

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

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.4331.49.2019.KO.3 z dnia 30.09.2019 ...	5
2 Wytyczne praktyki klinicznej.....	11
3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	25
4 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji.....	27
4.1 Metodyka.....	27
4.2 Wyniki przeglądu badań wtórnych dla interwencji.....	27
4.3 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.....	28
5 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji	31
5.1 Metodyka.....	31
5.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji	31
6 Przegląd systematyczny dla palbocyklilu i rybocyklilu	33
6.1 Metodyka.....	33
6.2 Kryteria włączenia do opracowania	33
6.3 Kryteria wyłączenia z opracowania	34
6.4 Wyniki wyszukiwania i selekcji dla palbocyklilu	34
6.5 Wyniki wyszukiwania i selekcji dla rybocyklilu	35
6.6 Analiza skuteczności.....	36
6.6.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	36
6.6.2 Przeżycie całkowite (OS)	39
6.7 Analiza bezpieczeństwa	41
6.7.1 Biegunka	41
6.7.2 Neutropenia	43
6.7.3 Dowolne zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia.....	45
7 Analiza minimalizacji kosztów.....	47
8 Strategia przeszukiwania baz danych dla interwencji.....	53
9 Strategia przeszukiwania baz danych dla komparatorów	55
10 Prace włączone do opracowania.....	59
10.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	59
10.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji	60
10.3 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów	61
11 Prace wykluczone z opracowania.....	64
11.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	64
11.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji	65
11.3 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów	68
12 Aneks 1. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji	69
Spis rysunków.....	70



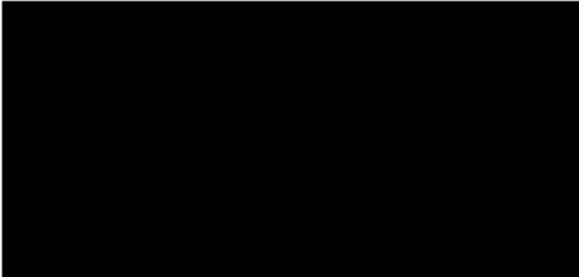
Spis tabel	71
Bibliografia	73


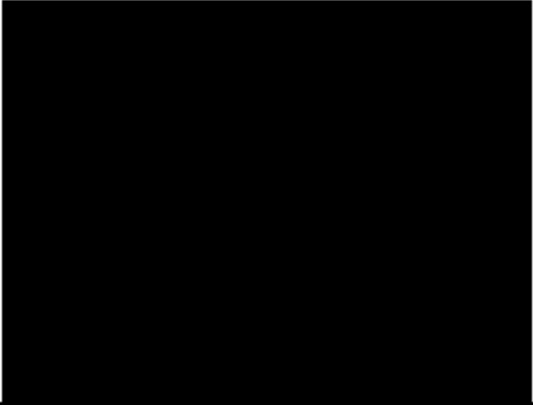

Wykaz skrótów i akronimów

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>)
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</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>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)

1 Komentarze do uwag zawartych w piśmie nr OT.4331.49.2019.KO.3 z dnia 30.09.2019


Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
<p>I. Aktualność przedstawionej dokumentacji: 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 przeglądzie badań pierwotnych nie uwzględniono publikacji Johnson 2019 (badanie Monarch 3), która była dostępna w formie pełnotekstowej na dzień złożenia wniosku. Ponadto, w ramach przeglądu wytycznych klinicznych nie uwzględniono rekomendacji NCCN 2019.</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.</p> <p>Ponadto, proszę również o aktualizację oszacowania kosztów leków i świadczeń medycznych uwzględniając najnowsze statystyki JGP oraz dane NFZ.</p>	<p>Publikacja Johnson 2019 została uwzględniona w przeglądzie systematycznym dla interwencji (por. rozdz. 5.). Zaktualizowano także przegląd wytycznych klinicznych (por. rozdz. 2.) oraz rekomendacji refundacyjnych.</p> <p>W kolejnych punktach niniejszego dokumentu przedstawiono przegląd systematyczny zgodnie ze stosowaną w raporcie strategią.</p> <p>Nowe oszacowania dotyczące kosztów leków oraz świadczeń zostały zaktualizowane w nowym modelu analizy wpływu na budżet. Podczas tej aktualizacji nie zidentyfikowano znaczących różnic w kosztach (zarówno w cenach leków jak i kosztów świadczeń), które mogłyby znacząco wpłynąć na wyniki analizy ekonomicznej, nie zmieniła się również proponowana cena wnioskowanej interwencji, a zastosowane koszty były aktualne na dzień składania wniosku, w związku z tym nie przeprowadzono aktualizacji kosztów w analizie kosztów-użyteczności.</p>
<p>II. Analiza Kliniczna</p> <p>AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określonych dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p>W analizie Wnioskodawcy pominięto przegląd systematyczny Kassem 2017. Ponadto proszę o uwzględnienie w opracowaniu przeglądów oraz raportów HTA takich jak np. Guo 2019, Giuliano 2019, CADTH 2019 opublikowanych po dacie złożenia wniosku.</p> <p>Ponadto, w diagramie podsumowującym selekcję opracowań wtórnych włączonych do Analizy klinicznej, wskazana łączna liczba publikacji włączonych do analizy w oparciu o</p>	<p>Przegląd systematyczny Kassem 2017 nie został uwzględniony, ponieważ nie spełnia kryteriów włączenia: wyszukiwanie przeprowadzone wprzynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library, podczas gdy wspomnianym przeglądzie uwzględniono tylko jedną z wymienionych baz tj. MEDLINE (PubMed).</p> <p>Po aktualizacji przeglądu systematycznego dołączono pozostałe wymienione opracowania wtórne (Guo 2019, Giuliano 2019, CADTH 2019). Diagram podsumowujący selekcję opracowań został zaktualizowany.</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
<p>pełne teksty (tj. 13) nie jest zgodna z różnicą oszacowaną na podstawie liczby wskazanych duplikatów i publikacji wykluczonych na podstawie przeglądu abstraktów i tytułów (tj. 12). Ponadto, w przyczynach wykluczenia wskazano na brak wyników dla skojarzenia z fulwestrantem (str. 19 AKL), co nie jest zgodne ocenianą interwencją tj. abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy.</p>	
<p>III. Analiza Ekonomiczna</p> <p>Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4, (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> 	
<p>Analiza podstawowa zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający 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>W modelu elektronicznym zidentyfikowano błędy w arkuszach dotyczących deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości. Ponadto, nie przedstawiono dokumentu elektronicznego, który umożliwiłby weryfikację oszacowania cen progowych dla wnioskowanych opakowań leku. Proszę o korektę modelu w powyższym zakresie.</p>	<p>Nie zidentyfikowano błędów w modelu elektronicznym w zakresie deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości. Do niniejszego dokumentu dołączono kalkulator, na podstawie którego wyznaczono ceny progowe w analizie ekonomicznej.</p>
<p>W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt 	

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
<p>1 Rozporządzenia);</p> <p>b) oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);</p> <p>c) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: w Analizie klinicznej Wnioskodawcy wykazano wyższość ocenianej technologii dowiedzoną w badaniu RCT jedynie w porównaniu do inhibitorów aromatazy, które nie stanowią refundowanego komparatora. Nie przedstawiono RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi w ocenianym wskazaniu komparatorami i tym samym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, tj. produktu leczniczego o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów w oparciu o dane DGL, a w przypadku braku takich danych - dane z przetargów publicznych).</p>	 <p>Ponadto wnioskodawca przychyliła się do stanowiska Agencji, że obecnie podstawowym komparatorem dla leku Verzenio są pozostałe objęte refundacją inhibitory CDK 4/6, tj. palbocyklid i rybocyklid, będące substancjami o identycznym mechanizmie działania oraz pozycjonowaniem w wytycznych klinicznych.</p>
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> 	

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
<div data-bbox="236 264 770 387" style="background-color: black; width: 100%; height: 55px;"></div> <p>Ponadto, zwracam się z prośbą o przeprowadzenie oraz uzupełnienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości.</p>	
<p>IV. 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>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 punkcie 1-3. 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w punktach 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt. 9 Rozporządzenia).</p> <p>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 + NSAI w porównaniu z komparatorami, w tym np. istotnie statystycznie wyższą częstość wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4. W związku z powyższym, proszę o uzupełnienie oszacowań o koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W analizie wpływu na budżet podano, że założenia dotyczące udziału wnioskowanej technologii w rynku leków obecnie stosowanych przyjęto na podstawie informacji przekazanych przez wnioskodawcę, jednak nie wskazano uzasadnienia oraz pierwotnych źródeł, na których oparto to oszacowanie.</p>	<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 w przypadku dwóch pozostałych leków z grupy inhibitorów CDK4/6 (palbocycylu i rybocycylu) najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi jest neutropenia, w przypadku której stosuje się redukcję dawki lub zaprzestanie leczenia.</p> <p>Założenie dotyczące przyszłych udziałów w rynku stanowią oszacowanie wnioskodawcy na podstawie analizy rynku, przy uwzględnieniu równego udziału w rynku wszystkich inhibitorów CDK4/6 w drugim roku refundacji leku Verzenios, co zostało szerzej opisane w zaktualizowanej analizie wpływu na budżet.</p> <p>W wynikach analizy przedstawiono dodatkowy koszt poniesiony przez płatnika w ramach objęcia refundacją wnioskowanej interwencji w leczeniu skojarzonym. W przypadku abemacyklibu w skojarzeniu z NSAI, koszt NSAI ponosi w całości pacjent, w związku z tym koszt ponoszony z perspektywy NFZ dotyczy samej interwencji.</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
<p>Ponadto, należy zauważyć, iż w ramach programu lekowego B9, od września bieżącego roku finansowane są również inne substancje czynne z grupy inhibitorów kinaz zależnych od cyklin CDK4 i CDK6 stosowane w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy, tj. palbocyklid oraz rybocyklid. Powyższe substancje stanowią leki o tym samym mechanizmie działania i są identycznie pozycjonowane w wytycznych klinicznych. W związku z powyższym, zwracam się z prośbą o ich uwzględnienie we wszystkich analizach. Wnioskodawcy jako podstawowych refundowanych komparatorów dla abemacyklidu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy.</p>	<p>W momencie składania wniosku wymienione leki nie znajdowały się w wykazie leków refundowanych, nie zostały więc uwzględnione w pierwotnych analizach.</p> <p>Niemniej wnioskodawca przychyliła się do stanowiska Agencji, że stanowią one podstawowy komparator dla leku Verzenio w związku z identycznym mechanizmem działania leku oraz pozycjonowaniem w wytycznych klinicznych, a pomimo ich niewielkiego obecnie udziału w rynku.</p> <p>Analizy zostały uzupełnione o porównanie z palbocyklidem i rybocyklidem. W ramach Analizy Klinicznej przeprowadzono porównania pośrednie w takich punktach końcowych jak PFS, OS oraz w ramach analizy bezpieczeństwa (dowolne zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia oraz biegunka, neutropenia).</p>
<p>Ponadto, zwracam się z uprzejmą prośbą o aktualizację przeglądu rekomendacji refundacyjnych w związku z opublikowaniem stanowisk SMC, PBAC oraz CADTH.</p>	<p>Aktualizację wymienionych wytycznych przedstawiono w rozdziale 3.</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
<p>Jednocześnie, 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).</p> <p>Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych analiz oraz modeli, tak aby zaktualizowane wersje były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych</p>	

2 Wytyczne praktyki klinicznej

Poniżej przedstawiono najbardziej aktualne, globalne i powszechnie uznane wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nowotworu złośliwego sutka. 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. 7.)

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 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 inhibitorem 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, u pacjentów, dla 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 [FDA online 2].

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 abemacyklibu 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 inhibitorem aromatazy w zakresie wydłużania PFS. Podobne wyniki osiągnięto w przypadku pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI [AKL Verzenios 2019].

Abemacyklib, palbocyklib oraz rybocyklib należą do tej samej grupy selektywnych inhibitorów CDK4/6, można jednak zaobserwować niewielkie różnice w profilu bezpieczeństwa między tymi lekami. Stosowanie abemacyklibu wiązało się z częstszym występowaniem biegunek u pacjentów, ale równocześnie mniejszą ilością przypadków neutropenii w porównaniu z pozostałymi inhibitorami CDK 4/6. Abemacyklib wykazał również znaczącą aktywność w monoterapii i możliwość przekroczenia bariery krew-mózg [ESO-ESMO 2018], co ma potencjalne znaczenie w leczeniu przerzutów do mózgu [Patnaik 2016, Tolaney 2017].

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 cyklina 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, palbocyklib i rybocyklib:</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 tamoksyfemem 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.

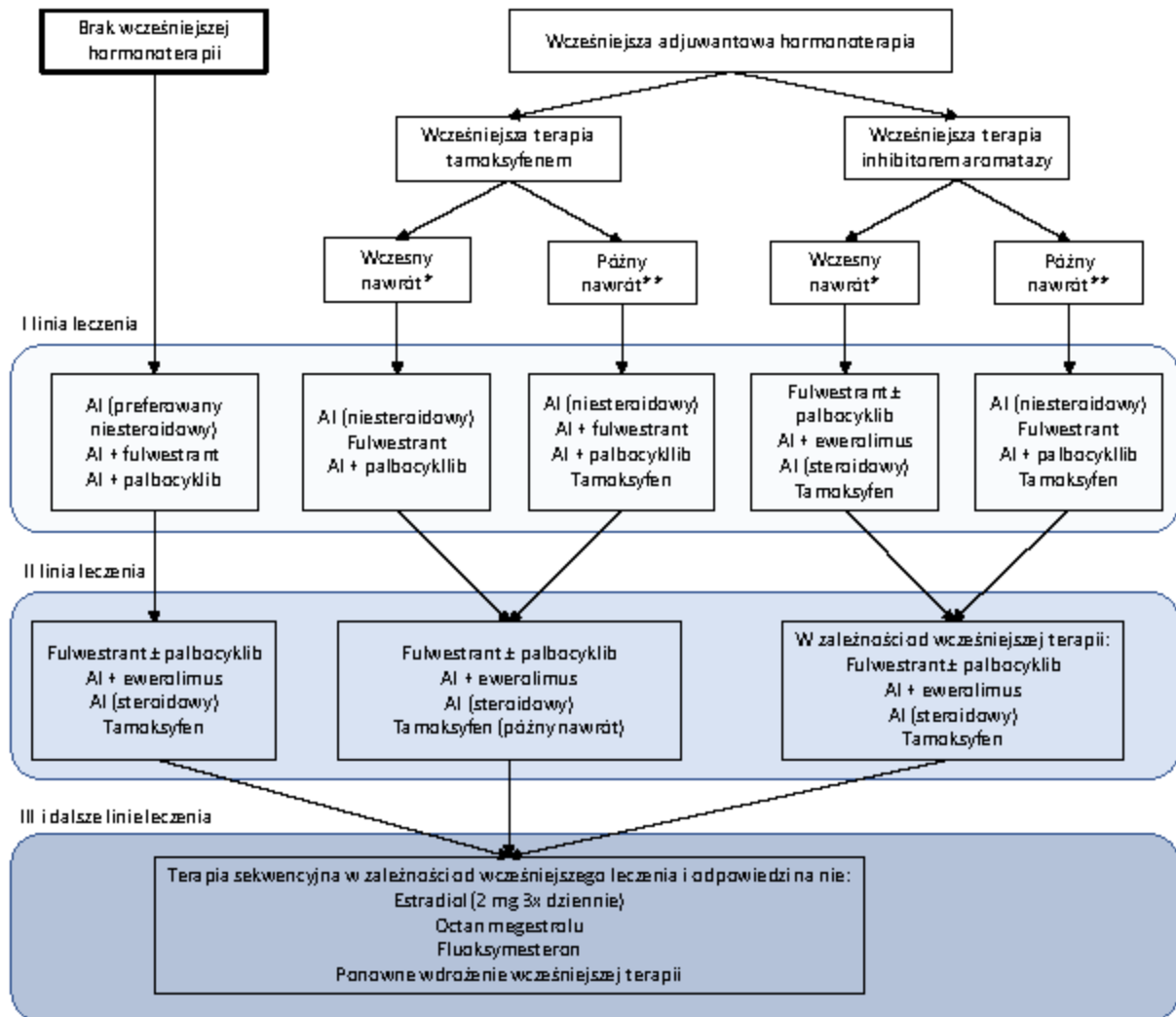
^e Terapia skojarzona eksemestanu z ewerolimusem może być rozważona w przypadku pacjentek, które spełniają kryteria zawarte w badaniu BOLERO-2 (progresja w ciągu 12 miesięcy lub w trakcie stosowania niesteroidowych inhibitorów aromatazy).

^f Rybocyklib w skojarzeniu z tamoksyfemem 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.

BMD – mineralna gęstość kości (ang. *bone mineral density*); 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; Ki67 – białko, marker komórkowej proliferacji; LHRH – antagonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone-releasing hormone antagonists*); NSAİ – 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*); QT – fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T; QTc – skorygowany odstęp QT; r.ż. – rok życia; RT – radioterapia;

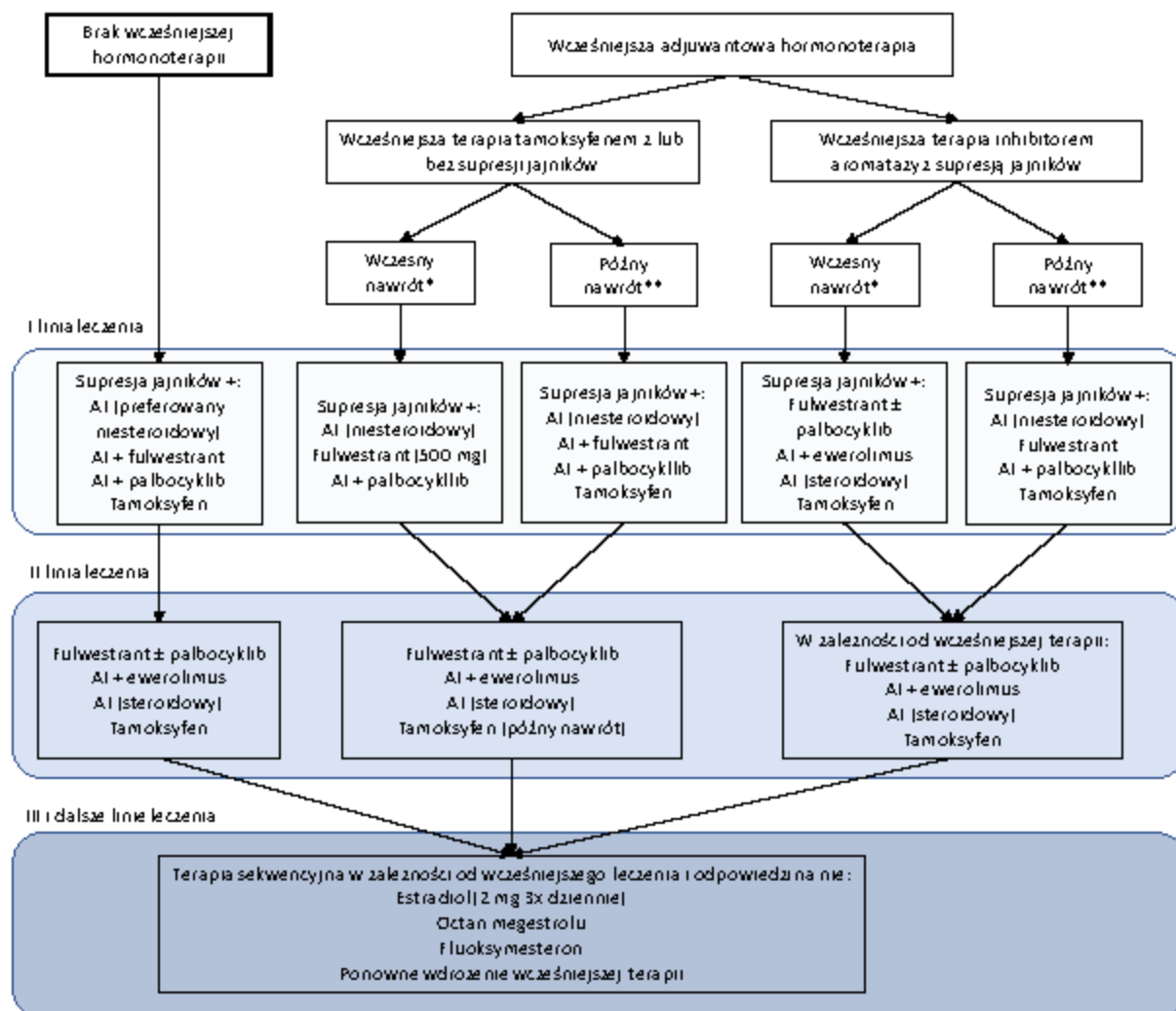
Rys. 1. Schemat hormonoterapii u kobiet po menopauzie z przerzutowym, hormonozależnym rakiem piersi zgodnie z wytycznymi ASCO 2016.



* ≤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:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 fulwestrantem, u pacjentek które nie otrzymywały wcześniej leczenia hormonalnego lub po uprzedniej terapii hormonalnej.
CADTH, 2019	Pozytywna (warunkowa)	Abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem 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+ HER2- w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, bez kryzy mięszonej. W skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none">niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (letrozol/anastrozol) w 1 linii leczenia u kobiet zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym lub u kobiet z nawrotem późnym po hormonoterapii uzupełniającej adjuwantowej,

Instytucja, data	Rekomendacja	Komentarz
		<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, the Netherlands), 2019		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 1 linii leczenia 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	Abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest rekomendowany w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi w pierwszej linii leczenia
Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), 2019		Odnaleziono dokumenty z oceną wnioskowanej interwencji, jednakże nie zidentyfikowano w nich rekomendacji refundacyjnych.
SMC, 2019	Pozytywna.	Abemacyklib (Verzenio®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest rekomendowany w leczeniu hormonozależnego, HER2-ujemnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w pierwszej linii leczenia lub u kobiet, któr otrzymywały wcześniej terapię hormonalną.

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

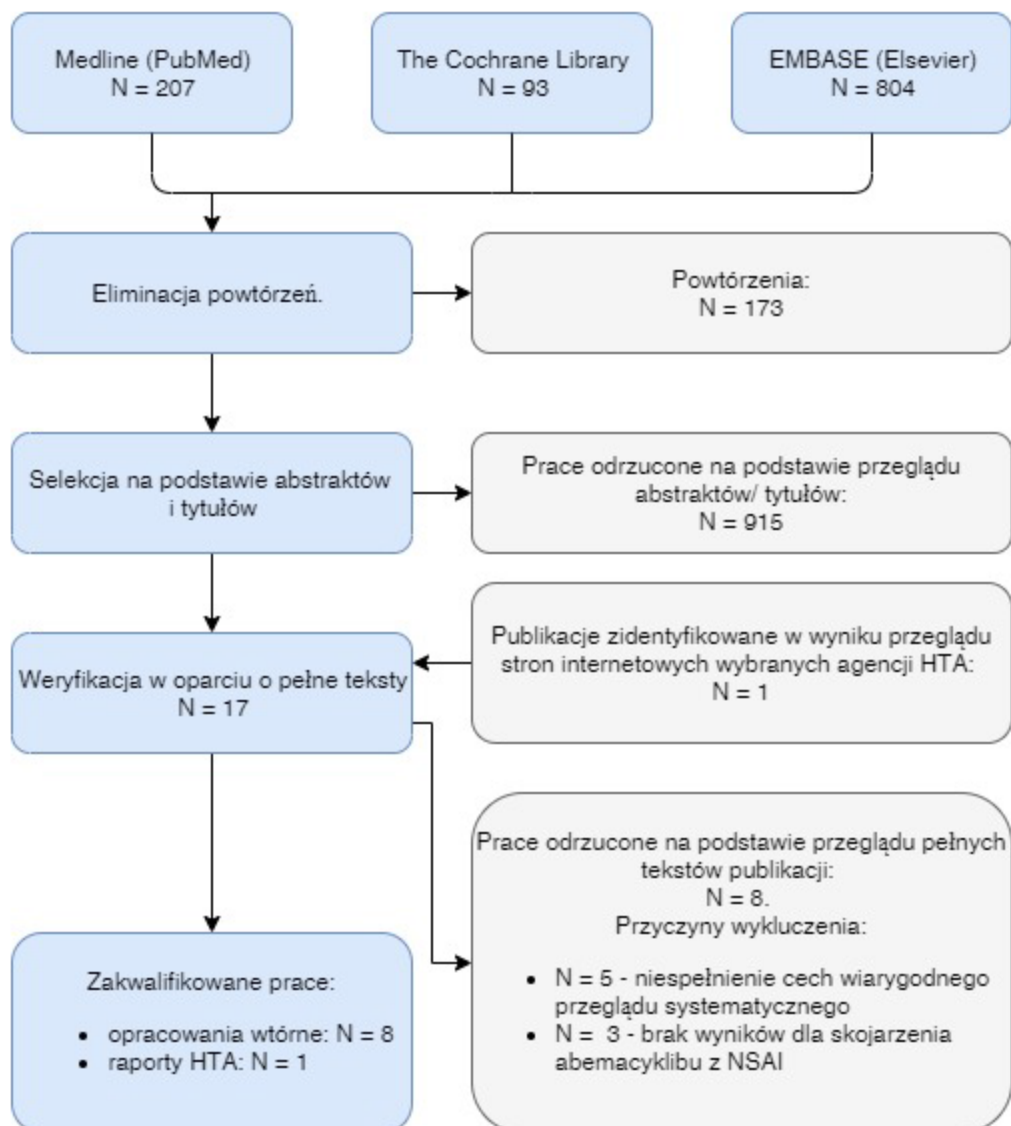
4.1 Metodyka

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 badań wtórnych dla interwencji

W wyniku nowego wyszukiwania przeprowadzonego 11.10.2019 r. zidentyfikowano 4 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 – badania wtórne (diagram QUOROM).



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
Guo 2019	Październik 2018 r., PubMed, Cochrane Library, EMBASE	IA	Porównanie skuteczności fulwestrantu z inhibitorami CDK4/6 w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy jako leczenie I linii u kobiet po menopauzie z HR+ zaawansowanym rakiem piersi.	Kobiety po menopauzie z HR+ zaawansowanym rakiem piersi w I linii leczenia.	inhibitor CDK4/6 w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy	RCT	PFS, czas do progresji, bezpieczeństwo	metaanaliza
Petrelli 2019	14 października 2018 r., Pubmed, EMBASE, Cochrane	IA	Porównanie efektywności palbocyklibu, rybocyklibu i abemacyklibu w HR+	Kobiety po menopauzie z HR+ zaawansowanym rakiem piersi w I lub II linii	inhibitor CDK4/6 w skojarzeniu z ET	RCT (badania fazy 3)	PFS, odpowiedź całkowita, toksyczność terapii	metaanaliza

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	
	Library		zaawansowanym raku piersi.	leczenia.				
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 fulwestrantem.	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

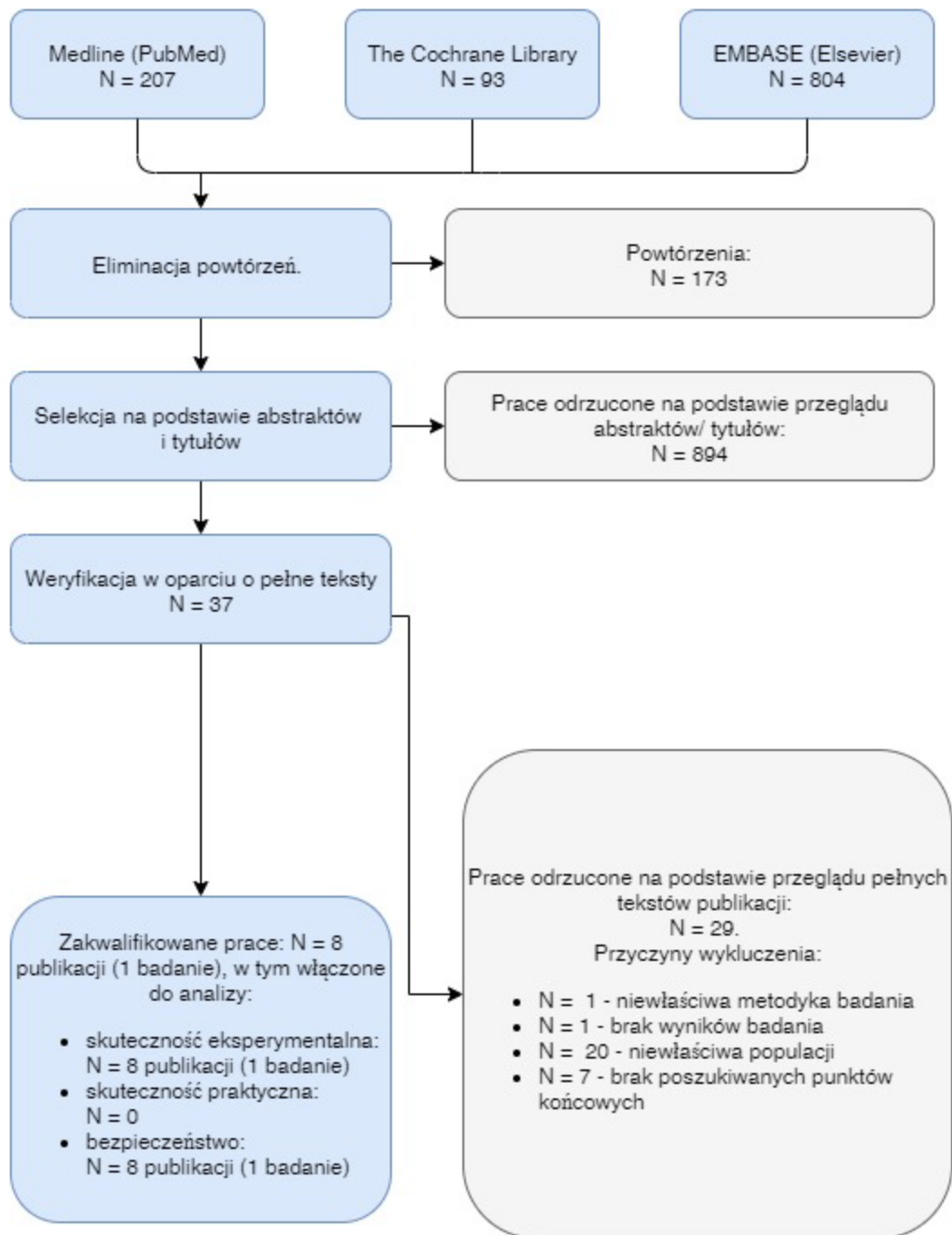
5.1 Metodyka

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 wtórych i badań pierwotnych przedstawiono w rozdz. 8.

5.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji

W wyniku nowego wyszukiwania przeprowadzonego 11.10.2019 r. zidentyfikowano 2 publikacje spełniające kryteria włączenia i które zostały opublikowane po przeprowadzonym uprzednio przeglądzie (tj. po 14.12.2018) – Goetz 2019 i Johnston 2019, które zostały włączone do wcześniejszego przeglądu w wyniku przeglądu wyszukiwarek internetowych po dacie przeprowadzenia pierwszego przeglądu (tj. po 14.12.2018 r.). 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 – badania pierwotne (diagram QUOROM).



6 Przegląd systematyczny dla palbocyklibu i rybocyklibu

6.1 Metodyka

W przeglądzie systematycznym dla interwencji nie odnaleziono żadnego badania porównującego wnioskowaną terapię skojarzoną z palbocyklibem lub rybocyklibem. Aby zatem przeprowadzić porównanie wnioskowanej terapii z niniejszymi komparatorami 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. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbując i korygując strategię. Ostatnie przeszukiwanie wykonano 10.10.2019 r.

Dla komparatorów przeprowadzono przeszukiwanie jedynie do analizy skuteczności eksperymentalnej oraz analizy bezpieczeństwa. Zdecydowano się nie przeprowadzać analizy skuteczności praktycznej dla komparatorów, ponieważ dla interwencji nie odnaleziono żadnego badania oceniającego skuteczność praktyczną (brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego). Wyszukiwanie dla komparatorów zdecydowano się ograniczyć do badań RCT, co wpłynęło na zwiększenie jego swoistości.

6.2 Kryteria włączenia do opracowania

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

- populacja – HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (dopuszczono badania, w których odsetek pacjentek z receptorem HR-dodatnim stanowił $\geq 50\%$ populacji oraz jeśli odsetek populacji ze statusem HER2-ujemnym był nieznanym), brak wcześniejszej hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi [REDACTED]
- interwencja –NSAI (anastrozol lub letrozol);
- komparator (jeden z wymienionych) – palbocyklib lub rybocyklib,
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - w ramach analizy skuteczności:
 - przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
 - przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall survival*),
 - 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:

- >10% całej badanej populacji otrzymuje obecnie lub wcześniej otrzymywało chemioterapię z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi¹,
- 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

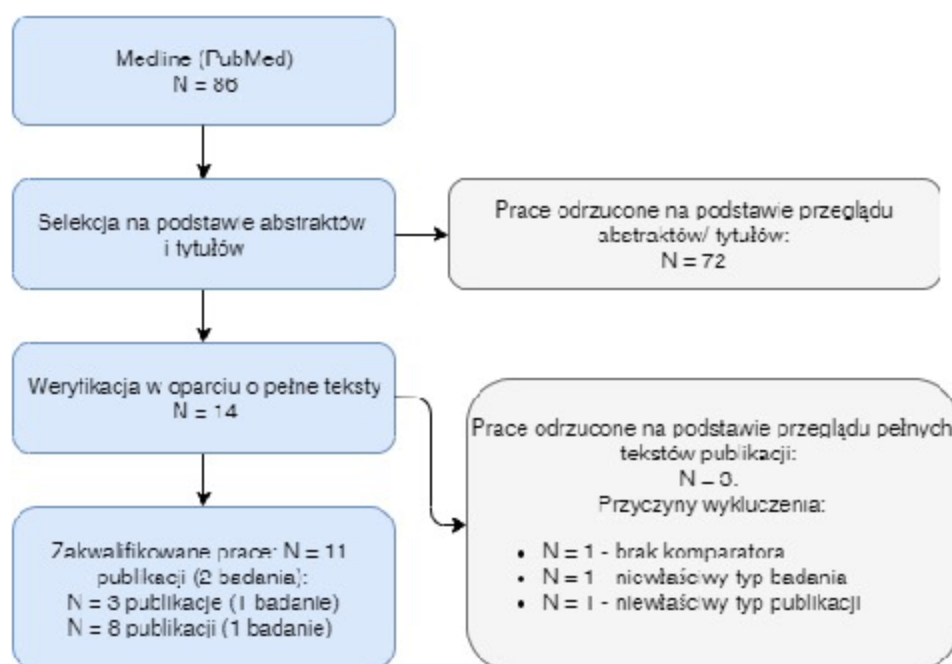
W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla palbocyklibu oceniono wstępnie 86 abstraktów. Po selekcji na podstawie tytułu i treści abstraktu, zidentyfikowano 15 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 3 zostały wykluczone z niniejszego przeglądu.

¹ Nie dotyczy chemioterapii neoadjuwantowej oraz adjuwantowej.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono jedno badanie (w 12 publikacjach). Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 10.3 i 11.3.

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).



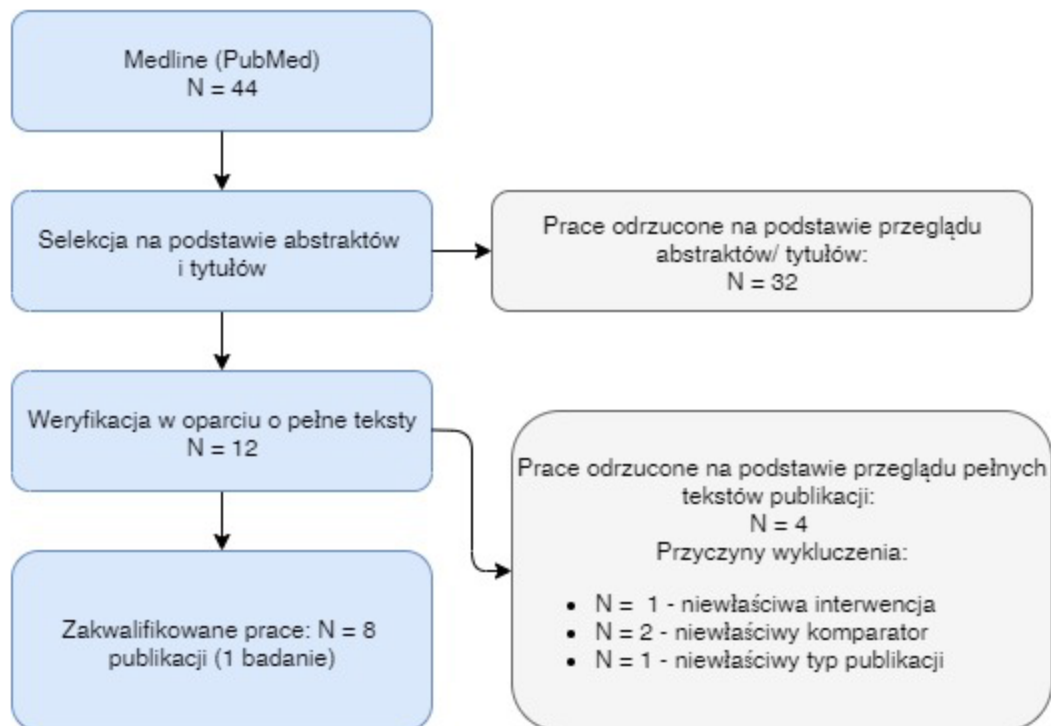
6.5 Wyniki wyszukiwania i selekcji dla rybocyklibu

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla rybocyklibu oceniono wstępnie 44 abstrakty. Po selekcji na podstawie tytułu i treści abstraktu, zidentyfikowano 12 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 4 zostały wykluczone z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono jedno badanie (w 8 publikacjach). Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 10.3 i 11.3.

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 6.).

Rys. 6. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla rybocyklibu – badania pierwotne (diagram PRISMA).



6.6 Analiza skuteczności

Na podstawie odnalezionych badań przeprowadzono porównania pośrednie dla abemacyklibu w skojarzeniu w NSAI vs palbocyklibu w skojarzeniu z NSAI (letrozolem) i vs rybocyklibu w skojarzeniu NSAI (letrozolem) w zakresie przeżycia wolnego od progresji (por. 6.6.1) oraz przeżycia całkowitego (6.6.2).

6.6.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu MONARCH-3 mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 28,18 miesiąca w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAI i 14,76 miesiąca w grupie stosującej NSAI. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,540, 95% CI=(0,418; 0,698)] wskazuje na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAI niż w grupie przyjmującej NSAI (por Tab. 4.).

W Tab. 5. Przedstawiono wyniki ilorazu ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAI z palbocyklibem w skojarzeniu z NSAI oraz rybocyklibu w skojarzeniu z NSAI.

Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,98; 95% CI=(0,72; 1,34), 0,9087] dla porównania pośredniego abemacyklibu z palbocyklibem wskazują na podobny czas przeżycia wolnego od progresji u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do pacjentek stosujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem. Wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,95; 95% CI=(0,68; 1,33), 0,7676] dla porównania pośredniego abemacyklibu z rybocyklibem. Wskazują na podobny czas przeżycia wolnego od progresji u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem. Wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Tab. 4. Przeżycie wolne od progresji.

Badanie	Horyzont , mies. / dni	Interwencja, mediana PFS (miesiące)	Komparator, mediana PFS (miesiące)	HR (95%CI), p
ABE + NSAI vs placebo + NSAI				
MONARCH-3 [#]	mediana 26,73 miesiący	28,18 miesiąca	14,76 miesiąca	0,540 (0,418; 0,698), <0,001
PAL + NSAI* vs placebo + NSAI*				
PALOMA 1	mediana 29, 6 miesiący dla PAL+NSAI*; mediana 27,9 dla NSAI*	mediana 20,2 miesiący	mediana 10,2 miesiący	0,488 (0,319; 0,748), <0,001
PALOMA 2 [#]	mediana 37,6 dla PAL+NSAI*; mediana 37,3 dla NSAI*	mediana 27,6 miesiący	mediana 14,5 miesiący	0,563 (0,461; 0,687), <0,001
Metaanaliza (fixed ^{††})	–	–	–	0,55 (0,46; 0,66), <0,001
RIB + NSAI* vs placebo + NSAI*				
MONALEESA-2	mediana 26,4 miesiący	mediana 25,3 miesiący	mediana 16 miesiący	0,568 (0,457; 0,704), <0,001

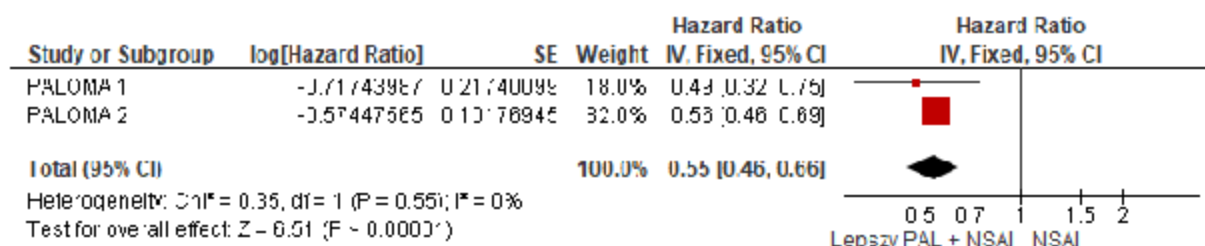
[#]wynik oceniony przez badaczy.

^{*}letrozol.

^{††} model efektów stałych.

ABE – abemacyklib; b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; p – wartość p; PAL – palbocyklib; PFS – przeżycie wolne od progresji; RIB – rybocyklib.

**Rys. 7. Przeżycie wolne od progresji dla porównania PAL + NSAI vs NSAI.
Miara efektu: iloraz ryzyka.**



Tab. 5 Przeżycie wolne od progresji – porównanie pośrednie.

Porównanie	HR (95% CI), p
ABE [‡] + NSAI vs PAL + NSAI*	0,98 (0,72; 1,34), 0,9087
ABE [‡] + NSAI vs RIB + NSAI*	0,95 (0,68; 1,33), 0,7676

*letrozol.

[‡] wynik dla porównania ABE + NSAI vs NSAI z badania MONARCH-3 oceniony przez badaczy.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; p – wartość p; PAL – palbocyklib; RIB – rybocyklib.

6.6.2 Przeżycie całkowite (OS)

Zgodnie z danymi opublikowanymi dla badania MONARCH-3 oszacowany HR dla OS wyniósł 0,97, mediana przeżycia nie została osiągnięta, a brak przedziałów ufności dla oszacowanej miary HR uniemożliwił wykonanie porównań pośrednich. Oszacowane miary HR wraz z medianami przeżycia dla komparatorów przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Przeżycie całkowite.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Intervencja, mediana OS (miesiące)	Komparator, mediana OS (miesiące)	HR (95%CI), p
ABE + NSAI vs placebo + NSAI				
MONARCH-3	mediana 17,8 miesięcy	nieosiągnięta	nieosiągnięta	0,97 (b.d.; b.d.), b.d.
PAL + NSAI* vs placebo + NSAI*				
PALOMA 1	mediana 29, 6 miesięcy dla PAL+NSAI*; mediana 27,9 dla NSAI*	37,5 miesięcy	33,3 miesięcy	0,813 (0,492; 1,345), 0,42
PALOMA 2	mediana 37,6 dla PAL+NSAI*; mediana 37,3 dla NSAI*	nieosiągnięta	nieosiągnięta	–
RIB + NSAI* vs placebo + NSAI*				
MONALEESA-2	mediana 26,4 miesięcy	nieosiągnięta	nieosiągnięta	–

*letrozol.

ABE – abemacyklid; b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OS – przeżycie całkowite; p – wartość p; PAL – palbocyklid; RIB – rybocyklid.

6.7 Analiza bezpieczeństwa

Na podstawie odnalezionych badań przeprowadzono porównania pośrednie dla abemacyklibu w skojarzeniu w NSAİ vs palbocyklib w skojarzeniu z NSAİ (letrozolem) i vs rybocyklib w skojarzeniu NSAİ (letrozolem) w zakresie częstości występowania biegunek (por. 6.7.1), neutropenii (por. 6.7.2) i dowolnych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia (por. 6.7.3). Szczegółową analizę bezpieczeństwa ograniczono do biegunek i neutropenii jako najczęstszych działań niepożądanych odpowiednio dla abemacyklibu i palbocyklibu

6.7.1 Biegunka

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek doświadczających biegunki (dowolnego stopnia) wyniósł 82,3% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 32,3% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=9,72, 95% CI=(6,29; 15,03)] oraz różnica ryzyka [RD=49,96 p.p., 95% CI=(41,64; 58,29)] wskazują na statystycznie istotną wyższą częstość występowania biegunki u pacjentek stosujących abemacyklib z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących NSAİ (por. Tab. 7.).

W Tab. 8. Przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ i palbocyklibu w skojarzeniu z NSAİ² oraz rybocyklibu w skojarzeniu z NSAİ³.

Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=6,19, 95% CI=(3,53; 10,85)] oraz różnica ryzyka [RD=42,14 p.p., 95% CI=(31,96; 52,32)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania biegunki u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących palbocyklib w skojarzeniu z NSAİ⁴.

Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=5,09, 95% CI (2,94; 8,81)] oraz różnica ryzyka [RD=36,18 p.p., 95% CI (25,32; 47,04)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania biegunki u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących rybocyklib w skojarzeniu z NSAİ⁵.

² letrozolem

³ letrozolem

⁴ letrozolem

⁵ letrozolem

Tab. 7. Biegunka.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	269/327 (82,3%)	52/161 (32,3%)	9,72 (6,29; 15,03), 0,0000	49,96 (41,64; 58,29), 0,0000	2,00 NNH (1,72; 2,40) NNH
PAL + NSAI* vs placebo + NSAI*						
PALOMA 1	mediana 29, 6 miesięcy dla PAL+NSAI*; mediana 27,9 dla NSAI*	17/83 (20,5%)	8/77 (10,4%)	2,22 (0,90; 5,49), 0,0840	10,09 (-0,95; 21,13), 0,0731	9,91 NNH (4,73 NNH; 105,77 NNT)
PALOMA 2*	mediana 38 miesięcy	126/444 (28,4%)	47/222 (21,2%)	1,48 (1,01; 2,16), 0,0463	7,21 (0,39; 14,02), 0,0382	13,88 NNH (7,13; 255,97) NNH
Metaanaliza (fixed ^{††})	–	143/527	55/299	1,57 (1,10; 2,23), 0,0119	7,82 (1,96; 13,68), 0,0089	12,79 NNH (7,31; 50,96) NNH
RIB + NSAI* vs placebo + NSAI*						
MONALEESA-2	mediana 26,4 miesięcy	128/334 (38,3%)	81/330 (24,5%)	1,91 (1,37; 2,67), 0,0001	13,78 (6,80; 20,76), 0,0001	7,26 NNH (4,82; 14,71) NNH

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

*letrozol.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; 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; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; PAL – palbocyklib; RD – różnica ryzyka; RIB – rybocyklib.

Tab. 8. Biegunka – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs PAL + NSAİ*	6,19 (3,53; 10,85), 0,0000	42,14 (31,96; 52,32), 0,0000
ABE + NSAİ vs RIB + NSAİ*	5,09 (2,94; 8,81), 0,0000	36,18 (25,32; 47,04), 0,0000

*letrozol.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; PAL – palbocyklib; RD – różnica ryzyka; RIB – rybocyklib.

6.7.2 Neutropenia

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek doświadczających neutropenii (dowolnego stopnia) wyniósł 43,7% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 1,9% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=40,93, 95% CI=(12,79; 130,96)] oraz różnica ryzyka [RD=41,87 p.p., 95% CI=(36,10; 47,64)] wskazują na statystycznie istotną wyższą częstość występowania neutropenii u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących NSAİ (por. Tab. 9.).

W Tab. 10. Przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ i palbocyklibu w skojarzeniu z NSAİ⁶ oraz rybocyklibu w skojarzeniu z NSAİ⁷.

Oszacowana miara efektu: iloraz szans [OR=0,64, 95% CI=(0,18; 2,30)] nie uzyskała poziomu istotności statystycznej, miara efektu różnica ryzyka [RD=-32,32 p.p.; 95% CI=(-39,58; -25,06)] wskazuje na istotnie statystycznie niższą częstość występowania neutropenii u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących palbocyklib w skojarzeniu z NSAİ⁸.

Oszacowana miara efektu: iloraz szans [OR=0,75, 95% CI=(0,21; 2,69)] nie uzyskała poziomu istotności statystycznej, miara efektu różnica ryzyka [RD=-29,32 p.p., 95% CI=(-37,07; -21,57)] wskazuje na istotnie statystycznie niższą częstość występowania neutropenii u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących rybocyklib w skojarzeniu z NSAİ⁹.

⁶ letrozolem

⁷ letrozolem

⁸ letrozolem

⁹ letrozolem

Tab. 9. Neutropenia.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	143/327 (43,7%)	3/161 (1,9%)	40,93 (12,79; 130,96), 0,0000	41,87 (36,10; 47,64), 0,0000	2,39 NNH (2,10; 2,77) NNH
PAL + NSAI* vs placebo + NSAI*						
PALOMA 1	mediana 29, 6 miesięcy dla PAL+NSAI*; mediana 27,9 dla NSAI*	62/83 (74,7%)	4/77 (5,2%)	53,88 (17,55; 165,40), 0,0000	69,50 (58,92; 80,09), 0,0000	1,44 NNH (1,25; 1,70) NNH
PALOMA 2 [#]	mediana 38 miesięcy	363/444 (81,8%)	14/222 (6,3%)	66,58 (36,82; 120,40), 0,0000	75,45 (70,64; 80,26), 0,0000	1,33 NNH (1,25; 1,42) NNH
Metaanaliza (fixed ^{††})	–	425/527	18/299	63,59 (37,67; 107,35), 0,0000	74,19 (69,78; 78,59), 0,0000	1,35 NNH (1,27; 1,43) NNH
RIB + NSAI* vs placebo + NSAI*						
MONALEESA-2	mediana 26,4 miesięcy	257/334 (76,9%)	19/330 (5,8%)	54,63 (32,20; 92,68), 0,0000	71,19 (66,02; 76,36), 0,0000	1,40 NNH (1,31; 1,51) NNH

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

[†]letrozol.

ABE – abemacyklil; CI – przedział ufności; 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; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; PAL – palbocyklil; RD – różnica ryzyka; RIB – rybocyklil.

Tab. 10. Neutropenia – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs PAL + NSAİ*	0,64 (0,18; 2,30), 0,4984	-32,32 (-39,58; -25,06), 0,0000
ABE + NSAİ vs RIB + NSAİ*	0,75 (0,21; 2,69), 0,6578	-29,32 (-37,07; -21,57), 0,0000

*letrozol.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; PAL – palbocyklib; RD – różnica ryzyka; RIB – rybocyklib.

6.7.3 Dowolne zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek doświadczających dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. i 4. wyniósł 58,4% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 24,8% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=4,25, 95% CI=(2,79; 6,46)] oraz różnica ryzyka [RD=33,57, 95% CI=(25,02; 42,11)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż w grupie przyjmującej NSAİ (por. Tab. 11.).

W Tab. 12. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ i palbocyklibu w skojarzeniu z NSAİ¹⁰ oraz rybocykliu w skojarzeniu z NSAİ¹¹.

Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,42, 95% CI=(0,25; 0,72)] oraz różnica ryzyka [RD=-18,23, 95% CI=(-28,78; -7,68)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących palbocyklib w skojarzeniu z NSAİ¹².

Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,48, 95% CI=(0,28; 0,83)] oraz różnica ryzyka [RD=-14,84, 95% CI=(-25,62; -4,06)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących rybocyklib w skojarzeniu z NSAİ¹³.

¹⁰ letrozolem

¹¹ letrozolem

¹² letrozolem

¹³ letrozolem

Tab. 11. 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 + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	191/327 (58,4%)	40/161 (24,8%)	4,25 (2,79; 6,46), 0,0000	33,57 (25,02; 42,11), 0,0000	2,98 NNH (2,37; 4,00) NNH
PAL + NSAI* vs placebo + NSAI*						
PALOMA 1	mediana 29, 6 miesięcy dla PAL+NSAI*; mediana 27,9 dla NSAI*	63/83 (75,9%)	16/77 (20,8%)	12,01 (5,70; 25,32), 0,0000	55,12 (42,21; 68,04), 0,0000	1,81 NNH (1,47; 2,37) NNH
PALOMA 2 [#]	mediana 38 miesięcy	352/444 (79,3%)	63/222 (28,4%)	9,66 (6,66; 14,00), 0,0000	50,90 (43,87; 57,93), 0,0000	1,96 NNH (1,73; 2,28) NNH
Metaanaliza (fixed ^{††})	–	415/527	79/299	10,10 (7,24; 14,07), 0,0000	51,80 (45,62; 57,98), 0,0000	1,93 NNH (1,72; 2,19) NNH
RIB + NSAI* vs placebo + NSAI*						
MONALEESA-2	mediana 15,3 miesięcy	271/334 (81,1%)	108/330 (32,7%)	8,84 (6,18; 12,65), 0,0000	48,41 (41,84; 54,99), 0,0000	2,07 NNH (1,82; 2,39) NNH

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

[#]letrozol.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; 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; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; PAL – palbocyklib; RD – różnica ryzyka; RIB – rybocyklib.

Tab. 12. Dowolne zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE+ NSAI vs PAL + NSAI*	0,42 (0,25; 0,72), 0,0015	-18,23 (-28,78; -7,68), 0,0007
ABE + NSAI vs RIB + NSAI*	0,48 (0,28; 0,83), 0,0093	-14,84 (-25,62; -4,06), 0,0070

*letrozol.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; PAL – palbocyklib; RD – różnica ryzyka; RIB – rybocyklib.

6.8 Dyskusja wyników i ograniczenia

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

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla interwencji (abemacyklib w leczeniu skojarzonym z NSAI) nie zidentyfikowano badań bezpośrednich, w których porównywano wspomnianą interwencję z palbocyklibem w leczeniu skojarzonym z NSAI lub rybocyklibem w leczeniu skojarzonym z NSAI. 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) dla porównania rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem – MONALEESA-2 oraz dwa badania dla palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem – PALOMA-1 i PALOMA-2 przeprowadzone wśród pacjentek z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HR-dodatnim, HER2-ujemnym, które nie otrzymywały wcześniejszego leczenia w stadium zaawansowanym choroby. Opis populacji jest zgodny z populacją włączoną w badaniu MONARCH 3, co pozwoliło na przeprowadzenie porównań pośrednich.

Oszacowane miary efektu – iloraz ryzyka [HR=0,98; 95% CI=(0,72; 1,34), 0,9087] dla porównania pośredniego abemacyklibu z palbocyklibem oraz [HR=0,95; 95% CI=(0,68; 1,33), 0,7676] dla porównania pośredniego abemacyklibu z rybocyklibem wskazują na podobny czas przeżycia wolnego od progresji u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do pacjentek stosujących palbocyklib lub rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem. Wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Zgodnie z danymi opublikowanymi dla badania MONARCH-3 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta a oszacowany HR dla OS wyniósł 0,97, jednak ze względu brak przedziałów ufności dla oszacowanej miary HR niemożliwe było wykonanie porównań pośrednich. W badaniu PALOMA 1 mediana przeżycia całkowitego wyniosła 37,5 miesięcy dla palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem i 33,3 miesięcy w grupie letrozolu (HR=0,813, 95% CI=(0,492; 1,345). W pozostałych badaniach mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

W badaniu MONARCH 2 najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym była biegunka ([OR=9,72, 95% CI=(6,29; 15,03)]; [RD=49,96 p.p., 95% CI=(41,64; 58,29)]), a przeprowadzone porównania pośrednie wskazały, na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania biegunki u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w

porównaniu do pacjentek stosujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem ([OR=6,19, 95% CI=(3,53; 10,85)]; [RD=42,14 p.p., 95% CI=(31,96; 52,32)]) i w porównaniu do pacjentek stosujących rybocyklib w skojarzeniu z NSAİ ([OR=5,09, 95% CI (2,94; 8,81)]; [RD=36,18 p.p., 95% CI (25,32; 47,04)]).

Przeprowadzone porównania pośrednie wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania neutropenii u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem [RD=-32,32 p.p.; 95% CI=(-39,58; -25,06)] oraz na istotnie statystycznie niższą częstość występowania neutropenii u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem [RD=-29,32 p.p., 95% CI=(-37,07; -21,57)].

Przeprowadzone porównania pośrednie wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem, a także na istotnie statystycznie niższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem.

Abemacyklil, palbocyklil oraz rybocyklil wykazują podobne efekty kliniczne odnośnie do czasu przeżycia wolnego od progresji. U pacjentek stosujących abemacyklil najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była biegunka, a w przypadku palbocyklil oraz rybocyklilu była to neutropenia. Abemacyklil charakteryzuje się również niższą częstością występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego 3. i 4. w porównaniu do palbocyklilu oraz rybocyklilu.

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, palbocyklibem i rybocyklibem, wykazały podobne działanie kliniczne tych leków (por. rozdz. 6.6 i 6.7). 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, palbocyklibu i rybocyklibu) i pominięto w niewielkim stopniu wpływające na wyniki analizy (np. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych¹⁴). Koszt abemacyklibu przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od wnioskodawcy, z kolei koszt palbocyklibu i rybocyklibu z uwagi na brak dostępnych danych DGL dla tych substancji, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. Zarówno abemacyklib, palbocyklib jak i rybocyklib przyjmowane są doustnie nie zidentyfikowano więc kosztów związanych z podaniem.

Dawkowanie abemacyklibu, palbocyklibu i rybocyklibu 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 dawką leku (ang. *prescribed daily dose*, PDD), która niezależnie od dawki w tabletkę wynosi 2 tabletki na dobę w przypadku abemacyklibu¹⁵ [CHPL Verzenio], 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] oraz 3 tabletki rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu [CHPL Kisqali].

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

¹⁴ W przypadku abemacyklibu najczęstszym zdarzeniem niepożądanym jest biegunka, do leczenia której stosuje się leki przeciwbiegunkowe, których koszt jest niewielki i można uznać za pomijalny. W trakcie stosowania palbocyklibu i rybocyklibu, najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym jest neutropenia i w razie jej wystąpienia zaleca się redukcję dawki lub zaprzestania leczenia.

¹⁵ Dotyczy skojarzenia z hormoterapią.

stosowany anastrozol lub letrozol, natomiast w przypadku palbocyklidu i rybocyklidu Charakterystyki Produktów Leczniczych wskazują na letrozol. W badaniu MONARCH-3 80% pacjentek stosowało letrozol, a tylko 20% anastrozol, w związku z tym uznano, że koszt leczenia terapią hormonalną za zbliżony w przypadku abemacyklidu oraz palbocyklidu i rybocyklidu i nie wpływający znacząco na koszty terapii skojarzonej.

Tab. 14. Koszt leczenia palbocyklibem i rybocyklibem.

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 tygo dni stosowania leku* w ciągu roku	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
Rybocyklib	200	63	12 417,30	197,10	3	591,30	4 139,10	39	161 424,90

*Lek podawany 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]

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

[REDACTED]

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

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

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 pyridiny] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine”	0
#7	„n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny]methyl] 2 pyridiny] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine”	1
#8	„n [5 [(4 ethylpiperazin 1 yl)methyl]pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl]pyrimidin 2 amine”	0
#9	verzenio	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 pyridiny] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine’	0
#7	‘n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny]methyl] 2 pyridiny] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine’	0
#8	‘n [5 [(4 ethylpiperazin 1 yl)methyl]pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl]pyrimidin 2 amine’	0
#9	verzenio	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 pyridiny] 5 fluoro 4 [4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine”	0
#7	„n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny)methyl] 2 pyridiny] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine”	0
#8	„n [5 [(4 ethylpiperazin 1 yl)methyl]pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl]pyrimidin 2 amine”	0
#9	verzenio	0
#10	verzenios	0
#11	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10)	93
	Cochrane Protocol	1
	Trials	92

9 Aneks 2 Strategia przeszukiwania baz danych dla komparatorów

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	anastrozole	2193
#9	arimidex	2169
#10	„ICI D1033”	7
#11	ZD-1033	2140
#12	„ZD 1033”	2
#13	„Zeneca ZD 1033”	2139
#14	ZD1033	2140
#15	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	2231
#16	letrozole	3092
#17	4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile)	1
#18	„CGS 20267”	52
#19	CGS-20267	3108
#20	CGS20267	3092
#21	femara	3096
#22	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	3112
#23	NSAI	153
#24	„non-steroidal aromatase inhibitor”	112
#25	„nonsteroidal aromatase inhibitor”	166
#26	„non steroidal aromatase inhibitor”	112
#27	#23 or #24 or #25 or #26	408
#28	breast	491130
#29	mammary	542179
#30	#28 or #29	542179
#31	cancer	3942037
#32	cancers	3307234
#33	carcinoma	927587

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#34	carcinomas	956931
#35	neoplasm	3292390
#36	neoplasms	3247982
#37	tumor	3815314
#38	tumors	3360792
#39	#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38	4444263
#40	advanced	562512
#41	advanced*	562596
#42	metastatic	1014705
#43	metasta*	549280
#44	#40 or #41 or #42 or #43	1755801
#45	#30 and #39 and #44	114171
#46	ABC	34921
#47	MBC	16769
#48	#45 or #46 or #47	163100
#49	„randomized controlled trial” [pt]	491894
#50	„controlled clinical trial” [pt]	580350
#51	randomized [tiab]	493978
#52	placebo [tiab]	206928
#53	„drug therapy” [sh]	2146525
#54	randomly [tiab]	320031
#55	trial [tiab]	565941
#56	groups [tiab]	1989436
#57	#49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #54 or #55 or #56	4603893
#58	#15 or #22 or #27	4788
#59	#7 and #58 and #48 and #57	86

Tab. 21. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla rybocyklibu – data ostatniego przeszukiwania: 10.10.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	ribociclib	269
#2	LEE011	280
#3	Kisqali	10
#4	#1 or #2 or #3	280
#5	anastrozole	2193
#6	arimidex	2169
#7	„ICI D1033”	7
#8	ZD-1033	2140

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#9	„ZD 1033”	2
#10	„Zeneca ZD 1033”	2139
#11	ZD1033	2140
#12	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	2231
#13	letrozole	3092
#14	4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile)	1
#15	„CGS 20267”	52
#16	CGS-20267	3108
#17	CGS20267	3092
#18	femara	3096
#19	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	3112
#20	NSAI	153
#21	„non-steroidal aromatase inhibitor”	112
#22	„nonsteroidal aromatase inhibitor”	166
#23	„non steroidal aromatase inhibitor”	112
#24	#20 or #21 or #22 or #23	408
#25	breast	491153
#26	mammary	542204
#27	#25 or #26	542204
#28	cancer	3942193
#29	cancers	3307260
#30	carcinoma	927613
#31	carcinomas	956957
#32	neoplasm	3292397
#33	neoplasms	3247986
#34	tumor	3815371
#35	tumors	3360820
#36	#28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35	4444448
#37	advanced	562512
#38	advanced*	562596
#39	metastatic	1014705
#40	metasta*	549280
#41	#37 or #38 or #39 or #40	1755801
#42	#27 and #36 and #41	114171
#43	ABC	34921
#44	MBC	16769
#45	#42 or #43 or #44	163100
#46	„randomized controlled trial” [pt]	491894
#47	„controlled clinical trial” [pt]	580350
#48	randomized [tiab]	493978
#49	placebo [tiab]	206928

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#50	„drug 58herapy” [sh]	2146525
#51	randomly [tiab]	320031
#52	trial [tiab]	565941
#53	groups [tiab]	1989436
#54	#46 or #47 or #48 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53	4603893
#55	#12 or #19 or #24	4788
#56	#4 and #55 and #45 and #54	44

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. 22.).

Tab. 22. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Prace włączone – data ostatniego przeszukiwania: 14.12.2018 r.		
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. Clin Breast Cancer. 2018;18(5):e943-e953.
2	Elrassy 2018	El Rassy E, Bakouny Z, Assi T, Kattan J. Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference?. Future Oncology. 2018;14(9): 891-895.
3	Lee 2018	Lee KWC, Lord S, Finn R. S, Lim E, Martin A, Loi S, Lee C. K. The impact of ethnicity on efficacy and toxicity of cyclin D kinase 4/6 inhibitors in advanced breast cancer: a meta-analysis. Breast cancer research and treatment. 2018, 1-8.
4	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. Breast Cancer Res Treat. 2018;172(1):9-21.
5	Ramos-Esquivel 2018	Ramos-Esquivel A, Hernandez-Steller H, Savard M. F, Landaverde, D. U. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors as First-Line Treatment for Post-Menopausal Metastatic Hormone Receptor-Positive Breast cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase Iii Randomized Clinical Trials. Breast cancer. 2018;25(4): 479-488.
Prace włączone – data ostatniego przeszukiwania: 11.10.2019 r.		
6	CADTH 2019	Abemaciclib (Verzenio) for Metastatic Breast Cancer. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report 2019
7	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.
8	Guo 2019	Guo Q, Lin X, Ye L, Xu R, Dai Y, Zhang Y, & Chen Q. Comparative Efficacy of CDK4/6 Inhibitors Plus Aromatase Inhibitors Versus Fulvestrant for the First-Line Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. Targeted oncology 2019; 14(2), 139-148.
9	Petrelli 2019	Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R, Cabiddu M, Borgonovo K, Parati MC, & Barni S. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. Breast cancer research and treatment 2019; 174(3), 597-604.

10.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 23.).

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

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
Prace włączone – data ostatniego przeszukiwania: 14.12.2018 r.			
1	Goetz 2015	MONARCH 3	Goetz M. P, Toi M., et al. MONARCH 3: A Randomized Phase Iii Study of Anastrozole or Letrozole Plus Abemaciclib, a Cdk4/6 Inhibitor, or Placebo in First-Line Treatment of Women with Hr+, Her2-LoCoregionally Recurrent or Metastatic Breast cancer (Mbc). Journal of clinical oncology. 2015; 33(15 SUPPL. 1).
2	Goetz 2017		Goetz M. P, Toi M., et al. MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast cancer. J Clin Oncol. 2017; 35(32): 3638-3646.
3	Goetz 2018		Goetz M. P, Martin M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Patients with Hr+, Her2- Advanced Breast cancer - Results from the Preplanned Final Pfs Analysis. Cancer research. 2018. Conference: 2018 annual meeting of the american association for cancer research, AACR 2018; United states 78(13 Supplement 1)
4	Goetz 2019		Goetz M. P, Johnston S., Martin M., Tokunaga E., Park I. H., Huober J., Forrester T. Abstract P6-16-01: Health-related quality of life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an aromatase inhibitor as initial therapy in women with HR+, HER2-advanced breast cancer. Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2019; 79(4 Suppl):Abstract nr P6-16-01.2019
5	Leo 2018		Leo A. D, Toi M., et al. MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Patients with Hr+/Her2- Advanced Breast cancer. Oncology research and treatment. 2018; Conference: 33. Deutscher krebskongress, DKK. Germany 41(Supplement 1): 5.
6	NCT02246621		https://clinicaltrials.gov/show/study/NCT02246621 .
7	Sidaway 2017		Sidaway P. Breast cancer: Abemaciclib Effective in Combination with Aromatase Inhibition. Nat Rev Clin Oncol. 2017; 14(12): 714.
8	Johnston 2019		Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, & Toi, M. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer 2019; 5(1), 5.

10.3 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa dla palbocyklibu (por. Tab. 24.) oraz rybocyklibu (por. Tab. 25.).

Tab. 24. Zestawienie badań pierwotnych dla palbocyklibu włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Bell 2016	PALOMA-1	Bell T, Crown JP, Lang I, Bhattacharyya H, Zanotti G, Randolph S, & Slamon D. Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment. <i>Current medical research and opinion</i> 2016, 32(5), 959-965.
2	Finn 2015		Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, & Shparyk Y. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. <i>The Lancet Oncology</i> 2015, 16(1), 25-35.
3	Finn 2016 b		Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, & Kim ST. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. <i>Breast Cancer Research</i> 2016, 18(1), 67.
4	Diéras 2019	PALOMA-2	Diéras V, Harbeck N, Joy AA, Gelmon K, Ettl J, Verma S, & Rugo HS. Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. <i>The Oncologist</i> 2019, 24, 1-12.
5	Durairaj 2018		Durairaj C, Ruiz-García A, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman JT, & Zheng J. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. <i>Anti-cancer drugs</i> 2018, 29(3), 271-280.
6	Finn 2016 a		Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, & Gauthier E. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 2016, 375(20), 1925-1936.
7	Finn 2019		Finn RS, Liu Y, Zhu Z, Martín M, Rugo HS, Diéras V, & Gauthier E. Biomarker Analyses of Response to Cyclin Dependent Kinase 4/6 Inhibition and Endocrine Therapy in Women With Treatment-Naïve Metastatic Breast Cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> 2019, clincanres. 0751.2019.
8	Im 2019		Im SA, Mukai H, Park IH, Masuda N, Shimizu C, Kim SB, & Iyer S. Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. <i>Journal of Global Oncology</i> 2019, 5, 1-19.
9	Mukai 2019		Mukai H, Shimizu C, Masuda N, Ohtani S, Ohno S, Takahashi M, & Iwata H. Palbociclib in combination with letrozole in patients

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients. <i>International journal of clinical oncology</i> 2019, 24(3), 274-287.
10	Rugo 2018		Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon D., Martin M, & Bhattacharyya H. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. <i>Annals of Oncology</i> 2018, 29(4), 888-894.
11	Rugo 2019		Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, & Mori A. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. <i>Breast cancer research and treatment</i> 2019, 174(3), 719-729.

Tab. 25. Zestawienie badań pierwotnych dla rybocyklibu włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Hortobagyi 2016	MONALEESA-2	Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, & Janni W. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 2016, 375(18), 1738-1748.
2	Hortobagyi 2018 a		Hortobagyi GN. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. <i>Breast Cancer Research</i> 2018, 20(1), 123.
3	Hortobagyi 2018 b		Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, & Janni W. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. <i>Annals of Oncology</i> 2018, 29(7), 1541-1547.
4	Janni 2018		Janni W, Alba E, Bachelot T, Diab S, Gil-Gil M, Beck TJ, & Auñón PZ. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. <i>Breast cancer research and treatment</i> 2018, 169(3), 469-479.
5	O'Shaughnessy 2018		O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, & Lindquist D. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. <i>Breast cancer research and treatment</i> 2018, 168(1), 127-134.
6	Sonke 2018		Sonke GS, Hart LL, Campone M, Erdkamp F, Janni W, Verma S, & Favret AM. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. <i>Breast cancer research and treatment</i> 2018, 167(3), 659-669.
7	Verma 2018		Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D, Janni W. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. Breast cancer research and treatment 2018, 170(3), 535-545.
8	Yardley 2019		Yardley DA, Hart L, Favret A, Blau S, Diab S, Richards D, & Ramaswamy B. Efficacy and Safety of Ribociclib With Letrozole in US Patients Enrolled in the MONALEESA-2 Study. Clinical breast cancer 2019, 19 (4), 268-277.

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. 26.).

Tab. 26. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Bilgin B, Sendur M. A. N, et al. 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	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.	Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla skojarzenia abemacyklibu z NSAI.
3	Murphy C. G, Dickler M. N. The Role of Cdk4/6 Inhibition in Breast cancer. <i>Oncologist.</i> 2015; 20(5): 483-490.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (przeszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie spośród wymienionych w kryteriach) ani raport HTA.
4	Polk A, Kolmos I. L, et al. Specific Cdk4/6 Inhibition in Breast cancer: A Systematic Review of Current Clinical Evidence. <i>ESMO Open</i> 2016; 1(6): e000093.	Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla skojarzenia abemacyklibu z NSAI.
5	Tanguy M. L, Cabel L., et al. Cdk4/6 Inhibitors and Overall Survival: Power of First-Line Trials in Metastatic Breast cancer. <i>NPJ Breast cancer.</i> 2018; 4:14.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (przeszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie spośród wymienionych w kryteriach) ani raport HTA.
6	Vidula N, Rugo H. S. 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 (przeszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie spośród wymienionych w kryteriach) ani raport HTA.
7	Xu H, Yu S. 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 (przeszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie spośród wymienionych w kryteriach) ani raport HTA.
8	Zhou Z, Tang D. H., et al. Systematic Literature Review of the Impact of Endocrine Monotherapy and in Combination	Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	with Targeted Therapy on Quality of Life of Postmenopausal Women with Hr+/Her2- Advanced Breast cancer. <i>Advances in Therapy</i> . 2017; 34(12): 2566-2584.	dla skojarzenia abemacyklibu z NSAi.

11.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji (por. Tab. 27.).

Tab. 27. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	No authors. Correction: MONARCH 1, a Phase II Study of Abemaciclib, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory Hr(+)/Her2(-) Metastatic Breast cancer. <i>Clin Cancer Res</i> 24(21): 5485.	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
2	Anders C, Zielinski C, et al. A Phase 2 Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive Breast cancer. <i>Cancer research</i> . 2016; 76(4).	Niewłaściwa populacja - wcześniejsza terapia hormonalna.
3	Bachelot T, Kabos P, et al. Abemaciclib for the Treatment of Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive Breast cancer. <i>Cancer research</i> . 2018; 78(4).	Brak poszukiwanych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa.
4	Beeram M, Tolaney S. M, et al. A Phase 1b Study of Abemaciclib, an Inhibitor of Cdk4 and Cdk6, in Combination with Endocrine and Her2-Targeted Therapies for Patients with Metastatic Breast cancer. <i>Annals of oncology</i> . 2016. Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016	Brak poszukiwanych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa.
5	Boye M, Houghton K, et al. Estimating the Effects of Patient-Reported Outcome (Pro) Diarrhea and Pain Measures on Pro Fatigue: Data Analysis from a Phase II Study of Abemaciclib Monotherapy, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, in Patients with Hr+/Her2-Breast cancer after Chemotherapy for Metastatic Disease-MONARCH 1. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2017; Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states 35 (15 Supplement 1).	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
6	Cortés J, Rugo H. S, et al. Analysis of Overall Survival by Tumor Response in MONARCH 1, a Phase 2 Study of Abemaciclib, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, in Women with Hr1/Her2-Metastatic Breast cancer (Mbc) after Chemotherapy for Advanced Disease. <i>Annals of Oncology</i> . 2017; 28: v80.	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
7	Dalmaso B, Hatse S., et al. Age-Related Micrnas and Their Biomarker Potential in Chemotherapy-Treated Older Breast cancer Patients. <i>Cancer research</i> . 2017; Conference: 39th annual CTCR-AACR san antonio breast cancer symposium. United states 77(4 Supplement 1)	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
8	Di Leo A, Dickler M, et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib in Patients with Liver Metastases in the MONARCH 1, 2, and 3 Studies. <i>Cancer research</i> . 2018; 78(4).	Niewłaściwy typ publikacji - analiza post-hoc.
9	Dickler M. N, Tolaney S. M, et al. MONARCH 1, a Phase II Study of Abemaciclib, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory Hr(+)/Her2(-) Metastatic Breast cancer. <i>Clin Cancer Res</i> . 2017; 23(17): 5218-5224.	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
10	Dickler M. N, Tolaney S. M, et al. MONARCH1: Results from a Phase I Study of Abemaciclib, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, as Monotherapy, in Patients with Hr+/Her2- Breast cancer, after Chemotherapy for Advanced Disease. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2016; 34	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
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. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> (2016). 78(2): 281-288.	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
12	Goetz M. P, Beeram M, et al. Abemaciclib, an Inhibitor of Cdk4 and Cdk6, Combined with Endocrine and Her2- Targeted Therapies for Women with Metastatic Breast cancer. <i>Cancer research</i> . 2016; 76(4).	Brak wyników.
13	Houghton K, Boye M. E, 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. <i>Value in Health</i> . 2017; 20(9): A413.	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
14	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. <i>European Journal of Cancer</i> . 2015; 51: S59.	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
15	https://clinicaltrials.gov/show/nct02102490 .	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
16	https://clinicaltrials.gov/show/nct02441946 .	Niewłaściwa populacja - rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania.
17	https://clinicaltrials.gov/show/nct02763566 .	Brak wyników.
18	https://clinicaltrials.gov/show/nct03280563 .	Brak poszukiwanych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa.
19	O'Shaughnessy J, Chigutsa E, et al. Abemaciclib Exposure-Response Relationship in Patients with Metastatic Breast cancer in MONARCH 1. <i>Cancer research</i> . 2017; 77(4).	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
20	Patnaik A, Rosen L. S, 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. <i>Journal of clinical oncology</i> 2014; 32(15).	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
21	Patnaik A, Rosen L. S, et al. Clinical Activity of Ly2835219,	Niewłaściwa populacja -

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	a Novel Cell Cycle Inhibitor Selective for Cdk4 and Cdk6, in Patients with Metastatic Breast cancer. Cancer research 2014; 74(19).	wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
22	Rajagopal P. S, Lee A, et al. Attitudes Towards Tissue Donation for Rapid Autopsy among Community and Academic Oncologists. Cancer research. 2017; Conference: 39th annual CTRC-AACR san antonio breast cancer symposium. United states 77(4 Supplement 1)	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
23	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; Conference: 39th annual CTRC-AACR san antonio breast cancer symposium. United states 77(4 Supplement 1)	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
24	Rugo H. S, Tolaney S. M, et al. MONARCH 1: Final Overall Survival Analysis of a Phase 2 Study of Abemaciclib, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, as Monotherapy, in Patients with Hr+/Her2-Breast cancer, after Chemotherapy for Advanced Disease. Cancer research. 2017; 77(13).	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
25	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 poszukiwanych punktów końcowych.
26	Shapiro G, Rosen L. S., 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).	Niewłaściwa populacja - brak informacji o receptorze HR i HER2.
27	Tolaney S, Lam A. Q, 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; Conference: 39th annual CTRC-AACR san antonio breast cancer symposium. United states 77(4 Supplement 1)	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
28	Tolaney S. M, Beeram M., et al. A Phase Ib Study of Abemaciclib with Therapies for Metastatic Breast cancer. Journal of clinical oncology. 2015; 33(15).	Brak poszukiwanych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa.
29	Tolaney S. M, Lin N. U., 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). Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states 35(15 Supplement 1)	Brak poszukiwanych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa.

11.3 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla palbocyklibu (por. Tab. 28.) oraz rybocyklibu (por. Tab. 29.).

Tab. 28. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla palbocyklibu.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Burki TK. Palbociclib improves survival in advanced breast cancer. <i>The Lancet Oncology</i> 2017, 18(1), e1.	Niewłaściwy typ publikacji – artykuł poglądowy.
2	Stearns V, Brufsky AM, Verma S, Cotter MJ, Lu DR, Dequen F, & Joy AA. Expanded-access study of palbociclib in combination with letrozole for treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. <i>Clinical breast cancer</i> 2018, 18(6), e1239-e1245.	Niewłaściwy komparator – badanie jednoramienne.
3	Tamura K, Mukai H, Naito Y, Yonemori K, Kodaira M, Tanabe Y, & Hashigaki S. Phase I study of palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in Japanese patients. <i>Cancer science</i> 2016, 107(6), 755-763.	Niewłaściwy typ badania – badanie obserwacyjne.

Tab. 29. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla rybocyklibu.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, & Janni W. CORRIGENDUM. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. <i>Annals of Oncology</i> 2018, 29(7), mdz215.	Niewłaściwy typ publikacji - korekta redaktorska.
2	Im, S. A., Lu, Y. S., Bardia, A., Harbeck, N., Colleoni, M., Franke, F., ... & Villanueva-Vazquez, R. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. <i>The New England journal of medicine</i> 2019, 381(4):307-316.	Niewłaściwy komparator - pacjenci mogli otrzymywać tamoksyfen.
3	van Ommen-Nijhof A, Konings IR, van Zeijl CJJ, Uyl-de Groot CA, van der Noort V, Jager A, & Sonke GS S electing the optimal position of CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive advanced breast cancer-the SONIA study: study protocol for a randomized controlled trial. <i>BMC cancer</i> 2018, 18(1), 1146.	Niewłaściwa interwencja – inhibitory CDK 4/6.
4	Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, & Campos-Gomez S. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2018, 19(7), 904-915.	Niewłaściwy komparator - pacjenci mogli otrzymywać tamoksyfen.

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

12 Aneks 5 Jakość dowodów naukowych i kategorii 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.	23
Rys. 2. Schemat hormonoterapii u kobiet przed menopauzą z przerzutowym, hormonozależnym rakiem piersi zgodnie z wytycznymi ASCO 2016.	24
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – badania wtórne (diagram QUOROM).	28
Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – badania pierwotne (diagram QUOROM).	32
Rys. 5. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla palpocyklibu – badania pierwotne (diagram PRISMA)	35
Rys. 6. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla rybocyklibu – badania pierwotne (diagram PRISMA)	36
Rys. 7. Przeżycie wolne od progresji dla porównania PAL + NSAİ vs NSAİ. Miara efektu: iloraz ryzyka.	39

Spis tabel

Tab. 1. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z rakiem piersi.	14
Tab. 2. Rekomendacje refundacyjne dla abemacyklibu (Verzenio®), stan na 08.10.2019 r.	25
Tab. 3. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	29
Tab. 4. Przeżycie wolne od progresji.	38
Tab. 5. Przeżycie wolne od progresji – porównanie pośrednie.	39
Tab. 6. Przeżycie całkowite.	40
Tab. 7. Biegunka.	42
Tab. 8. Biegunka – porównanie pośrednie.	43
Tab. 9. Neutropenia.	44
Tab. 10. Neutropenia – porównanie pośrednie.	45
Tab. 11. Dowolne zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia.	46
Tab. 12. Dowolne zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia – porównanie pośrednie.	47
Tab. 13. Koszt leczenia abemacyklibem.	51
Tab. 14. Koszt leczenia palbocyklibem i rybocyklibem.	51
Tab. 15. Analiza kosztów inkrementalnych z palbocyklibem.	52
Tab. 16. Analiza kosztów inkrementalnych z rybocyklibem.	52
Tab. 17. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 11.10.2019 r.	53
Tab. 18. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 11.10.2019 r.	53
Tab. 19. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 11.10.2019 r.	54
Tab. 20. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla palbocyklibu – data ostatniego przeszukiwania: 10.10.2019 r.	55
Tab. 21. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla rybocyklibu – data ostatniego przeszukiwania: 10.10.2019 r.	56
Tab. 22. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.	59
Tab. 23. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania. ...	60
Tab. 24. Zestawienie badań pierwotnych dla palbocyklibu włączonych do opracowania. ..	61
Tab. 25. Zestawienie badań pierwotnych dla rybocyklibu włączonych do opracowania. ...	62
Tab. 26. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.	64
Tab. 27. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.	65
Tab. 28. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla palbocyklibu.	68

Tab. 29. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla rybocyklisu. 68

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 niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Analiza kliniczna. 2019
- AOTMiT 2016** | Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf ostatni dostęp: 05.04.2019.
- 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 an aromatase inhibitor 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. AWMSG. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3801>, 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 Kisqali** | Charakterystyka Produktu Leczniczego Kisqali®; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 17.10.2019.
- CHPL Verzenios** | Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios®; http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180927142205/anx_142205_pl.pdf; ostatni dostęp: 05.04.2019.
- CHPL Verzenios** | Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios®; 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 einem Aromatasehemmer), <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/410/>, ostatni dostęp: 21.20.2019 r.
- 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.
GLOBOCAN ONLINE	GLOBOCAN 2012 Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012, http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx , ostatni dostęp: 05.04.2019
Goetz 2019	Goetz M. P, Johnston S., Martin M., Tokunaga E., Park I. H., Huober J., Forrester T. Abstract P6-16-01: Health-related quality of life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an aromatase inhibitor as initial therapy in women with HR+, HER2- advanced breast cancer. <i>Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium</i> ; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX, Philadelphia (PA): AACR; <i>Cancer Res</i> 2019; 79(4 Suppl):Abstract nr P6-16-01.2019
Guo 2019	Guo Q., Lin X., Ye L., Xu R., Dai Y., Zhang Y., & Chen Q. Comparative Efficacy of CDK4/6 Inhibitors Plus Aromatase Inhibitors Versus Fulvestrant for the First-Line Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. <i>Targeted oncology</i> 2019; 14(2), 139-148.
HAS 2019	VERZENIOS (abemaciclib), inhibiteur de protéine kinase (CDK 4/6). https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892921/fr/verzenios#ancreDocAss , ostatni dostęp: 21.10.2019 r.
Jassem 2013	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Rak piersi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. <i>Via Medica</i> , Gdańsk 2013.
Johnston 2019	Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S. A., Awada A., Forrester T., Toi, M. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. <i>NPJ Breast Cancer</i> 2019; 5(1), 5.
NCCN 2019	NCCN guidelines version 3.2019. National Comprehensive Cancer Network 2019
NICE 2019	Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. <i>Technology appraisal guidance</i> . 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ta563/chapter/1-Recommendations ostatni dostęp: 21.10.2019
NICE 2019 a	Managing advanced breast cancer. <i>NICE Pathway</i> 2019
Obw. MZ 2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2018 r. w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi.
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®). <i>Scottish Medicines Consortium</i> . https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abemaciclib-verzenios-full-submission-smc2135/ , ostatni dostęp: 21.20.2019 r.

