

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

Aneks

Warszawa, 2019

Autorzy

[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	4
1 Komentarze do uwag zawartych w piśmie nr OT.4331.48.2019.MRd.2 z dnia 30.09.2019..	5
2 Wytyczne praktyki klinicznej.....	9
3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	22
4 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji.....	24
4.1 Metodyka.....	24
4.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.....	24
4.3 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.....	25
5 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji	28
5.1 Metodyka.....	28
5.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji	28
6 Przegląd systematyczny dla palbocyklibu.....	30
6.1 Metodyka.....	30
6.2 Kryteria włączenia do opracowania	30
6.3 Kryteria wyłączenia z opracowania	31
6.4 Wyniki wyszukiwania i selekcji dla palbocyklibu	31
6.5 Analiza skuteczności.....	32
6.5.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	32
6.5.2 Przeżycie całkowite (OS)	33
6.6 Analiza bezpieczeństwa	34
6.6.1 Biegunka	34
6.6.2 Neutropenia	37
6.6.3 Dowolne zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia.....	39
6.7 Dyskusja wyników i ograniczenia	41
7 Analiza minimalizacji kosztów.....	43
8 Aneks 1 Strategia przeszukiwania baz danych dla interwencji.....	46
9 Aneks 2 Strategia przeszukiwania baz danych dla palbocyklibu.....	48
10 Aneks 3 Prace włączone do opracowania	50
10.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	50
10.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji	51
10.3 Przegląd systematyczny dla palbocyklibu	52
11 Aneks 4 Prace wykluczone z opracowania.....	54
11.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	54
11.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji	55
11.3 Przegląd systematyczny dla palbocyklibu	57
12 Aneks 5. Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji	59
Spis rysunków.....	60

Spis tabel	61
Bibliografia	62

Wykaz skrótów i akronimów


AGO	<i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CDK4	kinaza zależna od cyklin 4 (ang. <i>cyclin-dependent kinase 4</i>)
CDK6	kinaza zależna od cyklin 6 (ang. <i>cyclin-dependent kinase 6</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i>)
ER	receptor estrogenowy (ang. <i>estrogen receptor</i>)
ESO-ESMO	<i>European School of Oncology - European Society of Medical Oncology</i>
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	receptor hormonalny (ang. <i>hormone receptor</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NSAI	niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. <i>non-steroidal aromatase inhibitors</i>)
PLN	nowy złoty polski
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SEOM	<i>Servicio de Oncología Médica</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Komentarze do uwag zawartych w piśmie nr OT.4331.48.2019.MRd.2 z dnia 30.09.2019

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
<p>I. Aktualność przedstawionej dokumentacji</p> <p>Informacje zawarte w analizach nie były aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>W ramach przeglądu wytycznych klinicznych nie uwzględniono rekomendacji NCCN aktualnych na dzień złożenia wniosku. Ze względu na dostępność nowszej wersji ww. wytycznych, zasadne jest uwzględnienie najbardziej aktualnego dokumentu podczas przekazania uzupełnienia analiz.</p> <p>Jednocześnie, należy wskazać na wątpliwości związane z aktualnością wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej. Ostatnią aktualizację wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych przeprowadzono w grudniu 2018 r., natomiast wniosek złożono w kwietniu 2019 r. W związku, z powyższym należy zaktualizować Analizę kliniczną oraz pozostałe analizy pod kątem nowych dowodów naukowych oraz ogólnodostępnych informacji ważnych dla analizowanego problemu decyzyjnego, w tym m.in. nowych rekomendacji refundacyjnych dla wnioskowanego leku. Ponadto, proszę również o aktualizację kosztów leków i świadczeń medycznych.</p>	<p>Zaktualizowano przegląd wytycznych klinicznych oraz rekomendacji refundacyjnych.</p> <p>W kolejnych punktach niniejszego dokumentu przedstawiono aktualizację przeglądu systematycznego zgodnie ze stosowaną w raporcie strategią.</p>
<p>II. Analiza Ekonomiczna</p> <p>Analiza ekonomiczna nie zwiiera analizy wrażliwości (§ 5. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>W ramach analizy wrażliwości Analizy ekonomicznej testowano wyłącznie wpływ braku dyskontowania na uzyskiwane wyniki. Biorąc pod uwagę złożoność modelu ekonomicznego oraz mnogość uwzględnionych w nim niepewnych parametrów zasadnym jest przeprowadzenie wielu wariantów deterministycznej analizy wrażliwości oraz przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości. Proszę o uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości alternatywnych założeń w zakresie: modelowania parametrów: OS, PFS i czasu trwania terapii oraz alternatywnych wartości wejściowych innych paramentów</p>	

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
<p>mogących znacząco wpływać na wyniki analizy.</p> <p>Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3. (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>W analizie wskazano, iż parametry skuteczności dla komparatorów innych niż fulwestrant oszacowano na podstawie metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzonej przez autorów adaptowanego modelu ekonomicznego. Jednocześnie w przekazanych dokumentach nie wskazano szczegółowego opisu założeń i metodyki powyższej metaanalizy sieciowej, której wyniki stanowią podstawowe źródło danych o skuteczności komparatorów. Proszę o uzupełnienie analizy o charakterystykę i ocenę przedmiotowej NMA.</p> <p>Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Nie przedstawiono dokumentu elektronicznego, który umożliwiłby weryfikację oszacowania cen progowych dla wnioskowanych opakowań leku.</p>	
<p>III. Analiza Wpływu na Budżet</p> <p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6. ust. 1 pkt. 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W Analizie wpływu na budżet w ramach kosztów inkrementalnych nie wyszczególniono wydatków na refundację wnioskowanej technologii.</p> <p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej</p>	<p>W wynikach analizy przedstawiono dodatkowy koszt poniesiony przez płatnika w ramach objęcia refundacją wnioskowanej interwencji w leczeniu skojarzonym.</p> <p>Analiza wpływu na budżet została uzupełniona o uzasadnienie objęcia leku Verzenios refundacją w ramach odrębnej grupy limiowej.</p> <div data-bbox="794 1592 1377 1749" style="background-color: black; width: 100%; height: 50px; margin: 10px 0;"></div> <p>Pominięto koszty zdarzeń niepożądanych ze względu na ich niewielki koszt w porównaniu do kosztów leków. Jak wykazała Analiza Kliniczna w przypadku abemacyklibu najczęstszym zdarzeniem niepożądanym jest biegunka, która zgodnie z zapisami ChPL produktu leczniczego Verzenios jest leczona z użyciem leków przeciwbiegunkowych, takich jak loperamid, o niewielkim koszcie, natomiast</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
<p>technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt. 9 Rozporządzenia).</p> <p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera opisu założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (opis taki znajduje się jedynie w Analizie ekonomicznej, jednak zgodnie z wymogiem formalnym powinien być również dokładnie opisany w Analizie wpływu na budżet).</p> <p>Założenie dotyczące udziału wnioskowanej technologii w rynku leków obecnie stosowanych w populacji docelowej w wysokości 25% w pierwszym roku i 35% w drugim roku pochodzące od Wnioskodawcy jest niejasne. Powyższe założenie powinno zawierać uzasadnienie, na jakiej podstawie zostało przyjęte.</p> <p>Ponadto należy podkreślić, że w Analizie wpływu budżet pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Jednocześnie w analizie bezpieczeństwa wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących leczenie skojarzone ABE + FUL w porównaniu z komparatorami. W związku z powyższym, proszę o uzupełnienie oszacowań o koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>palbocyklibu najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi jest neutropenia w przypadku której stosuje się redukcję dawki lub zaprzestanie leczenia.</p>
<p>Ponadto należy zauważyć, iż w ramach programu lekowego B9. od września bieżącego roku finansowana jest również inna substancja czynna z grupy inhibitorów kinaz zależnych 4 od cyklin CDK4 i CDK6 stosowana w skojarzeniu z fulwestrantem, tj. palbocyklib. Jest to lek o tym samym mechanizmie działania, umiejscowiony w wytycznych klinicznych na równorzędnej pozycji jak abemacyklib. W związku z powyższym, zwracam się z prośbą o uwzględnienie palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem we wszystkich analizach jako podstawowego komparatora dla abemacyklibu podawanego w skojarzeniu z fulwestrantem.</p>	<p>W momencie składania wniosku palbocyklib nie znajdował się w wykazie leków refundowanych, nie został więc uwzględniony w pierwotnych analizach.</p> <p>Niemniej wnioskodawca przychyliła się do stanowiska Agencji, że stanowi on podstawowy komparator dla leku Verzenio w związku z identycznym mechanizmem działania leku oraz pozycjonowaniem w wytycznych klinicznych, a pomimo niewielkiego obecnie udziału w rynku.</p> <p>Analizy zostały uzupełnione o porównanie z palbocyklibem. W ramach Analizy Klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie w takich punktach końcowych jak PFS, OS oraz w ramach analizy bezpieczeństwa (biegunka, neutropenia, dowolne zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia).</p>
<p>Proszę również o zachowanie spójności nazewnictwa badań klinicznych w ramach Analizy klinicznej w celu łatwiejszej identyfikacji danych (w punkcie 23.4 Analizy Klinicznej dwukrotnie pojawia się nazwa FINDER I oraz nazwy badań Howell 2002 oraz</p>	<p>Uwaga została uwzględniona.</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
Osborne 2002, brakuje natomiast nazw FINDER II, Trial 0020, Trial 0021). Ponadto w ramach Analizy klinicznej proszę o stosowanie się do obowiązującej nomenklatury nazewnictwa zdarzeń/działań niepożądanych, wg której serious adverse event tłumaczy się jako ciężkie zdarzenie niepożądane.	
Ponadto zgodnie z wytycznymi AOTMiT, proszę o uzupełnienie Analizy ekonomicznej o szczegółowy opis procesu oraz wyników walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz konwergencji uwzględniającej wyniki opublikowanego raportu SMC oraz CADTH.	

2 Wytyczne praktyki klinicznej

Poniżej przedstawiono najbardziej aktualne i globalne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego raka piersi lub z przerzutami. W toku przeprowadzenia analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego:

- wytyczne krajowe:
 - Rak piersi. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego pod redakcją Jacka Jassemę i Maciej Krzakowskiego (PTOK 2018);
 - Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi (Obw. MZ 2018);
- wytyczne zagraniczne:
 - *American Society of Clinical Oncology, Stany Zjednoczone (ASCO 2016)*;
 - *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Niemcy (AGO 2019)*;
 - *European School of Oncology i European Society of Medical Oncology, Europa (ESO-ESMO 2018)*;
 - *National Comprehensive Cancer Network, Stany Zjednoczone (NCCN 2019)*;
 - *National Institute for Health and Care Excellence, Wielka Brytania (NICE 2019 a)*;
 - *Servicio de Oncología Médica, Hiszpania (SEOM 2018)*.

Treść wyżej wymienionych wytycznych, ze szczególnym uwzględnieniem farmakoterapii, w wersji skróconej (w tłumaczeniu na język polski) przedstawiono w Tab. 1. Dla części wytycznych zamieszczono informację na temat siły zaleceń. W analizie przedstawiono informacje o sile zaleceń dla wytycznych, w których zamieszczono informacje na ten temat. (skalę dotyczącą jakości dowodów naukowych przedstawiono w rozdz. 12.)

W polskich wytycznych PTOK 2018 odnaleziono zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów CDK 4/6. W pierwszej linii leczenia zaawansowanego ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi zalecane są one do stosowania w skojarzeniu z letrozolem. W przypadku pacjentek z progresją w trakcie lub po zakończeniu terapii inhibitorami aromatazy zalecane jest stosowanie inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z fulwestranem [PTOK 2018].

W przypadku pacjentek przed menopauzą wytyczne AGO 2019 zalecają abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem z zastosowaniem analogów gonadoliberyny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH). Wymieniają również abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem i abemacyklib w skojarzeniu z NSAi oraz abemacyklib w monoterapii w leczeniu pacjentek po menopauzie z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi.

Wytyczne NCCN 2019 zalecają abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestranem u kobiet przed i po menopauzie (w przypadku pacjentek przed menopauzą wymagana jest ablacja lub supresja funkcji jajników) z HR-dodatnim, HER2-ujemnym.

Takie leczenie może być też zastosowane w przypadku pacjentek w I linii leczenia lub w nawracającym raku piersi.

W wytycznych NICE 2019 abemacyklib w skojarzeniu z IA został wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi w I linii leczenia. W przypadku II linii leczenia abemacyklib może być stosowany z fulwestranem, jest zalecany do stosowania u pacjentów, u których najlepszą alternatywą dla tego schematu byłby eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem.

Wytyczne ESO-ESMO 2018 odnoszą się do całej grupy inhibitorów CDK 4/6 i zalecają stosowanie leków z tej grupy w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy u pacjentek w pierwszej lub drugiej linii leczenia, w oparciu o ich udowodnioną skuteczność w poprawie mediany PFS (o około 10 miesięcy) z jednoczesnym akceptowalnym profilem bezpieczeństwa zarówno u kobiet przed jak i po menopauzie. W przypadku kobiet przed menopauzą wskazana jest supresja jajników. Inhibitory CDK 4/6 w skojarzeniu z fulwestranem zalecane są także pacjentkom po wcześniejszej hormonoterapii, ze względu na udowodnioną skuteczność w poprawie mediany PFS (o 6-7 miesięcy), jak i jakość życia.

Abemacyklib został również uwzględniony w wytycznych SEOM 2018 w I linii leczenia w skojarzeniu zarówno z IA jak i fulwestranem dla pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi, jak w II linii leczenia w skojarzeniu z fulwestranem.

28 września 2017 FDA zarejestrowała abemacyklib stosowany w skojarzeniu z fulwestranem do stosowania u kobiet z HR-dodatnim HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z progresją choroby po hormonoterapii. Również 28 września 2017 abemacyklib w monoterapii został zarejestrowany do stosowania u kobiet i mężczyzn z HR-dodatnim HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z progresją choroby po hormonoterapii i z wcześniejszą chemioterapią w przypadku przerzutów. 26 lutego 2018 r. FDA zarejestrowała abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jako początkową hormonoterapię u kobiet po menopauzie z HR-dodatnim HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym raku piersi.

26 lipca 2018 r. Europejska Agencja Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) zarejestrowała abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestranem u kobiet z HR-dodatnim HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym raku piersi [EMA 2018].

Wytyczne ASCO 2016 zostały opracowane i opublikowane przed rejestracją abemacyklibu, w związku z czym jego uwzględnienie nie było możliwe. Abemacyklib jest lekiem należącym do grupy selektywnych inhibitorów CDK4/6, do której należą również palbocyklib i rybocyklib, a które zostały zarejestrowane przez FDA wcześniej. Wydaje się zatem, że treść zaleceń odnoszącą się do palbocyklibu można odnieść również do abemacyklibu. Palbocyklib został uwzględniony w wytycznych ASCO 2016. Wytyczne te zalecają palbocyklib w oparciu o badania kliniczne, w których stwierdzono przewagę skojarzenia z palbocyklibem z fulwestranem w zakresie wydłużania PFS. Podobne wyniki osiągnięto w przypadku pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem [AKL Verzenio 2019].

Tab. 1. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z rakiem piersi.

Towarzystwo , rok	Treść wytycznych
Wytyczne polskie	
PTOK 2018	<p>1. Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego, a następnie chirurgii, RT lub obu tych metod (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji A). • U chorych bez odpowiedzi na indukcyjną HT uzasadnione jest zastosowanie pooperacyjnej CHT z użyciem standardowych schematów (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji C). <p>2. Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z cechą ER/PgR+ w uzupełnieniu miejscowego leczenia należy zastosować HT (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B). <p>3. Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</p> <p>3.1. Zasady ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z cechą ER+ należy w pierwszej kolejności zastosować HT (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji A). • Zaleca się stosowanie podobnej HT u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopauzą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B). • U chorych z cechą ER+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów miękkich (tzw. <i>visceral crisis</i>) (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji B). • Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji B). • Chemioterapia jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą ER- oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji A). • Jeśli u chorych z cechą ER+ leczenie rozpoczęto od CHT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (jakość dowodu IV, kategoria rekomendacji C). <p>3.2. Rak piersi ER i/lub PgR- do datni, HER2-ujemny</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych przed menopauzą wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B). • W I linii leczenia zaawansowanego ER+/HER2- raka piersi można zastosować tamoksyfen (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B), IA (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B), fulwestrant w wysokiej dawce (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B), lub skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6. • U chorych z progresją w trakcie leczenia tamoksyfenem lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, w II linii można zastosować fulwestrant w wysokiej dawce (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B) lub IA

	<p>(jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B).</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z progresją w trakcie leczenia IA lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym można zastosować tamoksyfen (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji C), skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B) lub eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR – ewerolimusem (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B). <p>4. W kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen lub fulwestrant (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B). W wybranych przypadkach można zastosować octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji C).</p>
Obw. MZ 2018	<p>1. Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego, a następnie chirurgii, RT lub obu tych metod (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji A). • U chorych bez odpowiedzi na indukcyjną HT uzasadnione jest zastosowanie pooperacyjnej CHT z użyciem standardowych schematów (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji C). <p>2. Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z cechą ER/PgR+, w uzupełnieniu miejscowego leczenia należy zastosować HT (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B). <p>3. Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</p> <p>3.1. Zasady ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z cechą ER+ należy w pierwszej kolejności zastosować HT (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji A). • Zaleca się stosowanie podobnej HT u kobiet przed- i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopauzą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B). • U chorych z cechą ER+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia, masywnego zajęcia narządów mięszowych (tzw. <i>visceral crisis</i>) (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji B). • Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji B). • CHT jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą ER- oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji A). • Jeśli u chorych z cechą ER+ leczenie rozpoczęto od CHT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (jakość dowodu IV, kategoria rekomendacji C). • Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2-3 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (jakość dowodu IV, kategoria rekomendacji A). • HT i leczenie anty-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B), a CHT - do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B). <p>3.2. Rak piersi ER i/lub PgR do datni, HER2 ujemny:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej linii leczenia zaawansowanego ER+/HER2- raka piersi można zastosować tamoksyfen (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B), fulwestrant w wysokiej dawce (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B) lub IA (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B). • U chorych z progresją w trakcie leczenia tamoksyfenem lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, w drugiej linii można zastosować fulwestrant w wysokiej dawce (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B) lub IA (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B). • U chorych z progresją w trakcie leczenia IA lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, można zastosować tamoksyfen (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji C) lub fulwestrant w wysokiej dawce (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B), skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce. • W kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen lub fulwestrant (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B). W wybranych przypadkach można zastosować octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji C).
Wytyczne zagraniczne	
AGO 2019	<p>Hormonoterapia stanowi leczenie pierwszego wyboru u chorych z przerzutowym rakiem piersi z dodatnim (lub nieznanym) statusem receptorów hormonalnych, wyjątek stanowi niewydolność narządów. Zastrzeżenie: status receptora HR może się zmienić w trakcie trwania choroby, należy więc ponawiać badanie histologiczne, kiedy to możliwe [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1aA, w skali AGO ++].</p> <p>U pacjentów przed menopauzą, z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analog gonadoliberyny (GnRH) w skojarzeniu z fulwestrantem i palbocyklibem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO ++]; • analog GnRH w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) i palbocyklibem[†] [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 5D, w skali AGO ++]; • analog GnRH w skojarzeniu z IA i rybocyklibem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO ++]; • analog GnRH w skojarzeniu z fulwestrantem i abemacyklibem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO ++]; • analog GnRH w skojarzeniu z tamoksyfenem (vs. supresja jajników lub tamoksyfen) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1aA, w skali AGO ++]; • supresję jajników [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO +]; • tamoksyfen [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO +]; • analog GnRH w skojarzeniu z IA (I + II linia leczenia) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO +]; • analog GnRH w skojarzeniu z fulwestrantem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO +]; • IA bez supresji jajników [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 3D, w skali AGO --]; <p>U pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia hormonalna: <ul style="list-style-type: none"> o fulwestrant w dawce 500 mg [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO ++]; o IA (trzeciej generacji[†]) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1aA, w skali AGO ++];

	<ul style="list-style-type: none"> o tamoksyfen [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1aA, w skali AGO +]; o fulwestrant w dawce 250 mg w skojarzeniu z anastrozolem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO +/-]; o powtórzenie wcześniejszych terapii [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 5D, w skali AGO +/-]; • leczenia w oparciu o hormonoterapię: <ul style="list-style-type: none"> o inhibitory CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib, rybocyklib) w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ▪ NSAI [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO ++], ▪ fulwestrantem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bB, w skali AGO ++], o abemacyklib w monoterpii [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 3C, w skali AGO +/-], o ewerolimus w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ▪ eksemestanem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 1bA, w skali AGO +], ▪ tamoksyfenem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO +], ▪ letrozolem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO +/-], ▪ fulwestrantem [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 2bB, w skali AGO +], o inhibitory CDK4/6 po progresji (ang. <i>beyond progression</i>) [siła zaleceń wg skali oksfordzkiej 5D, w skali AGO -].
NCCN 2019	<p>U kobiet po menopauzie lub przed menopauzą (otrzymujących ablację lub supresję jajników) ze wznową lub w IV stopniu zaawansowania raka piersi ER-dodatniego i/lub ER-dodatniego HER2-ujemnego w ramach hormonoterapii można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory aromatazy + inhibitory CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib) (kategoria 1)^{a,b}, • fulwestrant + inhibitory CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib) (kategoria 1)^{a,b}, • fulwestrant + alpelisib w przypadku guzów z obecnością mutacji PIK3CA (kategoria 1)^c, • selektywny antagonist receptor ER (fulwestrant, kategoria 1)^d • niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol), • selektywne modulatory receptora estrogenowego (tamoksyfen lub toremifen), • steroidowe inhibitory aromatazy (eksemestan), • eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem^{a,e}, • fulwestrant w skojarzeniu z ewerolimusem, • tamoksyfen w skojarzeniu z ewerolimusem <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rybocyklib + tamoksyfen (kategoria 1)^f, • octan megestrolu, • fluoksymesteron, • etynyloestradiol,

	abemacyklib ^{a,b} .
NICE 2019	<p>U pacjentów z HR-dodatnim HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi zaleca się zaoferowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hormonoterapii w I linii leczenia u większości pacjentów z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi; • chemioterapii w I linii leczenia u pacjentów z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, u których choroba bezpośrednio zagraża życiu lub wymaga wczesnego złagodzenia objawów z powodu znacznego zaangażowania narządów wewnętrznych, pod warunkiem, że rozumieją i są gotowi do zaakceptowania toksyczności; • hormonoterapii pacjentom z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, którzy otrzymali chemioterapię w I linii leczenia, po zakończeniu chemioterapii. <p>Hormonoterapia</p> <p>Zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie inhibitora aromatazy (IA) steroidowego lub niesteroidowego u kobiet po menopauzie z ER-dodatnim rakiem piersi, które nie stosowały wcześniej hormonoterapii lub które stosowały wcześniej tamoksyfen; • zastosowanie tamoksyfenu i supresję jajników w I linii leczenia u kobiet przed menopauzą i w wieku okołomenopauzalnym z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, które nie były leczone wcześniej tamoksyfenem; • zastosowanie supresji jajników u kobiet przed menopauzą i w wieku okołomenopauzalnym, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu tamoksyfenem; • zastosowanie tamoksyfenu jako leczenia I linii u mężczyzn z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi; • IA mogą być przyczyną osteoporozy wtórnej. <p>Chemioterapia</p> <p>Zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systemową terapię sekwencyjną dla większości pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi (którzy zdecydowali się na chemioterapię) w przypadku progresji choroby; • rozważenie chemioterapii skojarzonej u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, dla których ważniejsze jest wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz rozumieją i są skłonni tolerować dodatkową toksyczność; • chemioterapię systemową (w następujących schematach) u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, u których leczenie antracyklinami jest nieodpowiednie (ze względu na przeciwwskazania lub z powodu wcześniejszej terapii antracyklinami w leczeniu adjuwantowym lub przerzutów): <ul style="list-style-type: none"> o w I linii leczenia: docetaksel, o w II linii leczenia: winorelbina lub kapecytabina, o w III linii leczenia: kapecytabina lub winorelbina (w zależności od tego, który z tych leków stosowany był w II linii leczenia). <p>Abemacyklib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abemacyklib w skojarzeniu z IA jest rekomendowany, jako opcja w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi w I linii leczenia u dorosłych.

	<p>Palbocycylib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbocycylib w skojarzeniu z IA jest rekomendowany jako terapia w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych. <p>Rybocycylib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rybocycylib w skojarzeniu z IA jest rekomendowany jako terapia w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych. <p>Fulwestrant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się stosowania fulwestrantu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego ER-dodatniego raka piersi u kobiet po menopauzie, które nie stosowały wcześniejszej hormonoterapii. <p>Rybocycylib w skojarzeniu z fulwestrantem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rybocycylib w skojarzeniu z fulwestrantem jest rekomendowany do stosowania w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u pacjentek, które otrzymywały wcześniejszą terapię hormonalną, tylko jeśli: <ul style="list-style-type: none"> o najbardziej odpowiednią alternatywą dla inhibitorów CDK 4/6 jest eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem i o przestrzegane są warunki umowy o zarządzanym dostępie dla rybocycylibu z fulwestrantem. <p>Abemacycylb w skojarzeniu z fulwestrantem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abemacycylb w skojarzeniu z fulwestrantem jest rekomendowany do stosowania w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u pacjentek, które otrzymywały wcześniejszą terapię hormonalną, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> o najbardziej odpowiednią alternatywą leczenia byłby eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem i <p>przestrzegane są warunki umowy o zarządzanym dostępie dla abemacycylbu z fulwestrantem.</p>
ESO-ESMO 2018	<p>Według wytycznych w przypadku HR-dodatnich nowotworów preferowanym sposobem leczenia jest hormonoterapia (HT), za wyjątkiem pacjentów z masywnym zajęciem narządów mięszsowych (ang. <i>visceral crisis</i>) lub podejrzeniem/ udowodnioną opornością na HT (siła zaleceń I, stopień A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiele badań w zaawansowanym raku piersi ze statusem receptora ER-dodatnim nie obejmowało kobiet przed menopauzą. Pomimo tego wytyczne zalecają, aby młode kobiety ze statusem receptora ER-dodatnim w zaawansowanym raku piersi były leczone w ten sam sposób co kobiety po menopauzie z zastosowaniem HT pod warunkiem zapewnienie skutecznej supresji jajników lub ablacji funkcji jajników, i z lub bez użycia terapii celowanych (siła zaleceń opinia eksperta, stopień A). • Tamoksyfen podawany samodzielnie jest jedyną dostępną metodą leczenia w HT dla kobiet przed menopauzą, które odmówiły supresji jajników/ablacji funkcji jajników, ale takie leczenie zostało uznane przez panel ekspertów za mniej skuteczne (siła zaleceń I, stopień D). • Preferowany sposób leczenia w I linii zależy od typu i czasu trwania adjuwantowej HT jak i od czasu, jaki upłynął od zakończenia adjuwantowej HT, stosuje się inhibitory aromatazy (IA), tamoksyfen lub fulwestrant u kobiet przed menopauzą lub w okresie około menopauzalnym po skutecznej supresji jajników/ablacji funkcji jajników, u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn (z antagonistami LHRH) (siła zaleceń I, stopień A). • Zastosowanie inhibitorów kinaz zależnych od cyklin 4 i 6 (CDK4/6) w skojarzeniu z IA, u pacjentów poddanych

	<p>wcześniejszej HT lub nie poddanych takiemu leczeniu, zapewnia znaczną poprawę mediany czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) (o około 10 miesięcy) z akceptowalnym profilem toksyczności i w związku z tym, staje się jedną z preferowanych opcji leczenia dla kobiet przed menopauzą i w okresie okotomenopauzalnym po supresji jajników/ablacji funkcji jajników, u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn (z antagonistami LHRH). Pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby w okresie <12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii z użyciem IA nie byli uwzględnieni w opublikowanych badaniach i tego typu leczenie może być nieodpowiednie dla nich. Dane dotyczące punktu końcowego związanego z przeżyciem całkowitym (OS) nie są jeszcze dostępne. Wyniki związane z poprawą jakości życia były porównywalne z tymi, gdzie stosowano samodzielną hormonoterapię (siła zaleceń I, stopień A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dołączenie inhibitorów CDK4/6 do fulwestrantu u pacjentów po uprzedniej hormonoterapii, zapewnia znaczną poprawę mediany PFS (o 6-7 miesięcy) jak i jakość życia. Leczenie z użyciem inhibitorów CDK4/6 jest jedną z preferowanych opcji leczenia, jeżeli nie były wcześniej stosowane u kobiet przed menopauzą i w okresie okotomenopauzalnym po skutecznej supresji jajników/ablacji funkcji jajników, u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn. Dane dotyczące punktu końcowego związanego z OS nie są jeszcze dostępne (siła zaleceń I, stopień A). • Optymalna sekwencja leków w hormonoterapii jest nieznana i zależy od tego jakie leki zastosowano wcześniej (w terapii (neo)adjuwantowej lub zaawansowanej), obciążenia chorobą, preferencji pacjenta, kosztów oraz dostępności. Dostępne opcje leczenia (dla kobiet przed menopauzą i w okresie okotomenopauzalnym po skutecznej supresji jajników/ablacji funkcji jajników, u mężczyzn z antagonistami LHRH oraz u kobiet po menopauzie) uwzględniają IA, tamoksyfen, fulwestrant, IA/fulwestrant w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6, IA/fulwestrant/tamoksyfen w skojarzeniu z ewerolimusem. W kolejnych liniach leczenia można powtórzyć poprzednio stosowane leki, zastosować octan megestrolu i estradiol (siła zaleceń I, stopień A). • Nie jest obecnie poznane w jaki sposób terapia hormonalna w skojarzeniu z terapią celowaną wypada w porównaniu z innymi terapiami tego typu oraz w porównaniu do chemioterapii. Badania wciąż trwają. • Ewerolimus oraz inhibitory CDK4/6 nie powinny być stosowane u pacjentów, u których doszło do progresji choroby w trakcie ich stosowania (siła zaleceń niedostępna, stopień E). • Na obecną chwilę nie zidentyfikowano innych czynników predykcyjnych niż status receptora HR w celu określenia którzy pacjenci odniosą lub nie korzyść z dodania ukierunkowanych agentów (np. inhibitorów CDK4/6, inhibitora kinazy mTOR) do terapii hormonalnej i żaden z przebadanych obecnie w badaniach klinicznych biomarkerów nie jest obecnie stosowany w praktyce klinicznej. Prace badawcze muszą być kontynuowane (siła zaleceń I, stopień E). • Jednoczesna terapia CHT i HT nie wykazała korzyści związanych z przeżyciem i nie powinna być prowadzona poza badaniami klinicznymi (siła zaleceń II, stopień D). <p>HT po wcześniejszej CHT w celu podtrzymania efektów jest dopuszczalną opcją, mimo że nie została poddana ocenie w randomizowanych badaniach (siła zaleceń II, stopień B).</p>
SEOM2018	<p>Terapia celowana w zaawansowanym raku piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym: Inhibitory CDK4/6: abemacyklib, palbocycyklib i rybocycyklib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie inhibitorów CDK 4/6 w terapii skojarzonej z IA jest preferowaną opcją leczenia w I linii dla większości pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi [poziom pewności: wysoki; siła zaleceń: A]. • Ostatnie dowody wskazują na skuteczność (ang. <i>efficacy</i>) inhibitorów CDK 4/6 w terapii skojarzonej z fulwestrantem w I linii

	<p>leczenia i chorobie hormonowrażliwej [poziom pewności: wysoki; siła zaleceń: A].</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Inhibitory CDK 4/6 w terapii skojarzonej z IA są również odpowiednie w leczeniu pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia z zastosowaniem inhibitorów CDK 4/6 [poziom pewności: umiarkowany; siła zaleceń: B]. <p>W przypadku pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi, u których wytworzyła się oporność na leczenie hormonalne, zalecane jest zastosowanie inhibitorów CDK 4/6 w terapii skojarzonej z fulwestrantem [poziom pewności: wysoki; siła zaleceń: A].</p>
ASCO 2016	<p>Zalecenia ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacjentom z ekspresją receptorów steroidowych (jakiegokolwiek poziom receptorów estrogenu lub progesteronu) należy zaproponować leczenie hormonalne (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne). ● Terapię hormonalną zaleca się jako początkowe leczenie u pacjentów z HR-dodatnim przerzutowym rakiem piersi, z wyjątkiem pacjentów z chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu lub osobom, u których nastąpił szybki nawrót w trakcie adjuwantowej hormonoterapii (jakość dowodu przeciętna, siła zaleceń: silne). ● Nie zaleca się stosowania hormonoterapii skojarzonej z chemioterapią (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne). <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● U kobiet po menopauzie z HR-dodatnim przerzutowym rakiem piersi zaleca się stosowanie inhibitorów aromatazy (IA) (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne). <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sekwencyjną hormonoterapię należy zaproponować pacjentom z odpowiedzią na wcześniejszą hormonoterapię, z wyjątkiem osób z szybką progresją i uszkodzeniem narządów; nie zaleca się konkretnej kolejności stosowania poszczególnych leków (jakość dowodu wysoka, siła zaleceń: silne). <p>Terapia celowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Kobietom po menopauzie z nieleczonym, HR-dodatnim, przerzutowym rakiem piersi należy zaoferować niesteroidowy IA w skojarzeniu z palbocyklibem (odnotowano poprawę w zakresie czasu przeżycia bez progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>), dane dotyczące przeżycia całkowitego nie są jeszcze dostępne) w porównaniu z monoterapią letrozolem (jakość dowodu umiarkowana, siła zaleceń: przeciętna). ● Pacjentom, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorami aromatazy (w skojarzeniu lub bez z jedną linią chemioterapii), należy zaoferować terapię skojarzoną fulwestrantem z palbocyklibem (odnotowano poprawę w zakresie PFS w porównaniu z monoterapią fulwestrantem); leczenie należy ograniczyć wyłącznie do pacjentek bez wcześniejszej ekspozycji na inhibitory cyklinozależnych kinaz 4/6 (jakość dowodu umiarkowana, siła zaleceń: przeciętna). <p>Ogólny schemat postępowania w przypadku hormonoterapii u kobiet po i przed menopauzą przedstawiono odpowiednio na Rys. 1 i Rys. 2.</p>

[‡] dane ekstrapolowane z populacji kobiet po menopauzie (z IA);

[#] brak dowodów na wyższość jednego z inhibitorów aromatazy. Terapia skojarzona eksemestanem z ewerolimusem wskazana jest po wcześniejszym leczeniu inhibitorami aromatazy, dlatego zaleca się stosowanie niesteroidowego inhibitora aromatazy w I linii leczenia);

[§] W przypadku progresji choroby w trakcie terapii inhibitorami CDK4/6, brak jest danych uzasadniających zastosowanie kolejnej linii leczenia z innym inhibitorem CDK4/6; podobnie w przypadku terapii skojarzonej z ewerolimusem brak danych uzasadniających zastosowanie kolejnej linii leczenia

z ewerolimusem w schemacie.

^b Inhibitory CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (anastrozolem, letrozolem lub eksemestanem) lub fulwestrantem mogą zostać rozważone jako opcja leczenia w I linii u kobiet po menopauzie lub przed menopauzą (z ablacją jajników antagonistą LHRH lub supresją jajników) z HR-dodatnim HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi. Fulwestrant w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6 (palbocyklibem, rybocyklibem) w I linii leczenia był podawany w dwóch klinicznych badaniach randomizowanych.

^c Bezpieczeństwo alpelisibu u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub niekontrolowaną cukrzycą typu 2 nie zostało ustalone.

^d Jedno badanie (S0226) u kobiet z HR-dodatnim rakiem piersi i bez uprzedniej chemioterapii, terapii biologicznej lub hormonalnej terapii w zaawansowanym raku piersi wykazało, że dodanie fulwestrantu do anastrozolu powoduje wydłużenie czasu do progresji. Analiza w subpopulacji sugeruje, że pacjenci bez wcześniejszej terapii adjuwantowej tamoksyfenem i czasem od diagnozy dłuższym niż 10 lat doświadczają największych korzyści. Dwa badania z podobną konstrukcją (FACT i SOFEA) nie wykazały wydłużenia czasu do progresji po leczeniu fulwestrantem z anastrozolem.

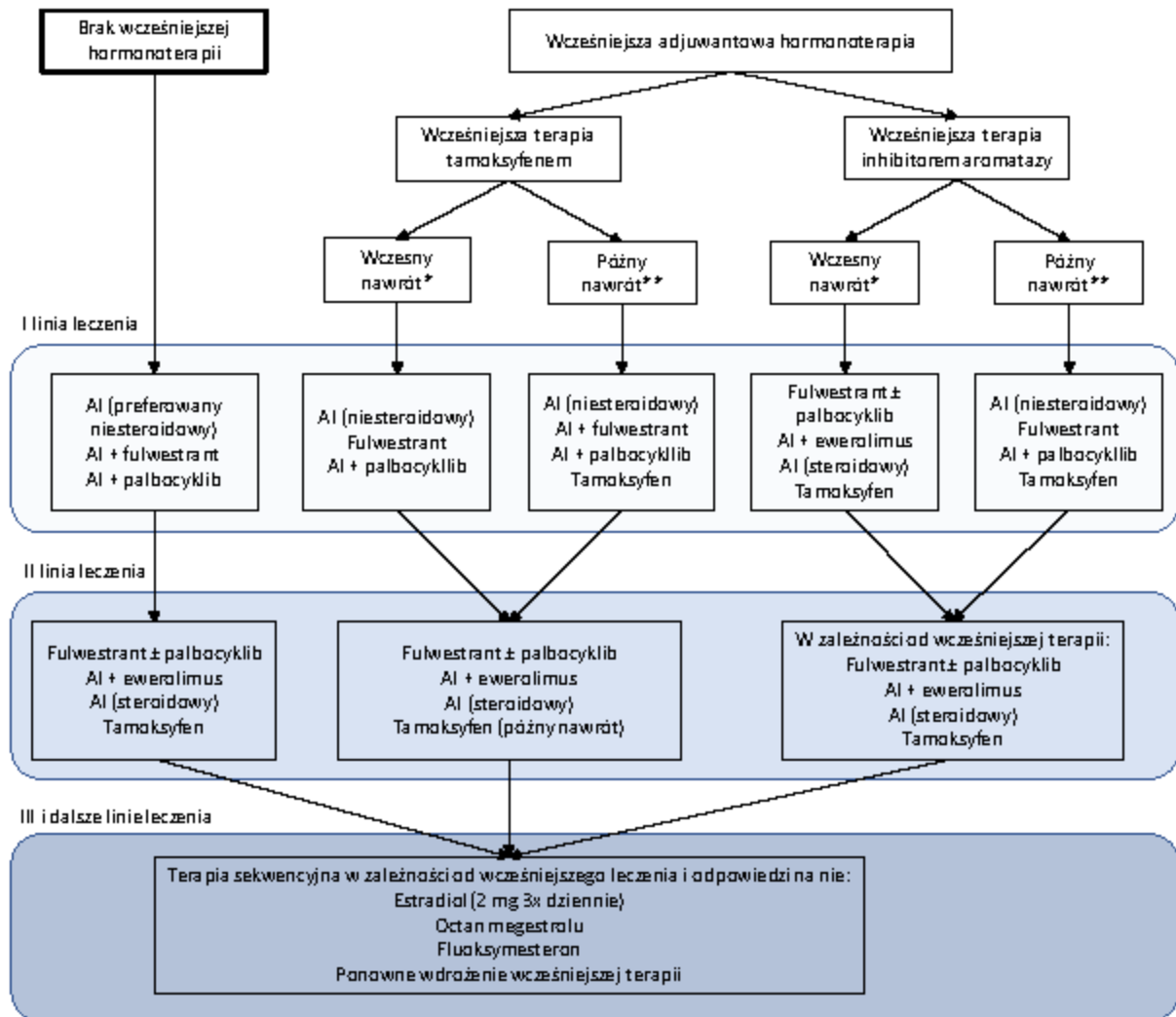
^e Terapia skojarzona eksemestanu z ewerolimusem może być rozważona w przypadku pacjentek, które spełniają kryteria zawarte w badaniu BOLERO-2 (progresja w ciągu 12 miesięcy lub w trakcie stosowania niesteroidowych inhibitorów aromatazy).

^f Rybocyklib w skojarzeniu z tamoksyfenem nie jest preferowaną terapią w I linii leczenia, w związku z ryzykiem wydłużenia odstępu QTc, ale może być rozważony w pewnych przypadkach jako I linii terapii u kobiet przed menopauzą (z supresją lub ablacją jajników) z HR-dodatnim HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi.

^g Wskazany po progresji w trakcie uprzedniej terapii hormonalnej lub chemioterapii w stadium przerzutowym.

CHT – chemioterapia; ER – receptor estrogenowy (ang. *estrogen receptor*); GnRH – analogi gonadoliberyny; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); HR – receptor hormonalny (ang. *hormone receptor*); HT – hormonoterapia; IA – inhibitory aromatazy; LHRH – antagonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone-releasing hormone antagonists*); NSAI – niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – czas bez progresji choroby po zakończonym leczeniu (ang. *progression-free survival*); PgR – receptory progesteronowe (ang. *progesteron receptor*); QTc – skorygowany odstęp fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T; RT – radioterapia;

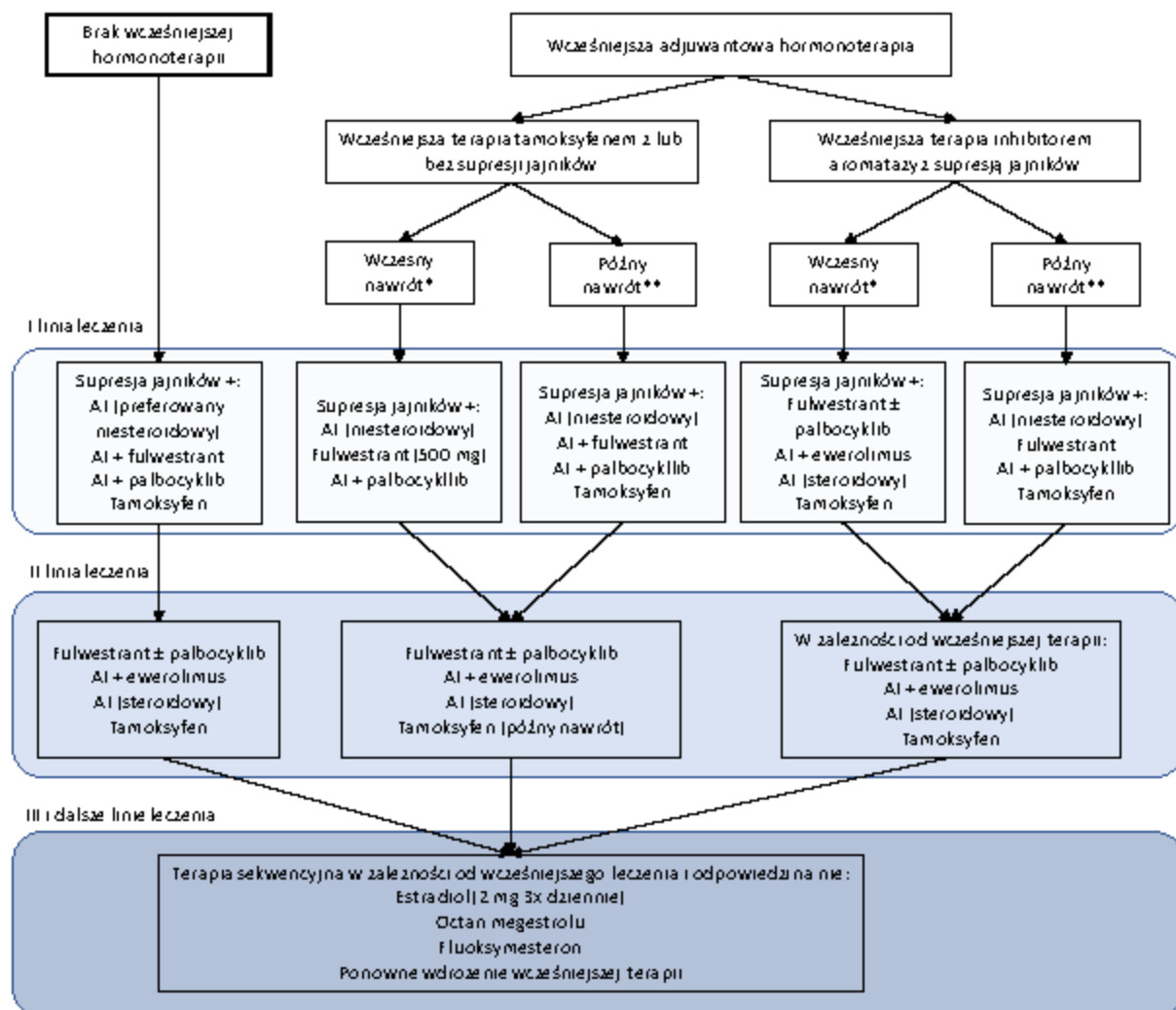
Rys. 1. Schemat hormonoterapii u kobiet po menopauzie z przerzutowym, hormonozależnym rakiem piersi zgodnie z wytycznymi ASCO 2016.



* ≤12 mies. po terapii adjuwantowej;
 ** >12 mies. po terapii adjuwantowej.

Źródło: opracowanie na podstawie [ASCO 2016].

Rys. 2. Schemat hormonoterapii u kobiet przed menopauzą z przerzutowym, hormonozależnym rakiem piersi zgodnie z wytycznymi ASCO 2016.



* ≤12 mies. po terapii adjuwantowej;

** >12 mies. po terapii adjuwantowej.

Źródło: opracowanie na podstawie [ASCO 2016]

3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>

Francja - <http://www.has-sante.fr/>

Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>

Kanada - <http://www.cadth.ca>

Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>

Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>

Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Walia - <http://www.awmsg.org/>

Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>

Tab. 2. Rekomendacje refundacyjne dla abemacyklibu (Verzenio®), stan na 08.10.2019.

Instytucja, data	Rekomendacja	Komentarz
AWMSG, 2018		Produkt spełnia kryteria wykluczenia ze względu na ocenę NICE we wskazaniu obejmującym leczenie kobiet z rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym lokalnie zaawansowanym lub z przerzutami w skojarzeniu z fulwestranem, u pacjentek które nie otrzymywały wcześniej leczenia hormonalnego lub po uprzedniej terapii hormonalnej.
CADTH, 2019	Pozytywna (warunkowa).	Abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem otrzymał warunkowo pozytywną rekomendację refundacyjną do stosowania w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u pacjentów, u których doszło do progresji po leczeniu hormonalnym pod warunkiem zapewnienia odpowiedniego poziomu efektywności kosztowej (ang. <i>cost-effectiveness</i>).
HAS, 2019	Pozytywna	Verzenio® jest rekomendowany u kobiet po menopauzie chorych na raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, bez kryzy mięszonej w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> fulwestranem w 1 linii leczenia przerzutowego przy przedwczesnym nawrocie po hormonoterapii adjuwantowej lub w 2 linii po 1 linii hormonoterapii.
Zorginstituut Nederland (National Health Care Institute,		Abemacyklib (Verzenio®) w leczeniu pacjentek z rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestranem w I linii leczenia

Instytucja, data	Rekomendacja	Komentarz
the Netherlands), 2019		lub u pacjentek po wcześniejszej hormonoterapii. Ze względu na duży wpływ abemacyklibu na budżet płatnika oraz biorąc pod uwagę dostępność palbocyklibu i rybocyklibu, dla których istnieją już porozumienia finansowe, <i>Zorginstituut</i> doradził Ministrowi Zdrowia włączenie abemacyklibu na tych samych zasadach finansowych co palbocyklib i rybocyklib.
NICE, 2019	Pozytywna	<p>Abemacykib w skojarzeniu z fulwestrantem jest rekomendowany* do stosowania w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi u pacjentów, którzy byli poddani leczeniu hormonalnemu, pod warunkiem, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów tych leczenie eksemestanem w skojarzeniu z ewerolimusem byłoby najbardziej odpowiednią alternatywą • spełnione są warunki dotyczące porozumienia w sprawie dostępu dla abemacyklibu z fulwestrantem.
Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), 2019		Odnaleziono dokumenty z oceną wnioskowanej interwencji, jednakże nie zidentyfikowano w nich rekomendacji refundacyjnych.
SMC, 2019	Pozytywna.	Abemacykib (Verzenio®) w skojarzeniu z fulwestrantem jest rekomendowany w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w pierwszej linii leczenia lub u kobiet, które otrzymywały wcześniej terapię hormonalną#.

*w ramach budżetu *Cancer Drugs Fund*

Do stosowania u kobiet, u których doszło do progresji w trakcie lub po hormonalnej terapii (neo)adjuwantowej lub do progresji doszło w trakcie otrzymywania leczenia hormonalnego w ramach I linii leczenia zaawansowanego raka piersi.

HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); HR – receptor hormonalny (ang. *hormone receptor*).

4 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji

4.1 Metodyka

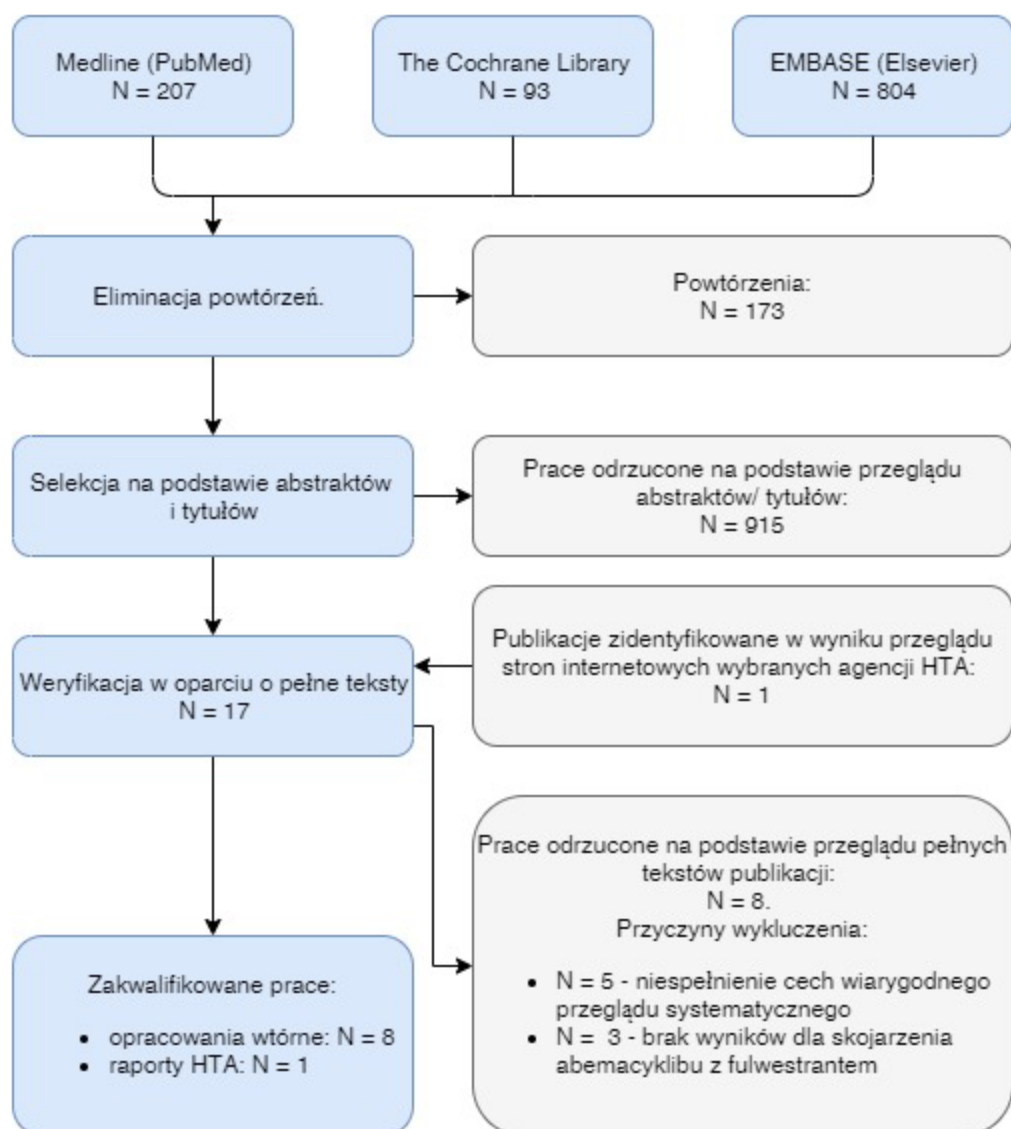
Metodyka przeglądu badań wtórnych dla interwencji została powtórzona zgodnie z metodyką przedstawioną w analizie klinicznej (por. rozdz. 3.1 AKL Verzenios® 2019) załączonej do wniosku refundacyjnego. Dokonano aktualizacji wyszukiwania baz danych Cochrane Library, EMBASE i PubMed dnia 11.10.2019 r. Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych przedstawiono w rozdz. 8.

4.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

W wyniku nowego wyszukiwania przeprowadzonego 11.10.2019 r. zidentyfikowano cztery publikacje spełniające kryteria włączenia i które zostały opublikowane po dacie przeprowadzonego uprzednio przeglądu (tj. po 14.12.2018). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami.

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 3.).

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).



4.3 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę badań wtórnych włączonych do przeglądu po przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania (por. Tab. 3.).

Tab. 3. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Giuliano 2019	Od 1 stycznia 2000 do 31 grudnia 2017 r., PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Clinical Trials, Web of Science	IA	Ocena skuteczności różnych schematów terapii hormonalnej i chemioterapii w badaniach RCT jako leczenie pierwszego lub drugiego rzutu pacjentek po menopauzie z HR+, HER2- rakiem piersi.	Kobiety po menopauzie z HR+, HER2- przerzutowym rakiem piersi w I lub II linii leczenia.	inhibitor CDK4/6 w skojarzeniu z ET	RCT (badania fazy 2 lub 3)	PFS, czas do progresji, odpowiedź całkowita	metaanaliza
Huang 2019	Od stycznia 2000 r. do czerwca 2018 r., PubMed, EMBASE	IA	Porównanie efektywności abemacyklibu, palbocyklibu i ewerolimusu w leczeniu zaawansowanego raka piersi, po progresji podczas leczenia z zastosowaniem inhibitorów aromatazy.	Kobiety z hormonozależnym zaawansowanym rakiem piersi po progresji w trakcie leczenia inhibitorami aromatazy.	inhibitor CDK4/6 w skojarzeniu z fulwestrantem	RCT (badania fazy 2 lub 3)	PFS, odsetek odpowiedzi, odpowiedź klinicznie istotna, bezpieczeństwo	metaanaliza
Patterson-Lomba 2019	MEDLINE od 2007 r. do 26 grudnia	IB						Zestawienie wyników.

Opracowanie	Data odciążenia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Intencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
	2017 r.; EMBASE od 2007 r. do 2017 r.; Cochrane Database of Systematic Reviews od 2007 r. do 19 grudnia 2017 r.							
Petrelli 2019	14 października 2018 r., Pubmed, EMBASE, Cochrane Library	IA	Porównanie efektywności palbocyklibu, rybocyklibu i abemacyklibu w HR+ zaawansowanym raku piersi.	Kobiety po menopauzie z HR+ zaawansowanym rakiem piersi w I lub II linii leczenia.	inhibitor CDK4/6 w skojarzeniu z ET	RCT (badania fazy 3)	PFS, odpowiedź całkowita, toksyczność terapii	metaanaliza
CADTH 2019	styczeń 2018, MEDLINE, EMBASE, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials	IA	Ocenia skuteczności i bezpieczeństwa abemacyklibu w leczeniu HR+, HER2-, zaawansowanego raka piersi z lub przerzutami.	Kobiety po menopauzie z HR+ zaawansowanym rakiem piersi w I lub II linii leczenia.	Abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ lub fulwestranem.	RCT	PFS, OS, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo	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.

5 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

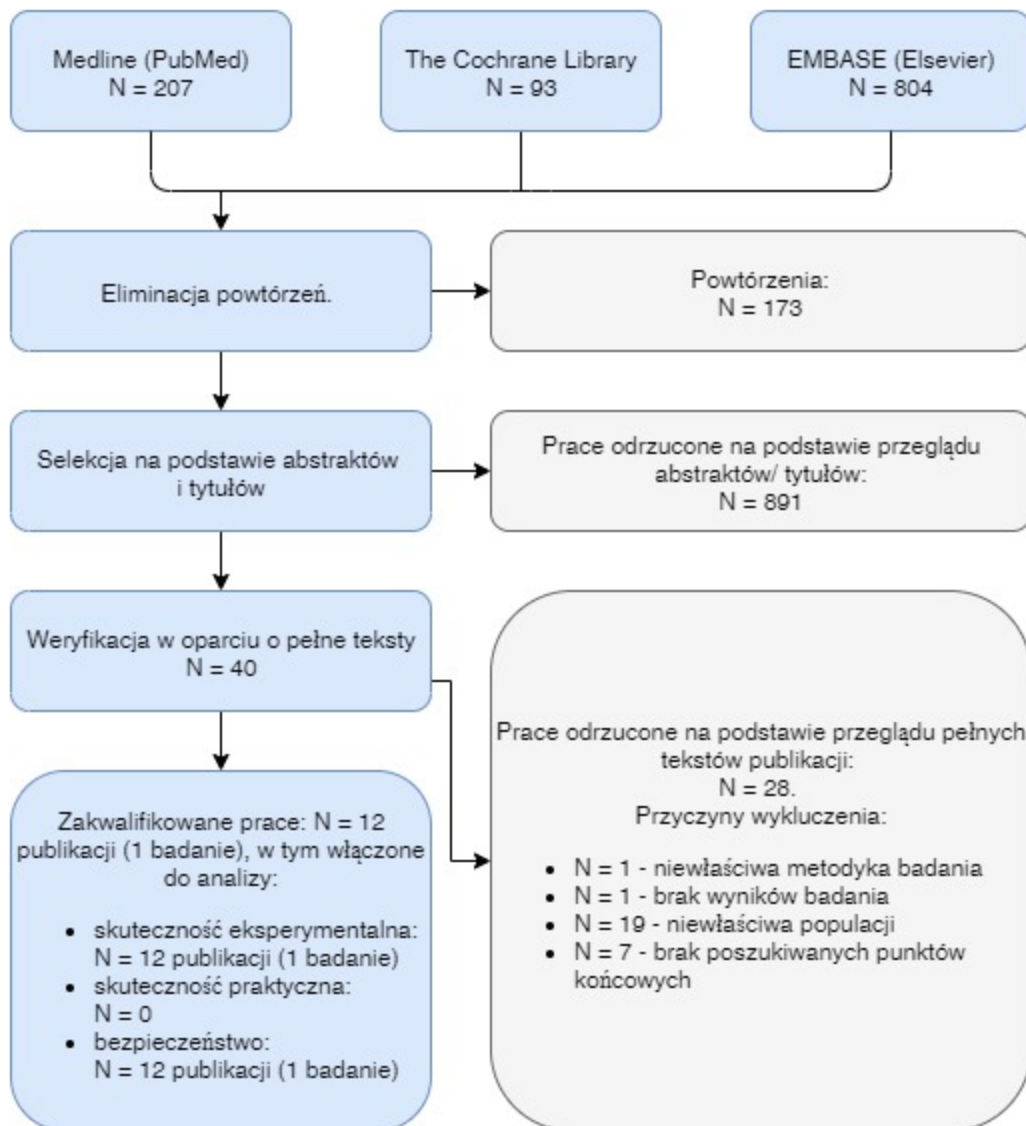
5.1 Metodyka

Metodyka przeglądu badań pierwotnych dla interwencji została powtórzona zgodnie z metodyką przedstawioną w analizie klinicznej (por. rozdz. 3.1 AKL Verzenios® 2019) załączonej do wniosku refundacyjnego. Dokonano aktualizacji wyszukiwania baz danych Cochrane Library, EMBASE i PubMed dnia 11.10.2019 r. Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych przedstawiono w rozdz.11.

5.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji

W wyniku nowego wyszukiwania przeprowadzonego 11.10.2019 r. zidentyfikowano 5 publikacji spełniających kryteria włączenia i które zostały opublikowane po przeprowadzonym uprzednio przeglądzie (tj. po 14.12.2018). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 4.).

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



6 Przegląd systematyczny dla palbocyklibu

6.1 Metodyka

W przeglądzie systematycznym dla interwencji nie odnaleziono żadnego badania porównującego wnioskowaną terapię skojarzoną z palbocyklibem. Aby zatem przeprowadzić porównanie wnioskowanej terapii z niniejszym komparatorem konieczne było przeprowadzenie porównań pośrednich. W związku z tym przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny w bazie MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w rozdz 9. Szczegółową strategię zaprojektowano iteracyjnie, wypróbując i korygując strategię. Ostatnie przeszukiwanie wykonano 10.10.2019 r.

Przeszukiwanie przeprowadzono 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.

6.2 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 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 HER2) przebyte wcześniejsze leczenie 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi [REDACTED]
- interwencja – fulwestrant;
- komparator (jeden z wymienionych) – palbocyklib;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - w ramach analizy skuteczności:
 - PFS,
 - OS,
 - w ramach analizy bezpieczeństwa:
 - zdarzenie niepożądane: biegunka, neutropenia, zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia

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

6.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

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

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i pogładowe,
 - 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.

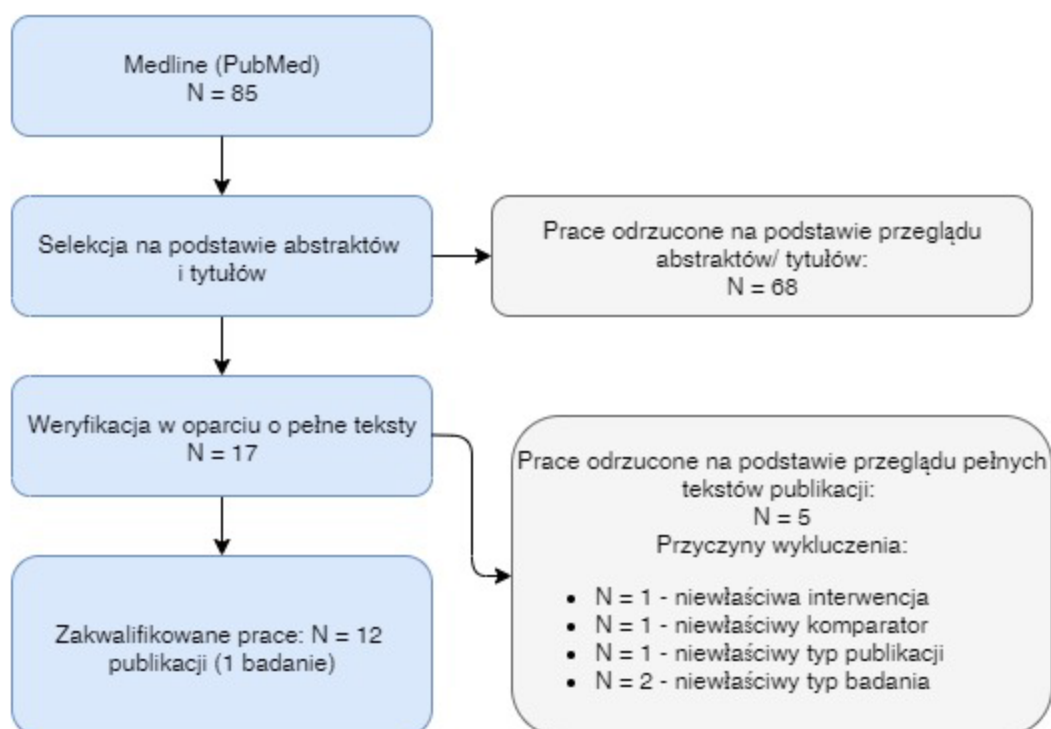
6.4 Wyniki wyszukiwania i selekcji dla palbocyklibu

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla palbocyklibu oceniono wstępnie 85 abstraktów. Po selekcji na podstawie tytułu i treści abstraktu, zidentyfikowano 17 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji 5 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono jedno badanie (w 12 publikacjach). Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 10 i 11.

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 5.).

Rys. 5. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla rybocyklibu – badania pierwotne (diagram PRISMA).



6.5 Analiza skuteczności

Na podstawie odnalezionych badań przeprowadzono porównania pośrednie dla abemacyklibu w skojarzeniu w fulwestranem vs palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem w zakresie przeżycia wolnego od progresji (por. 6.5.1) oraz przeżycia całkowitego (por. 6.5.2).

6.5.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu MONARCH-2 mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 16,9 miesiąca w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem i 9,3 miesiąca w grupie stosującej fulwestrant. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,536, 95% CI=(0,445; 0,645)] wskazuje na istotnie statystycznie większą medianę przeżycia wolnego od progresji dla abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem niż dla monoterapii (por. Tab. 4.).

W Tab. 5 przedstawiono wynik ilorazu ryzyka dla przeprowadzonego porównania pośredniego dla abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem i palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=1,08, 95% CI=(0,81; 1,44), 0,6085] nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Tab. 4. Przeżycie wolne od progresji

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, mediana 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	mediana 16,9 miesiące	mediana 9,3 miesiąca	0,536 (0,445; 0,645), <0,001
PAL + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg				
PALOMA-3	mediana 14 miesięcy	mediana 11,2 miesiące	mediana 4,6 miesiące	0,497 (0,398; 0,620), <0,001

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; HR – iloraz ryzyka; p – wartość p; PAL – palbocyklib; PFS – przeżycie wolne od progresji.

Tab. 5. Przeżycie wolne od progresji – porównania pośrednie.

Porównanie	HR (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs PAL + FUL 500 mg	1,08 (0,81; 1,44), 0,6085

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; p – wartość p; PAL – palbocyklib;

6.5.2 Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu MONARCH-2 mediana przeżycia całkowitego wyniosła 46,7 miesiące w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem i 37,3 miesiące w grupie stosującej fulwestrant. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,757, 95% CI=(0,606; 0,945)] wskazuje na istotnie statystycznie większą medianę przeżycia całkowitego dla abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem niż dla monoterapii (por. Tab. 6.).

W Tab. 7. przedstawiono wynik ilorazu ryzyka dla przeprowadzonego porównania pośredniego dla abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem i palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem, oszacowane miary efektu nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Niemniej należy podkreślić, że w zakresie przeżycia całkowitego dla skojarzenia abemacyklibu z fulwestrantem wykazano istotną statystycznie przewagę nad monoterapią fulwestrantem, podczas gdy w zakresie wspomnianego punktu końcowego w porównaniu palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stosunku do monoterapii fulwestrantem.

Tab. 6. Przeżycie całkowite.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, mediana PFS (miesiące / dni)	Komparator, mediana PFS (miesiące / dni)	HR (95%CI), p
ABE + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg				
MONARCH-2	mediana 47,7 miesiące	mediana 46,7 miesiące	mediana 37,3 miesiące	0,757 (0,606; 0,945), 0,01

Badanie	Horizont, mies. / dni	Intencja, mediana PFS (miesiące / dni)	Komparator, mediana PFS (miesiące / dni)	HR (95%CI), p
PAL + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg				
PALOMA-3*	mediana 44,8 miesiące	mediana 34,9 miesiące	mediana 28,0 miesiące	0,81 (0,64; 1,03), 0,09
PALOMA-3 [#]	mediana 44,8 miesiące	mediana 34,9 miesiące	mediana 28,0 miesiące	0,79 (0,63; 1,00), 0,05

* HR stratyfikowany (ang. *stratified hazard ratio*).

[#] HR niestratyfikowany (ang. *unstratified hazard ratio*).

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; HR – iloraz ryzyka;

p – wartość p; PAL – palbocyklib; PFS – przeżycie wolne od progresji.

Tab. 7. Przeżycie całkowite – porównania pośrednie.

Porównanie	HR (95% CI), p
ABE + FUL 500 mg vs PAL* + FUL 500 mg	0,93 (0,67; 1,29), 0,6837
ABE + FUL 500 mg vs PAL [#] + FUL 500 mg	0,96 (0,70; 1,32), 0,7941

* HR stratyfikowany (ang. *stratified hazard ratio*).

[#] HR niestratyfikowany (ang. *unstratified hazard ratio*).

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; p – wartość p; PAL – palbocyklib;

6.6 Analiza bezpieczeństwa

Na podstawie odnalezionych badań przeprowadzono porównania pośrednie dla abemacyklibu w skojarzeniu w fulwestranem vs palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem w zakresie częstości występowania biegunek (por. 6.6.1), neutropenii (por. 6.6.2) i dowolnych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia (por. 6.6.3). Szczegółową analizę bezpieczeństwa ograniczono do biegunek i neutropenii jako najczęstszych działań niepożądanych odpowiednio dla abemacyklibu i palbocyklibu.

6.6.1 Biegunka

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających biegunki (dowolnego stopnia) wyniósł 87,1% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem i 27,8% w grupie stosującej fulwestrant. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=17,49 95% CI=(11,68; 26,20)] oraz różnica ryzyka [RD=59,27 p.p., 95% CI=(52,61; 65,93)] wskazują na statystycznie istotną wyższą częstość występowania biegunki u pacjentek stosujących abemacyklib z fulwestranem w porównaniu do pacjentek stosujących fulwestrant (por. Tab. 8.).

W Tab. 9. przedstawiono wynik ilorazu ryzyka dla przeprowadzonego porównania pośredniego dla abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem i palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem.

Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=11,90, 95% CI= (6,53; 21,67)] oraz różnica ryzyka [RD=52,37 p.p., 95% CI=(42,24; 62,50)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania biegunki u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z

fulwestranem w porównaniu do pacjentek stosujących palbocyklid w skojarzeniu z fulwestranem.

Tab. 8. Biegunka.

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		384/441 (87,1%)	62/223 (27,8%)	17,49 (11,68; 26,20), 0,0000	59,27 (52,61; 65,93), 0,0000	1,69 NNT (1,52; 1,90) NNT
PAL + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
PALOMA-3		94/345 (27,2%)	35/172 (20,3%)	1,47 (0,94; 2,28), 0,0887	6,90 (-0,74; 14,53), 0,0766	14,50 NNT (135,84 NNH; 6,88 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

*letrozol.

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

Tab. 9. Biegunka – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL vs PAL + FUL	11,90 (6,53; 21,67), 0,0000	52,37 (42,24; 62,50), 0,0000

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

6.6.2 Neutropenia

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających neutropenii wyniósł 49,7% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem i 4,0% w grupie stosującej fulwestrant. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=23,46 95% CI=(11,74; 46,89)] oraz różnica ryzyka [RD=45,62 95% CI=(40,29; 50,960)] wskazują na statystycznie istotną wyższą częstość występowania neutropenii u pacjentek stosujących abemacyklib z fulwestrantem w porównaniu do pacjentek stosujących fulwestrant (por. Tab. 10.).

W Tab. 11. przedstawiono wynik ilorazu ryzyka dla przeprowadzonego porównania pośredniego dla abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem i palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem.

Oszacowana miara efektu: iloraz szans [OR=0,16, 95% CI=(0,05; 0,49)] oraz różnica ryzyka [RD=-34,95, 95% CI=(-42,09; -27,81)] wskazuje na istotnie statystycznie niższą częstość występowania neutropenii u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do pacjentek stosujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem.

Tab. 10. Neutropenia.

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		219/441 (49,7%)	9/223 (4,0%)	23,46 (11,74; 46,89), 0,0000	45,62 (40,29; 50,96), 0,0000	2,19 NNT (1,96; 2,48) NNT
PAL + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
PALOMA-3		290/345 (84,1%)	6/172 (3,5%)	145,88 (61,48; 346,12), 0,0000	80,57 (75,83; 85,31), 0,0000	1,24 NNT (1,17; 1,32) NNT

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

*letrozol.

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

Tab. 11. Neutropenia – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL vs PAL + FUL	0,16 (0,05; 0,49), 0,0012	-34,95 (-42,09; -27,81), 0,0000

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

6.6.3 Dowolne zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia

W badaniu MONARCH-2 odsetek pacjentek doświadczających dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. i 4. wyniósł 66,0% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem i 26,9% w grupie stosującej fulwestrant. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=5,27, 95% CI=(3,69; 7,52)] oraz różnica ryzyka [RD=39,08 p.p., 95% CI=(31,77; 46,39)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem niż w grupie przyjmującej fulwestrant (por. Tab. 12.).

W Tab. 13. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem i palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,51, 95% CI=(0,29; 0,91)], oraz różnica ryzyka [RD=-12,17 p.p., (-22,66; -1,68)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w porównaniu do pacjentek stosujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem.

Tab. 12. Dowolne zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia.

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		291/441 (66,0%)	60/223 (26,9%)	5,27 (3,69; 7,52), 0,0000	39,08 (31,77; 46,39), 0,0000	2,56 NNT (2,16; 3,15) NNT
PAL + FUL 500 mg vs placebo + FUL 500 mg						
PALOMA-3		239/345 (69,3%)	31/172 (18,0%)	10,26 (6,53; 16,10), 0,0000	51,25 (43,72; 58,78), 0,0000	1,95 NNT (1,70; 2,29) NNT

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

*letrozol.

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

Tab. 13. Dowolne zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + FUL vs PAL + FUL	0,51 (0,29; 0,91), 0,0231	-12,17 (-22,66; -1,68), 0,0230

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

6.7 Dyskusja wyników i ograniczenia

Palbocyklib i abemacyklib należą do grupy inhibitorów CDK 4/6 i w związku z identycznym mechanizmem działania leku oraz pozycjonowaniem w wytycznych klinicznych, palbocyklib można traktować jako podstawowy komparator dla abemacyklibu.

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla interwencji (abemacyklib w leczeniu skojarzonym z fulwestranem) nie zidentyfikowano badań bezpośrednich, w których porównywano wspomnianą interwencję z palbocyklibem w leczeniu skojarzonym z fulwestranem. W związku z tym przeprowadzono dodatkowy przegląd w celu zidentyfikowania badań pozwalających na wykonanie porównań pośrednich. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie PubMed i odnaleziono jedno badanie RCT spełniające kryteria włączenia (por. 6.2 i 6.3) – PALOMA 3, w którym stosowaną interwencją był palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem, a komparatorem fulwestrant z placebo. Badanie obejmowało pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi HR– dodatnim, HER2–ujemnym po uprzedniej terapii hormonalnej, u których doszło do progresji choroby. Populacja w badaniu PALOMA 3 była zdefiniowana podobnie jak w badaniu MONARCH 2 co pozwoliło na przeprowadzenie porównań pośrednich.

W badaniu MONARCH 2 mediana PFS wyniosła 16,9 miesiąca w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem i 9,3 miesiąca w grupie stosującej fulwestrant. W badaniu PALOMA 3 mediana PFS wyniosła 11,2 miesięcy w grupie stosującej palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem i 4,6 miesięcy w grupie stosującej fulwestrant. Oszacowane miary ilorazu ryzyka były podobne – HR=0,536, 95% CI=(0,445; 0,645) w badaniu MONARCH 2 i HR=0,497, 95% CI=(0,398; 0,620) w badaniu PALOMA 3, co wskazuje na podobną skuteczność obu leków w wydłużaniu PFS u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi. Porównanie pośrednie nie uzyskało poziomu istotności statystycznej.

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu MONARCH 2 wyniosła 46,7 miesięcy w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem i 37,3 miesięcy w grupie stosującej fulwestrant, a w badaniu PALOMA 3 mediana przeżycia całkowitego osiągnęła 34,9 miesięcy w grupie stosującej palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem i 28,0 miesięcy w grupie stosującej fulwestrant. Oszacowana miara ilorazu ryzyka dla OS w przypadku abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem wyniosła HR=0,757, 95% CI=(0,606; 0,945). W przypadku palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Oszacowane miary ilorazu ryzyka dla OS dla przeprowadzonego porównania pośredniego dla abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem i palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem, nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Warto jednak zauważyć, że w zakresie przeżycia całkowitego dla skojarzenia abemacyklibu z fulwestranem

wykazano istotną statystycznie przewagę nad monoterapią fulwestranem, podczas gdy w zakresie wspomnianego punktu końcowego w porównaniu palbocyklibu skojarzonego z fulwestranem nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stosunku do monoterapii fulwestranem.

Przeprowadzono analiza bezpieczeństwa wykazała, że najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w badaniu MONARCH 2 była biegunka (OR=17,49 95% CI=(11,68; 26,20); RD=59,27 95% CI=(52,61; 65,93), natomiast w badaniu PALOMA 3 była to neutropenia (OR=145,88 95% CI=(61,48; 346,12); RD=(80,57 95% CI=(75,83; 85,31). Oszacowane miary efektu iloraz szans [OR=0,51, 95% CI=(0,29; 0,91)] oraz różnica ryzyka [RD=-12,17 p.p., (-22,66; -1,68)] dla porównania pośredniego abemacyklibu z fulwestranem w porównaniu do palbocyklibu z fulwestranem dla dowolnych działań niepożądanych 3. i 4. stopnia wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w porównaniu do pacjentek stosujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem.

Jednym z ograniczeń niniejszego przeglądu jest ograniczenia wyszukiwania do jednej bazy PubMed, jednakże zidentyfikowane badanie PALOMA 3 pozwoliło na przeprowadzenie porównań pośrednich. Porównania pośrednie ograniczono do wybranych punktów końcowych w analizie skuteczności (OS, PFS) i bezpieczeństwa (biegunka, neutropenia, dowolne zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia).

7 Analiza minimalizacji kosztów

Efekt klasy dotyczy leków, które wykazują podobne efekty terapeutyczne, podobnych profil działań niepożądanych oraz mechanizm działania. Abemacyklib jest lekiem należącym do grupy selektywnych inhibitorów CDK4/6, do której należą również palbocyklib i rybocyklib. Przeprowadzone w niniejszej analizie klinicznej porównania pośrednie między abemacyklibem i palbocyklibem, wykazały podobne działanie kliniczne tych leków (por. rozdz. 6.5 i 6.6). Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012], wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016] oraz w oparciu o wyniki analizy klinicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*).

W analizie uwzględniono jedynie koszty różnicujące (tj. koszty stosowania abemacyklibu i palbocyklibu), pominięto koszty leczenia skojarzonego (identyczne dawkowanie fulwestrantu w przypadku stosowania z abemacyklibem jak i palbocyklibem) jak i koszty leczenia zdarzeń niepożądanych¹

Dawkowanie abemacyklibu i palbocyklibu nie opiera się na zdefiniowanej dawce dobowej (ang. *defined daily dose*, DDD), gdyż zgodnie z informacją Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wartości te nie zostały zdefiniowane. W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być wymagane przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki. W praktyce więc, podstawą do szacowania jest zatem najczęściej stosowana dobową dawkę leku (ang. *prescribed daily dose*, PDD), która niezależnie od dawki w tabletkę wynosi 2 tabletki na dobę w przypadku abemacyklibu² [CHPL Verzenios] oraz 1 tabletkę na dobę dla palbocyklibu (podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu co stanowi pełny cykl 28 dni) [CHPL Ibrance].

Analizę wykonano w horyzoncie rocznym, ponieważ po tym czasie około 60% pacjentów wciąż jest leczonych abemacyklibem, podobne założenie przyjęto w przypadku palbocyklibu. Dodatkowo w analizie założono stałe dawkowanie w horyzoncie rocznym i szacowano roczny koszt terapii. Ze względu na brak współpłacenia ze strony pacjenta (leki dostępne w programie lekowym są dostępne dla pacjentów bezpłatnie), analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

¹ W przypadku abemacyklibu najczęstszym zdarzeniem niepożądanym jest biegunka, do leczenia której, zgodnie z zapisami ChPL produktu leczniczego Verzenios stosuje się leki przeciwbiegunkowe takie jak loperamid, których koszt jest niewielki i można uznać za pomijalny. W trakcie stosowania palbocyklibu, najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym jest neutropenia i w razie jej wystąpienia zaleca się redukcję dawki lub zaprzestania leczenia.

² Dotyczy skojarzenia z hormoterapią.

Tab. 15 Koszt leczenia palbocyklibem.

Substancja czynna	Dawka leku [mg]	Zawartość opakowania (szt.)	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Cena 1 dawki (płatnik publiczny) [PLN]	Dzienna ilość dawek	Dzienny koszt stosowania leku [PLN]	Tygodniowy koszt stosowania leku [PLN]	Ilość tygodni stosowania leku*	Koszt roczny [PLN]
Palbocyklib	100	21	10 362,49	493,45	1	493,45	3 454,16	39	134 712,37
	125	21	10 362,49	493,45	1	493,45	3 454,16	39	134 712,37
	75	21	10 362,49	493,45	1	493,45	3 454,16	39	134 712,37

*Palbocyklib podawany jest raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

8 Aneks 1 Strategia przeszukiwania baz danych dla interwencji

Tab. 17. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 11.10.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	abemaciclib	200
#2	LY2835210	80
#3	LY2385219	81
#4	LY2835219	96
#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"	80
#6	"n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny]methyl] 2 pyridinyl] 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 pyridinyl] 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	5
#10	verzenios	0
#11	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10)	207

Tab. 18. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 11.10.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	abemaciclib	795
#2	LY2835210	0
#3	LY2385219	1
#4	LY2835219	78
#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 pyridinyl] 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 pyridinyl] 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	22
#10	verzenios	2

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#11	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10)	804

Tab. 19. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 11.10.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	abemaciclib	91
#2	LY2835210	0
#3	LY2385219	0
#4	LY2835219	28
#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 pyridinyl] 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 pyridinyl] 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)	93
	Cochrane Protocol	1
	Trials	92

9 Aneks 2 Strategia przeszukiwania baz danych dla palbocyklibu

Tab. 20. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla palbocyklibu – data ostatniego przeszukiwania: 10.10.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	palbociclib	781
#2	"6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(5-piperazin-1-ylpyridin-2-ylamino)-8H-pyrido(2,3-d)pyrimidin-7-one"	1
#3	"PD 0332991"	84
#4	PD0332991	805
#5	PD-0332991	798
#6	lbrance	781
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	822
#8	fulvestrant	2954
#9	"7-(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl)estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol"	2954
#10	faslodex	3007
#11	"ICI 182780"	467
#12	"ICI 182,780"	1815
#13	ICI-182780	3190
#14	ICI182780	3096
#15	"ZM182780"	18
#16	ZM-182780	2956
#17	ZM182780	2954
#18	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	4333
#19	breast	491130
#20	mammary	542179
#21	#19 or #20	542179
#22	cancer	3942037
#23	cancers	3307234
#24	carcinoma	927587
#25	carcinomas	956931
#26	neoplasm	3292390
#27	neoplasms	3247982
#28	tumor	3815314
#29	tumors	3360792
#30	#22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29	4444263
#31	advanced	562433
#32	advanced*	562517

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#33	metastatic	1014629
#34	metasta*	549242
#35	#31 or #32 or #33 or #34	1755639
#36	#21 and #30 and #35	114170
#37	ABC	82011
#38	MBC	34917
#39	#36 or #37 or #38	163095
#40	"randomized controlled trial" [pt]	491894
#41	"controlled clinical trial" [pt]	580350
#42	randomized [tiab]	493919
#43	placebo [tiab]	206920
#44	"drug therapy" [sh]	2146525
#45	randomly [tiab]	319999
#46	trial [tiab]	565884
#47	groups [tiab]	1989280
#48	#40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47	4354009
#49	#7 and #18 and #39 and #48	85

10 Aneks 3 Prace włączone do opracowania

10.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono wszystkie publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 21.).

Tab. 21. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Prace włączone – data ostatniego przeszukiwania: 14.12.2018		
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.
Prace włączone – data ostatniego przeszukiwania: 11.10.2019 r		
5	Giuliano 2019	Giuliano M., Schettini F., Rognoni C., Milani M., Jerusalem G., Bachelot T., & De Placido S. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. <i>The Lancet Oncology</i> 2019; 20(10), 1360-1369.
6	Huang 2019	Huang H. W., Huang L. S., Xu Q. N., Wang H. B., Li X. Y., & Lin J. Z. CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis. <i>Medicine</i> 2019; 98(1); e13909.
7	Patterson-Lomba 2019	Patterson-Lomba O., Dalal A. A., Ayyagari R., Liu O., Dervishi E., Platt E., & O'Shaughnessy J. A. Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer. <i>The Breast Journal</i> 2019; 25(5); 880-888.
8	Petrelli 2019	Petrelli F., Ghidini A., Pedersini R., Cabiddu M., Borgonovo K., Parati M. C., & Barni S. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. <i>Breast cancer research and treatment</i> 2019; 174(3), 597-604.

10.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono wszystkie publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 22.).

Tab. 22. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
Prace włączone – data ostatniego przeszukiwania: 14.12.2018 r.			
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.
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). <i>Cancer research</i> . 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. <i>J Clin Oncol</i> . 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. <i>Journal of clinical oncology</i> . 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). <i>Oncology research and treatment</i> . 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. <i>Annals of oncology</i> . 2017;28(Supplement 10):x28.
Prace włączone – data ostatniego przeszukiwania: 11.10.2019 r.			
8	Grischke 2018	MONARCH-2	Grischke E, Neven P, Lin Y, Kaufman PA, Sledge GW. Abemaciclib with fulvestrant in patients with HR+, HER2-advanced breast cancer (ABC) that exhibited primary or secondary resistance to prior endocrine therapy (ET).

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
Prace włączone – data ostatniego przeszukiwania: 14.12.2018 r.			
			Annals of Oncology. 2018; 29 (suppl_8): viii90-viii121.
9	Neven 2018		Neven P, Rugo HS, Tolaney SM, Iwata H, Toi M, Goetz MP, Sledge GW. Abemaciclib for pre/perimenopausal women with HR+, HER2-advanced breast cancer. Journal of Clinical Oncology 36. 2018; no. 15_suppl 1002-1002.
10	Sledge 2019		Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, & Koh H. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH2: A Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2019.
11	Stirrup 2019		Stirrup R. Abemaciclib plus fulvestrant for breast cancer. Lancet Oncol. 2019.
12	Tolaney 2019		Tolaney SM, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke EM, Llombart-Cussac A, Jansen VM. Clinical significance of PIK3CA and ESR1 mutations in ctDNA and FFPE samples from the MONARCH2 study of abemaciclib plus fulvestrant. Cancer Res 2019; 79(13 Suppl):Abstract nr 4458.

10.3 Przegląd systematyczny dla palbocyklibu

Poniżej zestawiono wszystkie publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla palbocyklibu (por. Tab. 23.).

Tab. 23. Zestawienie badań pierwotnych dla palbocyklibu włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Cristofanilli 2016	PALOMA 3	Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, & Iwata H. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology 2016, 17(4), 425-439.
2	Cristofanilli 2018	PALOMA 3	Cristofanilli M, DeMichele A, Giorgetti C, Turner NC, Slamon DJ, Im SA, & Theall KP. Predictors of prolonged benefit from palbociclib plus fulvestrant in women with endocrine-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer in PALOMA-3. European Journal of Cancer 2018, 104, 21-31.
3	Harbeck 2016	PALOMA 3	Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, Andre F, & Puyana Theall K. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Annals of Oncology 2016, 27(6), 1047-1054.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
4	Iwata 2017	PALOMA 3	Iwata H, Im SA, Masuda N, Im YH, Inoue K, Rai Y, & Giorgetti C. PALOMA-3: Phase III trial of fulvestrant with or without palbociclib in premenopausal and postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy—Safety and efficacy in Asian patients. <i>Journal of Global Oncology</i> 2017, 3(4), 289-303.
5	Loibl 2017	PALOMA 3	Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im SA, & Verma S. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. <i>The Oncologist</i> 2017. 22(9), 1028-1038.
6	Masuda 2018	PALOMA 3	Masuda N, Inoue K, Nakamura R, Rai Y, Mukai H, Ohno S, & Nagasawa T. Palbociclib in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-3 subgroup analysis of Japanese patients. <i>International Journal of Clinical Oncology</i> 2019, 24(3), 262-273.
7	O'Leary 2018 a	PALOMA 3	O'Leary B, Cutts RJ, Liu Y, Hrebien S, Huang X, Fenwick K, & Cristofanilli M. The genetic landscape and clonal evolution of breast cancer resistance to palbociclib plus fulvestrant in the PALOMA-3 trial. <i>Cancer Discovery</i> 2018, 8(11), 1390-1403.
8	O'Leary 2018 b	PALOMA 3	O'Leary B, Hrebien S, Morden JP, Beaney M, Fribbens C, Huang X, & Garcia-Murillas I. Early circulating tumor DNA dynamics and clonal selection with palbociclib and fulvestrant for breast cancer. <i>Nature communications</i> 2018, 9(1), 896.
9	Turner 2015	PALOMA 3	Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, & Giorgetti C. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 2015, 373(3), 209-219.
10	Turner 2018 b	PALOMA 3	Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Bartlett C, Zhang Ke, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. <i>The New England Journal of Medicine</i> 2015, 373.
11	Turner 2019	PALOMA 3	Turner NC, Liu Y, Zhu Z, Loi S, Colleoni M, Loibl S, & Michiels S. Cyclin E1 expression and palbociclib efficacy in previously treated hormone receptor-positive metastatic breast cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019, 37(14), 1169.
12	Verma 2016	PALOMA 3	Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, Rugo HS. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). <i>The Oncologist</i> 2016, 21(10), 1165-1175.

11 Aneks 4 Prace wykluczone z opracowania

11.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 24.)

Tab. 24. 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 fulwestrantem.
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 fulwestrantem.
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 Monotherapy and in Combination with Targeted Therapy on Quality of Life of Postmenopausal Women with	Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla skojarzenia abemacyklibu z fulwestrantem.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. Adv Ther. 2017;34(12):2566-2584.	

11.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny 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. Clin Cancer Res. 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. Cancer research. 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. Cancer research. 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. Journal of clinical oncology. 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. Annals of Oncology. 2017;28:v80.	Niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach.
6	Dalmaso B, Hatse S, et al. Age-Related Micrnas and Their Biomarker Potential in Chemotherapy-Treated Older Breast cancer Patients. Cancer research. 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. Cancer research. 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. Clin Cancer Res. 2017;23(17):5218-5224.	Niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach.
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,	Niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	after Chemotherapy for Advanced Disease. Journal of clinical oncology. 2016;34.	
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 Patients with Hr+/Her2 Metastatic Breast cancer (Mbc) Following Chemotherapy. Cancer research. 2017;77(4 Supplement 1).	Niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku hormonoterapiach.
23	Rugo HS, Tolaney SM, et al. MONARCH 1: Final Overall Survival Analysis of a Phase 2 Study of Abemaciclib, a Cdk4	Niewłaściwa populacja – pacjenci po kilku

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	and Cdk6 Inhibitor, as Monotherapy, in Patients with Hr+/Her2-Breast cancer, after Chemotherapy for Advanced Disease. Cancer research. 2017;77(13).	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)

ABC – zaawansowany rak piersi; MBC – rak piersi z przerzutami.

11.3 Przegląd systematyczny dla palbocyklibu

Tab. 25. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla palbocyklibu.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Lynce F, Saleh M, Shajahan-Haq A, Gallagher C, Dilawari A, Hahn O, & Kamugisha L. PALINA: A phase II safety study of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant in African American women with hormone receptor positive HER2 negative advanced breast cancer. Contemporary clinical trials communications 2018, 10, 190-192.	Niewłaściwy komparator – badanie jednoramienne.
2	van Ommen-Nijhof A, Konings IR, van Zeijl CJJ, Uyl-de Groot CA, van der Noort V, Jager A, Sonke GS. Selecting the optimal position of CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive advanced breast cancer-the SONIA study: study protocol for a randomized controlled trial. BMC Cancer 2018, 18(1), 1146.	Niewłaściwa interwencja – inhibitory CDK 4/6 łącznie.
3	Rugo HS, Turner NC, Finn RS, Joy AA, Verma S, Harbeck N, Sun W. Palbociclib plus endocrine therapy in older women with HR+/HER2-advanced breast cancer: a pooled analysis	Niewłaściwy typ publikacji – analiza post-hoc.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	of randomised PALOMA clinical studies. <i>European Journal of Cancer</i> 2018, 101, 123-133.	
4	Schmidt M, & Sebastian M. Palbociclib—The First of a New Class of Cell Cycle Inhibitors. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018 U. M. Martens (ed.), <i>Small Molecules in Oncology, Recent Results in Cancer Research</i> 212, 2018, 153-175.	Niewłaściwy typ publikacji – artykuł poglądowy.
5	Turner NC, Finn RS, Martin M, Im SA, DeMichele A, Ettl J, & Cristofanilli M. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. <i>Annals of Oncology</i> 2018, 29(3), 669-680.	Niewłaściwy typ publikacji – analiza post-hoc.

CDK 4/6 – CDK 4/6 – kinaza zależna od cyklin 4/6 (ang. *cyclin-dependent kinase 4/6*)

12 Aneks 5. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji

Jakość naukowych dowodów:

- I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją.
- II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru).
- III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.
- IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.

Kategorie rekomendacji:

- A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce.
- B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.
- C – Wskazania określone indywidualnie [PTOK 2018].

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat hormonoterapii u kobiet po menopauzie z przerzutowym, hormonozależnym rakiem piersi zgodnie z wytycznymi ASCO 2016.	20
Rys. 2. Schemat hormonoterapii u kobiet przed menopauzą z przerzutowym, hormonozależnym rakiem piersi zgodnie z wytycznymi ASCO 2016.	21
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).....	25
Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).....	29
Rys. 5. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla rybocyklilu – badania pierwotne (diagram PRISMA).....	32

Spis tabel

Tab. 1. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z rakiem piersi.	11
Tab. 2. Rekomendacje refundacyjne dla abemacyklibu (Verzenio®), stan na 08.10.2019.	22
Tab. 3. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	26
Tab. 4. Przeżycie wolne od progresji.	33
Tab. 5. Przeżycie wolne od progresji – porównania pośrednie.	33
Tab. 6. Przeżycie całkowite.	33
Tab. 7. Przeżycie całkowite – porównania pośrednie.	34
Tab. 8. Biegunka.	36
Tab. 9. Biegunka – porównanie pośrednie.	37
Tab. 10. Neutropenia.	38
Tab. 11. Neutropenia – porównanie pośrednie.	39
Tab. 12. Dowolne zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia.	40
Tab. 13. Dowolne zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia – porównanie pośrednie.	41
Tab. 14. Koszt leczenia abemacyklibem.	44
Tab. 15 Koszt leczenia palbocyklibem.	44
<hr/>	
Tab. 17. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 11.10.2019 r.	46
Tab. 18. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 11.10.2019 r.	46
Tab. 19. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 11.10.2019 r.	47
Tab. 20. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla palbocyklibu – data ostatniego przeszukiwania: 10.10.2019 r.	48
Tab. 21. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.	50
Tab. 22. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania. ...	51
Tab. 23. Zestawienie badań pierwotnych dla palbocyklibu włączonych do opracowania. ...	52
Tab. 24. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.	54
Tab. 25. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla palbocyklibu.	57

Bibliografia

- AGO 2019** | Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer, Guidelines of the AGO Breast Committee. Version 2019.1
- AKL Verzenios 2019** | ██████████ Verzenios® (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z fulwestranem. Analiza kliniczna. 2019
- AOTMiT 2016** | Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- ASCO 2016** | Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, Johnston SR. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2016. 34(25), 3069-3103.
- AWMSG 2018** | Treatment of women with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative locally advanced or metastatic breast cancer in combination with fulvestrant as initial endocrine-based therapy, or in women who have received prior endocrine therapy. In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist. All Wales Medicines Strategy Group.
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2963>, ostatni dostęp: 21.10.2019 r.
- CADTH 2019** | Abemaciclib (Verzenio) MBC - pERC Final Recommendation.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10161AbemaciclibMBC_fmRec_ApprovedbyChair_v01_2019-07-04_Post_05Jul2019_final.pdf. ostatni dostęp: 21.10.2019 r.
- CHPL Ibrance** | Charakterystyka Produktu Leczniczego IBRANCE®;
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136168/anx_136168_pl.pdf; ostatni dostęp: 17.10.2019.
- CHPL Verzenios** | Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenio®;
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180927142205/anx_142205_pl.pdf; ostatni dostęp: 17.10.2019.
- ESO-ESMO 2018** | Cardoso F., Senkus E., Costa A., Aapro M., André F., Barrios C. H., & Carey, L. (2017). 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology* 0: 1-24, 2018.
- Gemeinsame Bundesausschuss 2019** | Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/409/>, ostatni dostęp: 21.10.2019
- Giuliano 2019** | Giuliano M., Schettini F., Rognoni C., Milani M., Jerusalem G., Bachelot T., & De Placido S. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2019; 20(10), 1360-1369.
- HAS 2019** | VERZENIOS (abémaciclib), inhibiteur de protéine kinase (CDK 4/6), https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892921/fr/verzenios#ancreDocAss.
ostatni dostęp: 21.10.2019 r.
- Huang 2019** | Huang H. W., Huang L. S., Xu Q. N., Wang H. B., Li X. Y., & Lin J. Z. CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in

	postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis. <i>Medicine</i> 2019; 98(1); e13909.
NCCN 2019	NCCN guidelines version 3.2019. National Comprehensive Cancer Network 2019
NICE 2019	Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. Technology appraisal guidance [TA579]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta579/chapter/1-Recommendations , ostatni dostęp: 21.10.2019
NICE 2019 a	Managing advanced breast cancer. NICE Pathway 2019
Obw. MZ 2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2018 r. w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi.
Patterson-Lomba 2019	Patterson-Lomba O., Dalal A. A., Ayyagari R., Liu O., Dervishi E., Platt E., & O'Shaughnessy J. A. Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2-breast cancer. <i>The Breast Journal</i> 2019; 25(5); 880-888.
Petrelli 2019	Petrelli F., Ghidini A., Pedersini R., Cabiddu M., Borgonovo K., Parati M. C., & Barni S. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. <i>Breast cancer research and treatment</i> 2019; 174(3), 597-604.
PTOK 2018	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
SEOM 2018	López- Muñoz J.I, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). <i>Clinical and Translational Oncology</i> . 2019. 21:31-45
SMC 2019	Abemaciclib (Verzenios®). Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abemaciclib-verzenios-fullsubmission-smc2179/ . ostatni dostęp: 21.10.2019
Zorginstituut Nederland 2019	Abemaciclib (Verzenios®) for the treatment of metastatic breast cancer. Summary of recommendations by Zorginstituut Nederland (National Health Care Institute, the Netherlands) dated 7 March 2019.