowana lista objawów związanych z dowolnym czynnikiem) w każdym ramieniu leczenia porównano za pomocą testów Chi-kwadrat (w tym w razie potrzeby dokładnego testu Fishera). W analizach bezpieczeństwa wykluczono pacjentów, którzy nie brali udziału w badaniach.</p>
SoFEA	Porównanie fulwestrantu w dawce 250 mg z eksemestanem.	<p>Wielkość próby opierała się na dwóch głównych celach: wykrycie poprawy mediany PFS z 5,5 do 7,5 miesiąca u pacjentów przydzielonych do grupy skojarzenia fulwestrantu i anastrozolu w porównaniu z grupą skojarzenia fulwestrantu i placebo oraz poprawy z 4,0 do 5,5 miesięcy u pacjentów przydzielonych do fulwestrantu w porównaniu z eksemestanem. Przy minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, 5% poziomem istotności (dwustronny) i 90% mocy testu, 750 pacjentów (250 na grupę) z 440 progresją zdarzeń w dwóch grupach fulwestrantu było potrzebnych do głównej analizy. Ze względu na długi okres rekrutacji, w 2010 r. niezależny komitet monitorujący dane zgodził się, że dane były wystarczająco dojrzałe dla 723 pacjentów, aby odpowiedzieć na podstawowe pytania z taką samą liczbą zdarzeń, ale w mniejszej ogólnej liczbie pacjentów, którzy mieli być śledzeni przez dłuższy okres, niż pierwotnie przewidywano.</p> <p>Najważniejsze analizy skuteczności obejmowały wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji na zasadzie zamiaru leczenia. Punkty końcowe przeżycia przedstawiono graficznie na wykresach Kaplana-Meiera, a porównania leczenia wykonano testem <i>log-rank</i>. HR uzyskano z modeli regresji proporcjonalnych hazardów Coxa, z HR mniej niż 1 faworyzującą fulwestrant z anastrozolem w porównaniu fulwestrantu z placebo z fulwestrantem z anastrozolem oraz raforyzującym fulwestrant z placebo w porównaniu fulwestrantu z placebo z eksemestanem. Założenie proporcjonalności modelu Coxa zostało przetestowane z resztami Schoenfelda i wykazano, że utrzymuje się.</p> <p>Analizy w podgrupach odnotowano na wykresach (tzw. <i>forest plot</i>) (podgrupy wyróżnione pod względem wieku</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		<p>podczas randomizacji, statusu ER i PgR, statusu HER2, czasu od diagnozy do pierwszego nawrotu, dominującego miejsca nawrotu oraz ustawienia NSAİ i łącznego czasu leczenia NSAİ). Ze względu na brak standardowych czynników prognostycznych w tym otoczeniu oraz w celu uniknięcia nadmiernej parametryzacji modelu wieloczynnikowego, wyjściową charakterystykę oceniano pod względem zdolności prognostycznej, niezależnie od działania leczniczego. Zmienne, które okazały się znaczące, zostały połączone w modelu wielowymiarowym z metodą krokową w przód. Leczenie następnie dodano do modelu, aby uzyskać skorygowaną HR dla działania leczniczego. Proporcje odpowiedzi zostały porównane z dokładnymi testami Fishera.</p> <p>Analizy bezpieczeństwa wykonano dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (tzw. populacja leczona). Najwyższy stopień zdarzenia niepożądanego zgłoszony podczas leczenia został zareportowany i porównany z dokładnymi testami Fishera. Przedstawiono wszystkie działania toksyczne i każde zdarzenie zakodowane jako MedDRA spełniające wcześniej określone kryteria (tj. $\geq 10\%$ częstotliwości, $p < 0,01$ lub $> 1\%$ różnicy w częstości występowania zdarzenia między grupami leczenia). Poziom istotności $< 0,01$ pozwolił na pewne dostosowanie w przypadku wielokrotnego testowania punktów końcowych toksyczności. Średnie geometryczne stężenia estradiolu obliczono w grupie leczenia w każdym punkcie czasowym.</p> <p>Analiza obejmuje wszystkie dane otrzymane i przetworzone do 3 stycznia 2012 roku. Dane zebrano w ICR-CTSU, gdzie wykonano wszystkie analizy pośrednie i końcowe. Centralny monitoring statystyczny został przeprowadzony przez ICR-CTSU i został uzupełniony wybraną weryfikacją dokumentu źródłowego na miejscu. Wszystkie analizy zostały wykonane w Stata (wersja 10.1).</p>
Xu 2010	<p>Badanie porównujące skuteczność i tolerancję fulwestrantu w dawce 250 mg w porównaniu do anastrozolu u chińskich kobiet o statusie pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi, u których nastąpiła progresja choroby po uprzednim leczeniu hormonalnym.</p>	<p>Analizy punktów końcowych zostały wykonane, gdy u ponad 50% pacjentów nastąpiła progresja choroby lub zgon.</p> <p>Podstawowy punkt końcowy badania, TTP, został podsumowany za pomocą metodologii Kaplana-Meiera, analiza podstawowa wykorzystywała test <i>log-rank</i> do oszacowania mediany TTP. Oszacowanie efektu leczenia odbyło się przez określenie HR dla porównania fulwestrantu 250 mg z anastrozolem wraz z 95% CI i wartością p. Przeprowadzono również analizę wtórną z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa (w tym zmienne stanu wydajności, chorobę mierzalną w porównaniu z niemierzalną, cytotoksyczną chemioterapię z powodu raka sutka i obecne stosowanie leczenia bisfosfonianami w leczeniu chorób kości).</p> <p>TTF analizowano w taki sam sposób jak TTP. ORR analizowano przy użyciu modelu regresji logistycznej tylko z czynnikiem leczenia. Wyniki wyrażono jako iloraz szans (OR) wraz z 95% CI i wartością p. DoR podsumowano zarówno na podstawie daty odpowiedzi na progresję, jak i daty od randomizacji do progresji jako szacunkowej war-</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		<p>tości mediany Kaplan-Meier. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, nie przeprowadzono formalnej oceny statystycznej. Ponieważ pacjenci, u których nie wykryto mierzalnej choroby na początku badania, nie zostali uwzględnieni w analizach ORR i CBR, dla tych osób przeprowadzono podsumowanie statusu demograficznego i mediany TTP. Nie przeprowadzono formalnych analiz statystycznych dla danych dotyczących bezpieczeństwa z tego badania. Zestawy analityczne obejmowały populacje: ITT, zgodną z protokołem badania (ang. <i>per protocol</i>, PP) (leczeni pacjenci bez naruszenia protokołu) i bezpieczeństwa (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali jakiegokolwiek leczenie).</p>
Zhang 2016	<p>Badanie zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa fulwestrantu w dawce 500 mg z dawką 250 mg w populacji chińczyków.</p>	<p>W badaniu zaplanowano randomizację 220 pacjentów w celu uzyskania co najmniej 100 możliwych do oceny pacjentów w każdej grupie leczenia (minimalna liczba uzgodniona z Chińską Agencją Żywności i Leków w czasie rejestracji tego badania). Predefiniowane kryterium zostało użyte w celu ustalenia czy wyniki tego badania były zgodne z wynikami międzynarodowego badania CONFIRM; PFS uznawano za spójny, jeśli HR dla porównywanych terapii był <1 (tj. fulwestrant w dawce 500 mg bardziej skuteczny). Badanie nie było w stanie wykryć statystycznie istotnych różnic między grupami leczonymi.</p> <p>Pierwotna analiza PFS została przeprowadzona przy użyciu testu <i>log-rank</i>, stratyfikowanego wcześniejszą ET (antyestrogen vs inhibitor aromatazy) w pełnym zestawie analiz. Dane odcięcia i analizy przeprowadzono, gdy zaobserwowano co najmniej 150 zdarzeń progresji choroby i wstępną ocenę kontrolną RECIST dla wszystkich pacjentów z randomizacją.</p> <p>Analizy w podgrupach przeprowadzono przy użyciu testu <i>log-rank</i> oceniającego PFS dla sześciu podstawowych współzmiennych: wiek (<65 vs ≥65 lat), odpowiedź na ostatnią ET (odpowiedź (nawrót po ≥2 latach w czasie ET lub CR, PR lub SD≥24 tygodni w przypadku leczenia hormonalnego pierwszego rzutu w zaawansowanym raku) vs z niereagującym), stan receptora w momencie rozpoznania (zarówno ER, jak i PgR-pozytywny vs nie oba ER, jak i PgR-pozytywny), zajęcie narządów wewnętrznych (nie vs tak), ostatnia ET (antyestrogen vs inhibitor aromatazy) i choroba mierzalna (nie vs tak).</p> <p>Zestaw do oceny dla odpowiedzi (wszyscy zrandomizowani pacjenci z co najmniej jedną mierzalną zmianą docelową w punkcie wyjściowym) został użyty do określenia ORR i DoR. Pełny zestaw analityczny został wykorzystany do określenia CBR i czasu trwania korzyści klinicznej.</p> <p>W przypadku ORR i CBR model regresji logistycznej wyposażono w czynniki leczenia i ostatnią ET otrzymaną przed fulwestrantem (inhibitor antyestrogenu vs aromatazy). DoR i czas trwania korzyści klinicznej zostały ocenione za pomocą analizy Kaplana-Meiera. Analizy bezpieczeństwa zostały przeprowadzone dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę fulwestrantu.</p>

AE – zdarzenie niepożądane; CBR – częstość uzyskiwania korzyści klinicznych; CI – przedział

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
ufności; CR – odpowiedź całkowita; DoR – czas trwania odpowiedzi; ER –receptor estrogenowy; ER+ – ekspresja receptora estrogenowego; ET – terapia hormonalna; HER2 –receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR – iloraz ryzyka; ICR-CTSU – ang. <i>Institute of Cancer Research - Clinical Trials and Statistics Unit</i> ; ITT – populacja pacjentów, u których przeprowadzono randomizację; NSAI – niesteroidowe inhibitory aromatazy; OR – obiektywna odpowiedź; ORR – odpowiedź na leczenie; OS – przeżycie całkowite; PgR –receptor progesteronowy; PFS – przeżycie wolne od progresji; PP – populacja zgodna z protokołem badania; PR – odpowiedź częściowa; RECIST – <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; SD – stabilna postać choroby; TTF – czas do niepowodzenia leczenia; TTP – czas do progresji choroby.		

23.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 106 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 106. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
Buzdar 1997	TTP	Dane pacjentów, u których nie nastąpiła progresja choroby w dacie odcięcia, zostały prawidłowo ocenzone do danych z ich ostatniej wizyty.
	pozostałe	brak danych utraconych
Buzdar 2001	czas trwania odpowiedzi	Dane pacjentów, u których występowała odpowiedź na leczenie w dacie odcięcia zostały cenzurowane.
	TTP	Dane cenzurowane w dacie odcięcia dla pacjentów bez postępującej choroby.
	TTF	Dane cenzurowane w dacie odcięcia dla pacjentów bez progresji choroby.
	pozostałe	brak danych utraconych
CONFIRM	OS	Dane pacjentów, którzy zmarli po odcięciu danych lub którzy żyli po odcięciu danych, zostały prawidłowo ocenzone do danych z daty odcięcia. Dane pacjentów, o których wiadomo było, że żyli przed datą odcięcia danych oraz pacjentów utraconych z obserwacji przed datą odcięcia, zostały prawidłowo ocenzone do ostatnio ocenionych danych, gdy było wiadomo, że pacjenci ci żyją.
	pozostałe	brak danych utraconych
EFFECT	TTP	Gdy pacjent nie doświadczył progresji choroby do czasu odcięcia danych, dane te zostały odpowiednio ocenzone do daty ostatniej oceny RECIST.
	pozostałe	brak danych utraconych
FINDER I	wszystkie	brak danych utraconych
FINDER II	wszystkie	brak danych utraconych
Trial 0020	TTP	Gdy pacjent nie doświadczył progresji choroby do czasu odcięcia danych, dane te zostały odpowiednio ocenzone do daty ostatniej oceny.
	TTF	Pacjenci, którzy nie doświadczyli niepowodzenia leczenia w czasie analizy, zostali poddani cenzurowaniu w analizie

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
		w czasie ich ostatniej oceny. Każdemu pacjentowi, który nie otrzymał w badaniu żadnego leczenia, przypisano nieocenzurowane TTF z dnia 0.
	pozostałe	brak danych utraconych
Trial 0021	TTP	Gdy pacjent nie doświadczył progresji choroby do czasu odcięcia danych, dane te zostały odpowiednio ocenzurowane do daty ostatniej oceny.
	TTF	Pacjenci, którzy nie doświadczyli niepowodzenia leczenia w czasie analizy, zostali poddani odpowiedniej cenzurze w analizie w czasie ich ostatniej oceny. Każdemu pacjentowi, który nie otrzymał w badaniu żadnego leczenia, przypisano nieocenzurowane TTF z dnia 0.
	pozostałe	brak danych utraconych
Rose 2003	wszystkie	brak danych utraconych
SoFEA	wszystkie	brak danych utraconych
Xu 2010	wszystkie	brak danych utraconych
Zhang 2016	wszystkie	brak danych utraconych

RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; TTP – czas do progresji choroby.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).....	17
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).....	30
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – badania pierwotne (diagram PRISMA).....	41
Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatora – etap II – badania pierwotne (diagram PRISMA).....	53
Rys. 5. Diagram porównań pośrednich – pierwszorzędowy punkt końcowy (PFS).....	63
Rys. 6. Diagram porównań pośrednich – pozostałe punkty końcowe.....	63
Rys. 7. Przeżycie wolne od progresji dla porównania FUL 500 mg vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz ryzyka.....	67
Rys. 8. Przeżycie wolne od progresji dla porównania FUL 250 mg LD vs EXE. Miara efektu: iloraz ryzyka.....	67
Rys. 9. Przeżycie wolne od progresji dla porównania FUL 250 mg LD vs ANA. Miara efektu: iloraz ryzyka.....	67
Rys. 10. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.....	71
Rys. 11. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.....	71
Rys. 12. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.....	71
Rys. 13. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.....	71
Rys. 14. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: iloraz szans.....	72
Rys. 15. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: różnica ryzyka.....	72
Rys. 16. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.....	72
Rys. 17. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.....	72
Rys. 18. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.....	76
Rys. 19. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.....	76
Rys. 20. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.....	76
Rys. 21. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.....	76

Rys. 22. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: iloraz szans.....	77
Rys. 23. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: różnica ryzyka.	77
Rys. 24. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.....	77
Rys. 25. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.	77
Rys. 26. Odpowiedź całkowita dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.....	81
Rys. 27. Odpowiedź całkowita dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.	81
Rys. 28. Odpowiedź całkowita dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.....	81
Rys. 29. Odpowiedź całkowita dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.....	81
Rys. 30. Odpowiedź całkowita dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.	82
Rys. 31. Odpowiedź częściowa dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.	85
Rys. 32. Odpowiedź częściowa dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.....	85
Rys. 33. Odpowiedź częściowa dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.	85
Rys. 34. Odpowiedź częściowa dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.....	85
Rys. 35. Odpowiedź częściowa dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.....	86
Rys. 36. Odpowiedź częściowa dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.	86
Rys. 37. Stabilna postać choroby dla porównania FUL 250 mg D vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.	90
Rys. 38. Stabilna postać choroby dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.....	90
Rys. 39. Stabilna postać choroby dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.....	90
Rys. 40. Stabilna postać choroby dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.	90
Rys. 41. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.	94
Rys. 42. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.	94

Rys. 43. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.	94
Rys. 44. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.	94
Rys. 45. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.....	95
Rys. 46. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.	95
Rys. 47. Postępująca postać choroby dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.....	99
Rys. 48. Postępująca postać choroby dla porównania FUL 250 mg LD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.	99
Rys. 49. Postępująca postać choroby dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.....	99
Rys. 50. Postępująca postać choroby dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.	99
Rys. 51. Postępująca postać choroby dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.	100
Rys. 52. Postępująca postać choroby dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.....	100
Rys. 53. Dowolne zdarzenie niepożądane dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.	110
Rys. 54. Dowolne zdarzenie niepożądane dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.	110
Rys. 55. Nudności dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.	114
Rys. 56. Nudności dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.	114
Rys. 57. Nudności dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.....	114
Rys. 58. Nudności dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka. .	114
Rys. 59. Zmęczenie dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.	117
Rys. 60. Zmęczenie dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.	117
Rys. 61. Ból głowy dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.	120
Rys. 62. Ból głowy dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.	120
Rys. 63. Zaparcia dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans.	123
Rys. 64. Zaparcia dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka....	123
Rys. 65. Gorączka dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.	131

Rys. 66. Gorączka dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.....	131
Rys. 67. Uderzenia gorąca dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.....	135
Rys. 68. Uderzenia gorąca dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.	135
Rys. 69. Uderzenia gorąca dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: iloraz szans.	135
Rys. 70. Uderzenia gorąca dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: różnica ryzyka.....	135
Rys. 71. Uderzenia gorąca dla porównania ANA vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: iloraz szans.	136
Rys. 72. Uderzenia gorąca dla porównania ANA vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: różnica ryzyka.....	136
Rys. 73. Ból pleców dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.	140
Rys. 74. Ból pleców dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.	140
Rys. 75. Ból pleców dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: iloraz szans. ..	140
Rys. 76. Ból pleców dla porównania ANA vs FUL 250 mg AD. Miara efektu: różnica ryzyka.....	140
Rys. 77. Poważne zdarzenie niepożądane dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.	144
Rys. 78. Poważne zdarzenie niepożądane dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.....	144
Rys. 79. Poważne działanie niepożądane dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: iloraz szans.....	147
Rys. 80. Poważne działanie niepożądane dla porównania FUL 250 mg AD vs FUL 500 mg. Miara efektu: różnica ryzyka.	147
Rys. 81. Poważne działanie niepożądane dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: iloraz szans.	147
Rys. 82. Poważne działanie niepożądane dla porównania EXE vs FUL 250 mg LD. Miara efektu: różnica ryzyka.....	147
Rys. 83. Abemacyklid w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg – skala objawów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w poszczególnych cyklach leczenia [Kaufman 2018].....	160

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	11
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	18
Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	20
Tab. 4. Wyniki z badania MONARCH-2 zawarte w publikacji Edessa 2017.	22
Tab. 5. Wyniki porównań pośrednich terapii skojarzonej abemacyklib+fulwestrant względem terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant oraz rybocyklib+fulwestrant.	24
Tab. 6. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 15.01.2019 r.	31
Tab. 7. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 15.01.2019 r.	32
Tab. 8. Skrócona charakterystyka badania włączonego do niniejszego przeglądu dla interwencji.	34
Tab. 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji.	35
Tab. 10. Skrócona charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do niniejszego przeglądu dla komparatorów.	42
Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla komparatorów.	48
Tab. 12. Skrócona charakterystyka badania włączonego do niniejszego przeglądu dla komparatora – etap II.	55
Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji.	56
Tab. 14. Przeżycie wolne od progresji.	65
Tab. 15. Przeżycie wolne od progresji – porównanie pośrednie.	67
Tab. 16. Odsetek obiektywnych odpowiedzi.	69
Tab. 17. Odsetek obiektywnych odpowiedzi – porównanie pośrednie.	72
Tab. 18. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej.	74
Tab. 19. Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej – porównanie pośrednie.	77
Tab. 20. Odpowiedź całkowita.	79
Tab. 21. Odpowiedź całkowita – porównanie pośrednie.	82
Tab. 22. Odpowiedź częściowa.	83
Tab. 23. Odpowiedź częściowa – porównanie pośrednie.	86
Tab. 24. Stabilna postać choroby.	88
Tab. 25. Stabilna postać choroby – porównanie pośrednie.	90
Tab. 26. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy.	92

Tab. 27. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy – porównanie pośrednie.....	95
Tab. 28. Postępująca postać choroby.	97
Tab. 29. Postępująca postać choroby – porównanie pośrednie.....	100
Tab. 30. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg (MONARCH-2).....	102
Tab. 31. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ- BR23 – ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg (MONARCH-2).	105
Tab. 32. Pozostałe punkty końcowe – ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg (MONARCH-2).	107
Tab. 33. Dowolne zdarzenie niepożądane.....	109
Tab. 34. Dowolne zdarzenie niepożądane – porównanie pośrednie.....	110
Tab. 35. Nudności.....	112
Tab. 36. Nudności – porównanie pośrednie.....	114
Tab. 37. Zmęczenie.....	116
Tab. 38. Zmęczenie – porównanie pośrednie.	117
Tab. 39. Ból głowy.	119
Tab. 40. Ból głowy – porównanie pośrednie.....	120
Tab. 41. Zaparcia.	122
Tab. 42. Zaparcia – porównanie pośrednie.	123
Tab. 43. Kaszel.	124
Tab. 44. Kaszel – porównanie pośrednie.....	125
Tab. 45. Świąd.....	126
Tab. 46. Świąd – porównanie pośrednie.	127
Tab. 47. Ból stawów.	128
Tab. 48. Ból stawów – porównanie pośrednie.....	129
Tab. 49. Gorączka.	130
Tab. 50. Gorączka – porównanie pośrednie.	131
Tab. 51. Uderzenia gorąca.....	133
Tab. 52. Uderzenia gorąca – porównanie pośrednie.	136
Tab. 53. Ból pleców.....	138
Tab. 54. Ból pleców – porównanie pośrednie.	140
Tab. 55. Poważne zdarzenia niepożądane.....	142
Tab. 56. Poważne zdarzenie niepożądane – porównanie pośrednie.	144
Tab. 57. Poważne działanie niepożądane.	146
Tab. 58. Poważne działanie niepożądane – porównanie pośrednie.....	147
Tab. 59. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych.....	149

Tab. 60. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie.	150
Tab. 61. Pozostałe zdarzenia niepożądane – ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg (MONARCH-2)	151
Tab. 62. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg.	160
Tab. 63. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w dawce 500 mg.....	163
Tab. 64. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 14.12.2018 r.....	166
Tab. 65. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 14.12.2018 r.....	166
Tab. 66. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 14.12.2018 r.....	167
Tab. 67. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018 r...	167
Tab. 68. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018 r...	169
Tab. 69. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018 r...	171
Tab. 70. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – etap II – data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018 r.....	173
Tab. 71. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – etap II – data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018 r.....	175
Tab. 72. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – etap II – data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018 r.....	177
Tab. 73. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.	180
Tab. 74. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania. ..	180
Tab. 75. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatorów włączonych do opracowania.	181
Tab. 76. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatora – etap II włączonych do opracowania.	184
Tab. 77. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.	185
Tab. 78. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.	186
Tab. 79. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów.	188
Tab. 80. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatora – etap II.....	190

Tab. 81. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.....	191
Tab. 82. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.	199
Tab. 83. Kwestionariusz EORTC QLQ.	203
Tab. 84. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu MONARCH-2.	205
Tab. 85. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania MONARCH-2. ..	205
Tab. 86. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu MONARCH-2.	207
Tab. 87. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania MONARCH-2.	207
Tab. 88. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).....	207
Tab. 89. Randomizacja i zaślepienie badania MONARCH-2.	208
Tab. 90. Hipoteza zerowa i typ analizy badania MONARCH-2.	208
Tab. 91. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu MONARCH-2.	209
Tab. 92. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	210
Tab. 93. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniach Buzdar 1997 i Buzdar 2001.	217
Tab. 94. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniach CONFIRM, EFECT, FINDER I oraz FINDER II.	220
Tab. 95. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniach Howell 2002 i Osbome 2002.....	226
Tab. 96. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Rose 2003.....	227
Tab. 97. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu SoFEA.....	227
Tab. 98. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Xu 2010.	228
Tab. 99. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Zhang 2016.	229
Tab. 100. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.	229
Tab. 101. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.....	234
Tab. 102. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.....	235
Tab. 103. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).....	237
Tab. 104. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań.....	240
Tab. 105. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.....	241
Tab. 106. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.	249

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. 2016 r.
- APD Verzenio[®] 2019** ██████████. Verzenio[®] (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z fulwestrantem. Analiza problemu decyzyjnego. 2019.
- ASCO 2007** Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):118-45.
- Cochrane Collaboration** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 25.01.2019 r.
- DrugLib** DrugLib. <http://www.druglib.com/>, ostatni dostęp: 16.01.2019 r.
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>, ostatni dostęp: 16.01.2019 r.
- Głowacka 2015** Głowacka I, Nowikiewicz T, Nowacka K, Hagner W, Zegarski W. Ocena jakości życia kobiet leczonych metodą BCT z procedurą węzła wartowniczego z powodu raka piersi. *Polskie Forum Psychologiczne.* 2015;20(2):261-672.
- MedWatch** Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>, ostatni dostęp: 16.01.2019 r.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
- Sledge 2017** Sledge Jr G.W, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Koh, H. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *Journal of clinical oncology* 2017;35(25): 2875-2884.
- Uppsala Monitoring Centre** World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. <https://www.who-umc.org/>, ostatni dostęp: 16.01.2019 r.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa, <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczenstwa-0>, ostatni dostęp: 16.01.2019 r.
- Żmijewska-Tomczak 2011** Żmijewska-Tomczak E. Czynniki wpływające na jakość życia chorych poddanych radioterapii z powodu raka głowy i szyi. Uniwersytet medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 2011.