

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 2.0



**RYBOCYKLIB W SKOJARZENIU Z FULWESTRANTEM LUB
INHIBITOREM AROMATAZY W TERAPII HER2-UJEMNEGO,
HORMONOWRAŻLIWEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA PIERSI**

████████████████████
██████████
████████████████
██████████████

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 4 lipca 2019 roku

We wrześniu 2019 roku analiza została zaktualizowana i dostosowana ze względu na wprowadzenie do refundacji rybocyklubu i palbocyklubu, bezpośredniego komparatora dla rybocyklubu w populacji pacjentek z rakiem piersi.

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa, Polska

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	8
STRESZCZENIE	11
1. WSTĘP.....	16
1.1. Cel analizy klinicznej.....	16
1.2. Definicja problemu decyzyjnego (PICOS).....	16
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	19
2.1. Plan i schemat analizy klinicznej.....	19
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	19
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	23
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	23
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	24
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	25
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	25
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	26
2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	26
2.6. Analiza wyników	26
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	28
3.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	28
3.1.1. Przeszukanie dla RBC + IA i RBC + FLV.....	28
3.1.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z TMX	31
3.1.3. Przeszukanie dla porównania pośredniego z PALB + IA i PALB + FLV.....	34
3.2. Charakterystyki badań dla ocenianej interwencji.....	36
3.2.1. Badanie dla porównania RBC + FLV vs FLV (MONALEESA-3).....	36
3.2.2. Badanie dla porównania RBC + IA vs IA (MONALEESA-7).....	39
3.3. Analiza homogeniczności do porównania z TMX	42
3.4. Analiza homogeniczności do porównania z PALB + FLV.....	47
3.5. Analiza homogeniczności do porównania z PALB + IA	52
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	57
4.1. Rybocyklib + FLV vs FLV (MONALEESA-3).....	57
4.1.1. Przeżycie wolne od progresji	57
4.1.2. Przeżycie całkowite.....	63

4.1.3.	Odpowiedź na leczenie	68
4.1.4.	Zmniejszenie objętości guza	71
4.1.5.	Zaprzestanie terapii.....	71
4.1.6.	Jakość życia.....	72
4.1.7.	Zdarzenia niepożądane.....	75
4.2.	RBC + FLV vs PALB + FLV (MONALEESA-3 vs PALOMA-3)	80
4.2.1.	Przeżycie wolne od progresji	80
4.2.2.	Przeżycie całkowite.....	82
4.2.3.	Odpowiedź na leczenie	82
4.2.4.	Zaprzestanie terapii.....	85
4.2.5.	Zdarzenia niepożądane.....	85
4.2.6.	Jakość życia.....	91
4.3.	RBC + IA vs IA (MONALEESA-7).....	92
4.3.1.	Przeżycie wolne od progresji	92
4.3.2.	Przeżycie całkowite.....	97
4.3.3.	Odpowiedź na leczenie.....	102
4.3.4.	Zmniejszenie objętości guza	105
4.3.5.	Zaprzestanie terapii.....	105
4.3.6.	Jakość życia.....	107
4.3.7.	Zdarzenia niepożądane.....	110
4.4.	Rybocyklik + IA vs TMX (MONALEESA-7 vs PO25/Bonneterre 2001).....	114
4.4.1.	Przeżycie wolne od progresji	115
4.4.2.	Przeżycie całkowite.....	115
4.4.3.	Odpowiedź na leczenie.....	116
4.4.4.	Zaprzestanie terapii.....	118
4.4.5.	Zdarzenia niepożądane.....	118
4.4.6.	Jakość życia.....	121
4.4.7.	Analiza w podgrupach.....	121
4.6.	Rybocyklik + IA vs PALB + IA (MONALEESA-7 vs PALOMA-2).....	124
4.6.1.	Przeżycie wolne od progresji	124
4.6.2.	Przeżycie całkowite.....	125
4.6.3.	Odpowiedź na leczenie.....	125
4.6.4.	Zaprzestanie terapii.....	127
4.6.5.	Zdarzenia niepożądane.....	127
4.6.6.	Jakość życia.....	133

5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	134
6. OPRACOWANIA WTÓRNE	139
7. WNIOSKI	145
8. OGRANICZENIA.....	149
9. Dyskusja	150
10. OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	154
11. BIBLIOGRAFIA	155
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	162
ANEKS A. PRZESZUKANIE BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ	173
A.1. Strategie wyszukiwania badań.....	173
A.1.1. Przeszukanie dla RBC + IA i RBC + FLV.....	173
A.1.2. Przeszukanie dla porównanie pośredniego z TMX	174
A.1.3. Przeszukanie dla PALB + IA i PALB + FLV.....	183
A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków	184
A.2.1. Przeszukanie dla RBC	184
A.2.2. Przeszukanie dla TMX	185
A.2.3. Przeszukanie dla PALB.....	185
A.3. Badania wykluczone z analizy	187
A.3.1. Przeszukanie dla RBC + IA i RBC + FLV	187
A.3.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z TMX	198
A.3.3. Przeszukanie dla PALB + IA i PALB + FLV.....	202
ANEKS B. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH RCT (NARZĘDZIE COCHRANE)	206
ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	211
C.1. Przeszukanie dla RBC + IA i RBC + FLV	211
C.1.1. Charakterystyka badania MONALEESA-3	211
C.1.2. Charakterystyka badania MONALEESA-7	215
C.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z TMX.....	220
C.2.1. Charakterystyka badania PO25	220
C.2.2. Charakterystyka badania Bonneterre 2001	224
C.2.3. Charakterystyka badania Milla-Santos 2003.....	228
C.3. Przeszukanie dla PALB + IA i PALB + FLV	232

C.3.1.	Charakterystyka badania PALOMA-2	232
C.3.2.	Charakterystyka badania PALOMA-3	235
C.3.3.	Charakterystyka badania PALOMA-1	239
C.4.	Ocena wiarygodności.....	242
C.4.1.	Przeszukanie dla RBC	242
C.4.2.	Przeszukanie dla porównania pośredniego z TMX	243
C.4.3.	Przeszukanie dla PALB + IA i PALB + FLV.....	244
ANEKS D.	POZOSTAŁE WYNIKI BADAŃ.....	246
D.1.	Wyniki badania dla RBC + FLV vs FLV MONALEESA-3	246
D.1.1.	Ekspozycja na leczenie.....	246
D.1.2.	Kolejne terapie	247
D.2.	Wyniki badania dla RBC + HTH vs HTH MONALEESA-7	247
D.2.1.	Progresja choroby.....	247
D.2.2.	Kolejne terapie	250
D.2.3.	Odpowiedź na leczenie	250
D.2.4.	Ekspozycja na leczenie.....	251
D.2.1.	Zdarzenia niepożądane.....	252
ANEKS E.	SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADAŃ	262
E.1.	Wyniki badań dla TMX vs LTR/ANS PO25, Bonneterre 2001	262
E.1.1.	Progresja choroby.....	262
E.1.2.	Przeżycie całkowite.....	263
E.1.3.	Odpowiedź na leczenie	264
E.1.4.	Ekspozycja na leczenie.....	266
E.1.5.	Zaprzestanie terapii.....	267
E.1.6.	Zdarzenia niepożądane.....	267
E.1.7.	Jakość życia.....	273
E.1.8.	Analiza w podgrupach (badanie PO25, Bonneterre 2001).....	273
E.1.9.	Wyniki metaanaliz	277
E.2.	Wyniki badania dla PALB + FLV vs FLV PALOMA-3	281
E.2.1.	Progresja choroby.....	281
E.2.2.	Przeżycie całkowite.....	281
E.2.3.	Odpowiedź na leczenie	282
E.2.4.	Zaprzestanie terapii.....	283
E.2.5.	Zdarzenia niepożądane.....	284
E.2.6.	Jakość życia.....	296
E.3.	Wyniki badania dla PALB + IA vs IA PALOMA-2.....	297

E.3.1.	Progresja choroby.....	297
E.3.2.	Przeżycie całkowite.....	297
E.3.3.	Odpowiedź na leczenie.....	298
E.3.4.	Zaprzestanie terapii.....	299
E.3.5.	Zdarzenia niepożądane.....	299
E.3.6.	Jakość życia.....	308
E.4.	Wyniki badania dla PALB + IA vs IA PALOMA-1.....	309
E.4.1.	Progresja choroby.....	309
E.4.2.	Przeżycie całkowite.....	309
E.4.3.	Odpowiedź na leczenie.....	310
E.4.4.	Zaprzestanie terapii.....	311
E.4.5.	Zdarzenia niepożądane.....	311
E.4.6.	Jakość życia.....	313
E.5.	Wyniki badania dla TMX vs IA Milla-Santos 2003.....	313
E.5.1.	Przeżycie wolne od progresji.....	313
E.5.2.	Przeżycie całkowite.....	313
E.5.3.	Odpowiedź na leczenie.....	314
E.5.4.	Zaprzestanie terapii.....	314
E.5.5.	Zdarzenia niepożądane.....	314
E.5.6.	Jakość życia.....	315
ANEKS F.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	316
F.1.	EMA (ADRREPORTS).....	316
F.2.	VigiBase.....	316

Indeks skrótów

AKL	Analiza kliniczna
ANS	Anastrozol
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
CBR	Korzyść kliniczna (<i>Clinical benefit rate</i>)
CDK	Kinazy zależne od cyklin (<i>Cyclin-dependent kinases</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>Duration of response</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EWE	Ewerolimus
EORTC	Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka (<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
ER+/-	Obecność/brak receptorów estrogenowych
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FLV	Fulwestrant
GOS	Goserelina (<i>Goserelin</i>)
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i>)
HER2-	Brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2

HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HR+	Obecność receptorów hormonalnych (<i>Hormone receptor positive</i>)
HTH	Hormonoterapia (<i>Hormonotherapy</i>)
IA	Inhibitory aromatazy
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
LTR	Letrozol
MA	Metaanaliza
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
mTOR	Ssacze białko docelowe dla rapamycyny (<i>Mammalian target of rapamycin kinase</i>)
n	Liczba pacjentek, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
nd	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentek, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Nierandomizowane badanie kliniczne (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
P	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
PALB	Palbocyklib

PD	Progresja choroby (<i>Progressive disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-free survival</i>)
PLC	Placebo
PR+/-	Obecność/brak receptorów progesteronowych
RBC	Rybocyklib
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi oceny na leczenie antynowotworowe (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SD	Stabilna choroba (<i>Stable disease</i>)
ST	Terapia standardowa (<i>Standard therapy</i>)
TMX	Tamoksyfen (<i>Tamoxifen</i>)
TTF	Czas, po którym można stwierdzić niepowodzenie leczenia (<i>Time to treatment failure</i>)
TTP	Czas do progresji choroby (<i>Time to progression</i>)
TTR	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (<i>Time to response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Kisqali® (rybocyklib, RBC) stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV, ang. *fulvestrant*) lub z inhibitorem aromatazy (IA) w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*), hormonowrażliwym, uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.

■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami lub badań umożliwiających ich porównanie pośrednie. W ramach porównania bezpośredniego wyznaczono parametry względne (ryzyko względne, RR) oraz bezwzględne (RD/NNT/NNH), natomiast porównanie pośrednie przeprowadzono przez wspólną grupę referencyjną metodą Büchera.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 6 badań z randomizacją, w tym:

- 1 badanie RCT dla porównania RBC + FLV vs FLV w populacji pacjentek po menopauzie (MONALEESA-3),
- 1 badanie RCT dla porównania RBC + HTH (IA/TMX) vs HTH (IA/TMX) w populacji pacjentek w okresie przed- i okołomenopauzalnym (MONALEESA-7; gdzie obecna była stratyfikacja odnośnie do zastosowanego rodzaju HTH i 74% pacjentek stosowało IA a 26% stosowało TMX),
- 2 badania RCT dla porównania IA (LTR/TMX) vs TMX (PO25: porównanie LTR vs TMX, Bonneterre 2001: porównanie ANS vs TMX) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego dla RBC + IA vs TMX przez wspólną grupę referencyjną IA,
- 2 badania RCT dla porównania PALB + IA vs IA oraz PALB + FLV vs FLV (PALOMA2, PALOMA3) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego dla RBC + IA vs PALB + IA oraz RBC + FLV vs PALB + FLV.

■ Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie RBC + FLV vs FLV

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

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby niezależnie od linii leczenia zarówno w ocenie badacza (HR = 0,587 [0,488; 0,705]), jak i również w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,492 [0,345; 0,703]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w terapii I linii (HR = 0,546 [0,415; 0,718]), w terapii II linii (HR = 0,539 [0,333; 0,873]) oraz w terapii wczesnego nawrotu (HR = 0,591 [0,422; 0,830]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,724 [0,568; 0,924]),

- ogólnej odpowiedzi na leczenie zarówno w ocenie badacza (RR = 1,51 [1,15; 1,98]; NNT = 10 [6; 24]), jak i również w ocenie niezależnej komisji (RR = 1,78 [1,06; 2,98]; NNT = 9 [5; 42]).

Porównanie pośrednie RBC + FLV vs PALB + FLV

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią RBC + FLV oraz PALB + FLV w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza (HR = 1,18 [0,89; 1,58]) jak i w ocenie niezależnej komisji (HR = 1,33 [0,74; 2,40]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,89 [0,64; 1,26]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (RR = 0,66 [0,37; 1,18]); porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniu dla porównania PALB + FLV vs FLV nie raportowano takich wyników.

Porównanie bezpośrednie RBC + IA vs IA

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

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza (HR = 0,57 [0,44; 0,74]), jak i również w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,401 [0,251; 0,640]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,70 [0,50; 0,98]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (RR = 1,34 [1,05; 1,72]; NNT = 11 [6; 61]); porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniu dla porównania RBC + IA vs IA nie raportowano takich wyników.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs TMX

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

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 i niezależnie od zastosowanego IA (HR = 0,41 [0,30; 0,55]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentek z HR+ rakiem piersi niezależnie od zastosowanego IA (HR = 0,43 [0,32; 0,57]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 (HR = 0,68 [0,47; 0,99]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 i niezależnie od zastosowanego IA (HR = 1,69 [1,12; 2,54]); porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniach dla porównania RBC + IA vs IA oraz IA vs TMX nie raportowano takich wyników,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza w populacji pacjentek z HR+ rakiem piersi (RR = 2,03 [1,40; 2,95]); porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniach dla porównania RBC + IA vs IA oraz IA vs TMX nie raportowano takich wyników.



Porównanie pośrednie RBC + IA vs PALB + IA

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią RBC + IA oraz PALB + IA w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza (HR = 1,01 [0,73; 1,40] jak i w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,66 [0,39; 1,11]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,78 [0,47; 1,28]), przy czym wyniki dla grupy PALB + IA pochodziły z badania PALOMA-1,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (RR = 1,13 [0,81; 1,56]); porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniach dla porównania RBC + IA vs IA oraz PALB + IA vs IA nie raportowano takich wyników.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie RBC + FLV vs FLV

Dodanie RBC do terapii FLV istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym 3. oraz 4. stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym 3. stopnia oraz tych przypisanych do schematu leczenia/podejrzewanych o związek z leczeniem. W grupie RBC + FLV niższy był natomiast odsetek pacjentek zaprzestających terapii niezależnie od przyczyny oraz z powodu progresji choroby, natomiast wyższe było ryzyko zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Porównanie pośrednie RBC + FLV vs PALB + FLV

W ramieniu RBC + FLV istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych 3. stopnia. Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii bez względu na przyczynę oraz z powodu zdarzeń niepożądanych.

Porównanie bezpośrednie RBC + IA vs IA

W ramieniu RBC + IA wyższe niż w ramieniu IA było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz 3.-4. stopnia. Odsetek pacjentek zaprzestających leczenia z powodu progresji choroby był istotnie statystycznie niższy w grupie RBC + IA w porównaniu z grupą kontrolną.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs TMX

W ramieniu RBC + IA wyższe niż w ramieniu TMX było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Odsetek pacjentek zaprzestających terapii bez względu na przyczynę był istotnie statystycznie niższy w grupie RBC + IA niż w wśród pacjentek otrzymujących TMX.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs PALB + IA

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią RBC + IA oraz PALB + IA odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów ogółem, a także zaprzestania terapii bez względu na przyczynę oraz z powodu zdarzeń niepożądanych.

■ Wyniki analizy jakości życia

Porównanie bezpośrednie RBC + FLV vs FLV

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie do jakości życia.

Porównanie pośrednie RBC + FLV vs PALB + FLV

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie do jakości życia, jednak porównanie to ze względu na dostępność danych było możliwe w oparciu o kilka pojedynczych punktów końcowych.

Porównanie bezpośrednie RBC + IA vs IA

Wykazano istotną statystycznie przewagę terapii RBC + IA nad IA w odniesieniu do wydłużenia czasu do pogorszenia jakości życia. Mediana czasu do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej była dłuższa w grupie RBC + IA w porównaniu z ramieniem IA.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs TMX

Porównanie obu terapii nie było możliwe ze względu na fakt, że w badaniach dla porównania IA vs TMX nie oceniano jakości życia pacjentek.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs PALB + IA

Porównanie obu terapii nie było możliwe, pomimo przeprowadzonej zarówno w badaniu dla porównania RBC + IA vs IA, jak i w badaniu dla porównania PALB + IA vs IA oceny jakości życia pacjentek, ze względu na brak wspólnych punktów końcowych.

■ Wnioski końcowe

RBC + FLV

Rybocyklib w skojarzeniu z FLV wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w terapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-. W ramach bezpośredniego porównania wykazano, że dodanie RBC do terapii FLV prowadzi do zwiększenia odsetka pacjentek uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz przyczynia się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby oraz **przeżycia całkowitego**. W ramach porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią RBC + FLV oraz PALB + FLV odnośnie do przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie wśród pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-.

RBC + IA

Rybocyklib wykazuje także wysoką aktywność przeciwnowotworową w skojarzeniu z IA pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-. W ramach bezpośredniego porównania wykazano, że dodanie RBC do terapii IA przyczynia się do zwiększenia odsetka pacjentek uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz **przeżycie całkowite**. W ramach porównania pośredniego wykazano, że terapia RBC + IA względem terapii TMX znacząco wydłuża przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite oraz zwiększa szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wśród pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa RBC.

Także w ramach porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią RBC + IA oraz PALB + IA odnośnie do przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie wśród pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Kisqali® (RBC, rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestranem (FLV, ang. *fulvestrant*) lub z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*), hormonowrażliwym (HR+), uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.

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

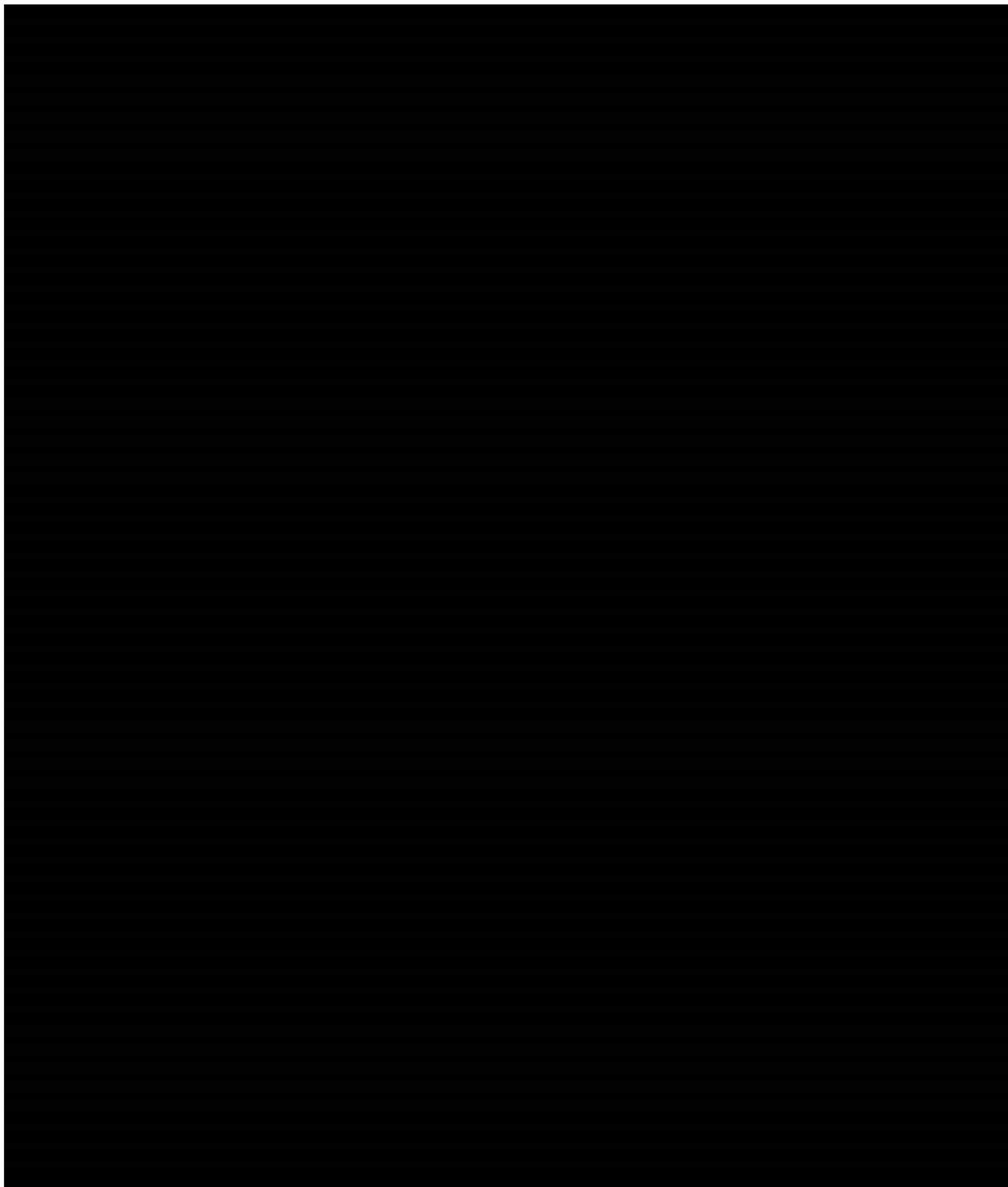
1.2. Definicja problemu decyzyjnego (PICOS)

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań; Rysunek 1, Rysunek 2). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej.

Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Rysunek 1.

Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy – terapia RBC + FLV



Rysunek 2.

Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy – terapia RBC + IA



2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Plan i schemat analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 1, Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4).

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono trzy osobne przeszukania, pierwsze dla ocenianej interwencji (RBC + FLV Tabela 1, RBC + IA Tabela 2), drugie dla celów przeprowadzenia porównania pośredniego RBC + IA z TMX (Tabela 3) a trzecie dla celów przeprowadzenia porównania pośredniego RBC + IA z PALB + IA oraz RBC + FLV z PALB + FLV (Tabela 4).

W badaniu dla porównania RBC + IA vs IA, stosowanymi IA były LTR oraz ANS, w związku z czym dla celów przeprowadzenia porównania pośredniego RBC + IA vs TMX przeprowadzono dwa przeszukania dla schematu LTR vs TMX oraz ANS vs TMX.

Przeszukanie dla celów przeprowadzenia porównania pośredniego RBC + IA z PALB + IA oraz RBC + FLV z PALB + FLV obejmowało identyfikację badań randomizowanych dla PALB + IA vs IA oraz PALB + FLV vs FLV w oparciu o przeszukania przeprowadzone już wcześniej w ramach procesu oceny leku Ibrance opublikowanego na stronie BIP AOTMiT, które zostały następnie zaktualizowane w ramach prac nad niniejszą analizą kliniczną [4, 5].

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

Kryteria	Populacja	Interwencja	Komparatory	Punkty końcowe	Metodyka/badania	Inne
Kryteria włączenia	[redacted]	• RBC + FLV	<ul style="list-style-type: none"> • badania RCT: <ul style="list-style-type: none"> - monoterapia FLV - PALB + FLV • badania obserwacyjne, przeglądy systematyczne: brak ograniczeń do komparatora 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • toksyczność terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne • badania obserwacyjne • przeglądy systematyczne dla interwencji 	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne do badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni • wczesne stadium choroby 	• terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa		X	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi 	X

Tabela 2.
Zakres analizy klinicznej (PICOS) – przeszukanie dla RBC + IA^a

Kryteria	Populacja ^a	Interwencja	Komparator	Punkty końcowe	Metodyka/badania	Inne
Kryteria włączenia	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • RBC + IA +/- agonista LHRH 	<ul style="list-style-type: none"> • badania RCT: <ul style="list-style-type: none"> -IA/TMX +/- agonista LHRH - PALB + IA +/- agonista LHRH • badania obserwacyjne, przeglądy systematyczne: brak ograniczeń do komparatora 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • toksyczność terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne • badania obserwacyjne • przeglądy systematyczne dla interwencji 	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne do badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni • wczesne stadium choroby 	<ul style="list-style-type: none"> • terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa 		X	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi 	X

a) Zgodnie z PICOS, do analizy nie włączano badań dla populacji pacjentek, u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku.

Tabela 3.
Zakres analizy klinicznej (PICOS) – przeszukanie do porównania pośredniego RBC + IA z TMX

Kryteria	Populacja	Interwencja	Komparator	Punkty końcowe	Metodyka/badania	Inne
Kryteria włączenia	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • TMX +/- agonista LHRH 	<ul style="list-style-type: none"> • IA +/- agonista LHRH • LTR +/- agonista LHRH • ANS +/- agonista LHRH 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • toksyczność terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne 	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne do badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni • wczesne stadium choroby 	<ul style="list-style-type: none"> • terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa 		X	X	X

Tabela 4.
Zakres analizy klinicznej (PICOS) – przeszukanie do porównania pośredniego RBC + IA z PALB + IA oraz RBC + FLV z PALB + FLV

Kryteria	Populacja	Interwencja	Komparator	Punkty końcowe	Metodyka/badania	Inne
Kryteria włączenia	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • PALB + FLV 	<ul style="list-style-type: none"> • FLV 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • toksyczność terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne 	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne do badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni • wczesne stadium choroby 	<ul style="list-style-type: none"> • PALB + IA +/- agonista LHRH 	<ul style="list-style-type: none"> • IA +/- agonista LHRH 		X	X

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W etapie wyszukiwania doniesień naukowych dla RBC + IA i RBC + FLV oraz do porównania pośredniego z TMX (badania dla porównań IA (LTR/ANS) vs TMX) przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem w zależności od przeszukania słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, a także słów kluczowych odpowiadających komparatorom oraz metodyce badań klinicznych, które następnie połączono operatorami logicznymi. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

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

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

Przeszukanie dla porównania pośredniego z PALB miało charakter aktualizacji przeszukań przeprowadzonych w ramach procesu oceny leku Ibrance i opublikowanych przez AOTMiT [4, 5]. Przeszukanie na potrzeby niniejszej analizy klinicznej zostało zawężone wyłącznie do selekcji badań RCT dla PALB + IA oraz PALB + FLV. W pierwszej kolejności wyselekcjonowano badania i publikacje dla PALB + IA oraz PALB + FLV włączone do AKL Ibrance [4, 5]. Następnie przeprowadzono przeszukanie aktualizacyjne baz danych w oparciu o zawężoną¹ strategię (ukierunkowaną na odnalezienie badań RCT dla PALB) przeprowadziła jedna osoba ■■■■■■■■■■. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka ■■■■■■■■■■

¹ AKL dla leku IBRANCE obejmowały przeprowadzenie porównań sieciowych, w związku z czym strategie wyszukiwania były szerokie i obejmowały więcej leków w porównaniu z terapiami stanowiącymi przedmiot niniejszej AKL.

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

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

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

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

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

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/home.nov>, <http://www.apotex.com/ca/en/rnd/studies.asp>, <https://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/ST/Submission/Search>),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną (American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)), Polska Unia Onkologii (PUO),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA, NICE).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla RBC + IA i RBC + FLV przeprowadzono 5 listopada 2018 roku (aktualizacja 1.: 13 lutego 2019 roku, aktualizacja 2.: 2 kwietnia 2019 roku, aktualizacja 3: 11 września 2019 roku).

Przeszukanie dla porównania pośredniego z TMX przeprowadzono 10 kwietnia 2019 roku (aktualizacja: 25 września 2019 roku).

Natomiast przeszukanie dla porównania pośredniego z PALB + IA oraz PALB + FLV przeprowadzono 13 września 2019 roku i miało ono charakter aktualizacji przeszukań opublikowanych w ramach procesu oceny leku Ibrance przez AOTMiT [4, 5].

Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

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

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

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

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Aneks B).

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

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

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka [REDACTED]. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDACTED].

2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

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

2.6. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka [REDACTED]. Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDACTED].

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

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

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

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

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

Przeprowadzono także porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera [6]:

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

- Interwencję ocenianą (RBC + FLV) i komparator (PALB + FLV) porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (FLV), wyznaczając ryzyko względne (RR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości RR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI] dla porównania odpowiedniej pary leków (RBC + FLV vs PALB + FLV).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2013,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

3.1.1. Przeszukanie dla RBC + IA i RBC + FLV

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1493 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1198 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 114 pozycji bibliograficznych.

Ostatecznie kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 2 badania RCT opisane w 34 publikacjach, w tym badanie MONALEESA-3 porównujące RBC + FLV z PLC + FLV (18 publikacji) oraz badanie MONALEESA-7 porównujące RBC + IA/TMX z PLC + IA/TMX (20 publikacji – część publikacji powtarza się dla obu badań). [REDACTED]

[REDACTED]

Do analizy klinicznej włączono także 10 przeglądów systematycznych dla RBC (Deng 2018, Messina 2018, Hecht 2018, Lee 2018, Rascon 2018, Zhang 2018, Petrelli 2019, Patterson-Lomba 2019, Toss 2019, Giuliano 2019, Rysunek 3, Tabela 5).

W toku przeprowadzania przeszukania systematycznego zidentyfikowano także badanie RCT MONALEESA-2, które także spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy. Jednakże ze względu na fakt, że badanie to obejmuje w 100% pacjentki, które aktualnie mają już zapewnioną refundację RBC + IA w Polsce, to ostatecznie MONALEESA-2 nie została włączona do analizy klinicznej.

W ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej dla RBC + IA oraz RBC + FLV. W związku z powyższym odstąpiono od poszukiwania badań efektywności rzeczywistej dla komparatorów.

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla RBC)

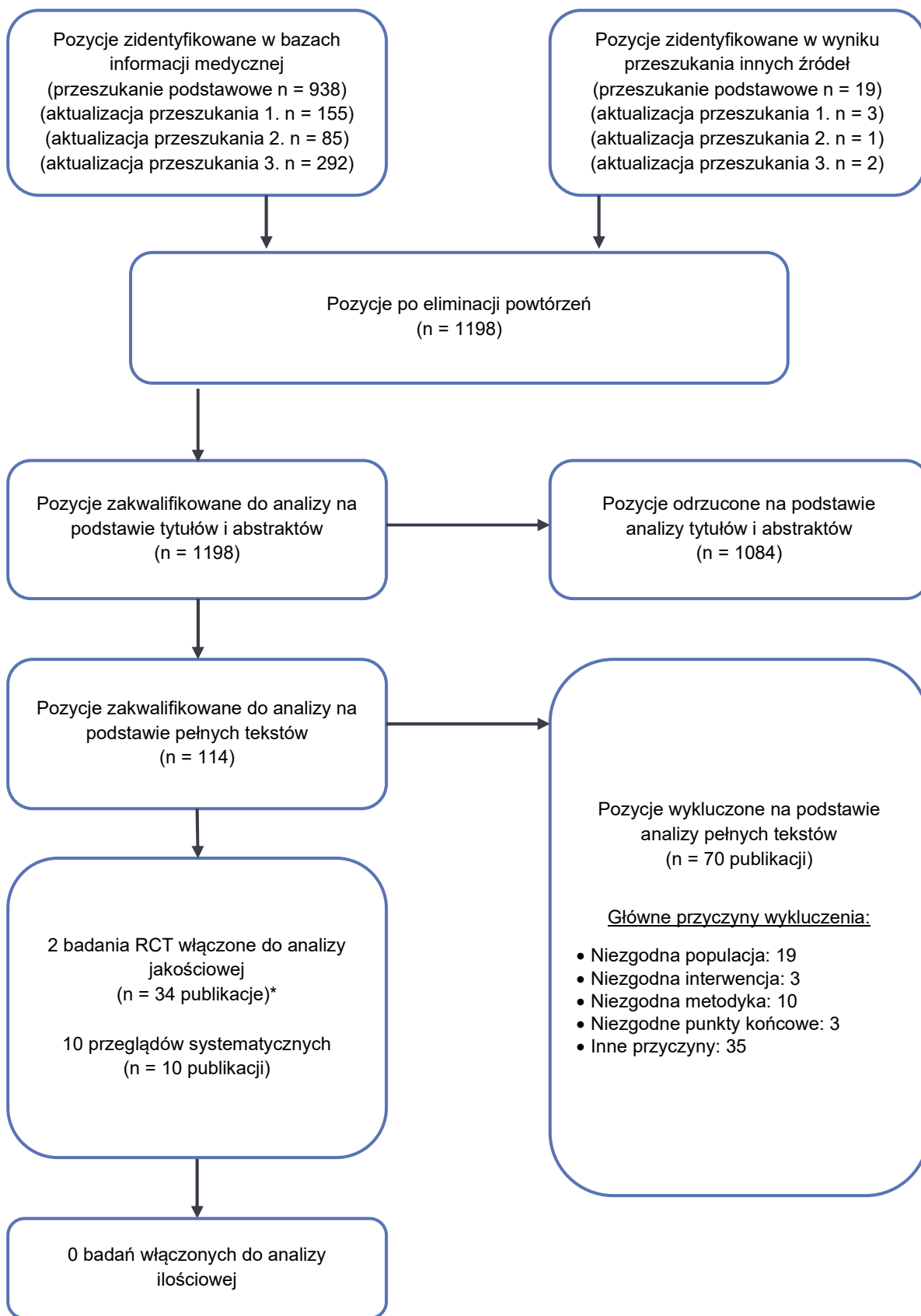


Tabela 5.
Publikacje dla RBC włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie MONALEESA-3 (RCT) dla porównania RBC + FLV vs PLC + FLV			
1.	Slamon 2018a*	Publikacja pełnotekstowa*	[7]
2.	Slamon 2018b	Abstrakt konferencyjny	[8]
3.	Slamon 2018c	Prezentacja konferencyjna	
4.	Neven 2018	Abstrakt konferencyjny	[9]
5.	Fasching 2018a	Abstrakt konferencyjny	[10]
6.	Fasching 2018b	Prezentacja konferencyjna	
7.	Jerusalem 2018	Abstrakt konferencyjny	[11]
8.	Beck 2019	Abstrakt konferencyjny	[12]
9.	Slamon 2019	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[13]
10.	NCT02422615	Raport z clinicaltrials.gov	[14]
11.	2015-000617-43	Raport z rejestru badań EMA	[15]
12.		Raport z rejestru badań WHO	[16]
13.	Charakterystyka produktu leczniczego Kisqali opublikowana przez FDA		[17]
14.	Raport do badania MONALEESA-3 opublikowany na stronie producenta leku		[18]
15.	Raport EMA oceniający lek Kisqali		[19]
16.	Raport FDA oceniający lek Kisqali		[20]
17.	Raport NICE oceniający lek Kisqali		[21]
Badanie MONALEESA-7 (RCT) dla porównania RBC + HTH vs PLC + HTH**			
19.	Tripathy 2018a*	Publikacja pełnotekstowa*	[23]
20.	Tripathy 2018b	Abstrakt konferencyjny	[24]
21.	Harbeck 2018a	Abstrakt konferencyjny	[25]
22.	Harbeck 2018b	Abstrakt konferencyjny	[26]
23.	Harbeck 2018c	Prezentacja konferencyjna	
24.	Hurvitz 2018a	Abstrakt konferencyjny	[27]
25.	Hurvitz 2018b	Poster konferencyjny	
26.	Bardia 2018	Abstrakt konferencyjny	[28]
27.	Beck 2019	Abstrakt konferencyjny	[12]
28.	Hurvitz 2019	Abstrakt oraz prezentacja konferencyjna	[29]
29.	Im 2019	Publikacja pełnotekstowa	[30]
30.	Lu 2019	Abstrakt konferencyjny	[31]
31.	NCT02278120	Raport z clinicaltrials.gov	[32]
32.	2014-001931-36	Raport z rejestru badań EMA	[33]
33.		Raport z rejestru badań WHO	[34]
34.	Charakterystyka produktu leczniczego Kisqali opublikowana przez FDA		[17]
35.	Raport do badania MONALEESA-3 opublikowany na stronie producenta leku		[35]
36.	Raport EMA oceniający lek Kisqali		[19]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
37.	Raport FDA oceniający lek Kisqali		[20]
Przeglądy systematyczne			
40.	Deng 2018	Publikacja pełnotekstowa	[37]
41.	Hecht 2018	Publikacja pełnotekstowa	[38]
42.	Messina 2018	Publikacja pełnotekstowa	[39]
43.	Lee 2018	Publikacja pełnotekstowa	[40]
44.	Rascon 2018	Publikacja pełnotekstowa	[41]
45.	Zhang 2018	Publikacja pełnotekstowa	[42]
46.	Petrelli 2019	Publikacja pełnotekstowa	[43]
47.	Giuliano 2019	Publikacja pełnotekstowa	[44]
48.	Patterson-Lomba 2019	Publikacja pełnotekstowa	[45]
49.	Toss 2019	Publikacja pełnotekstowa	[46]

* Publikacja główna.

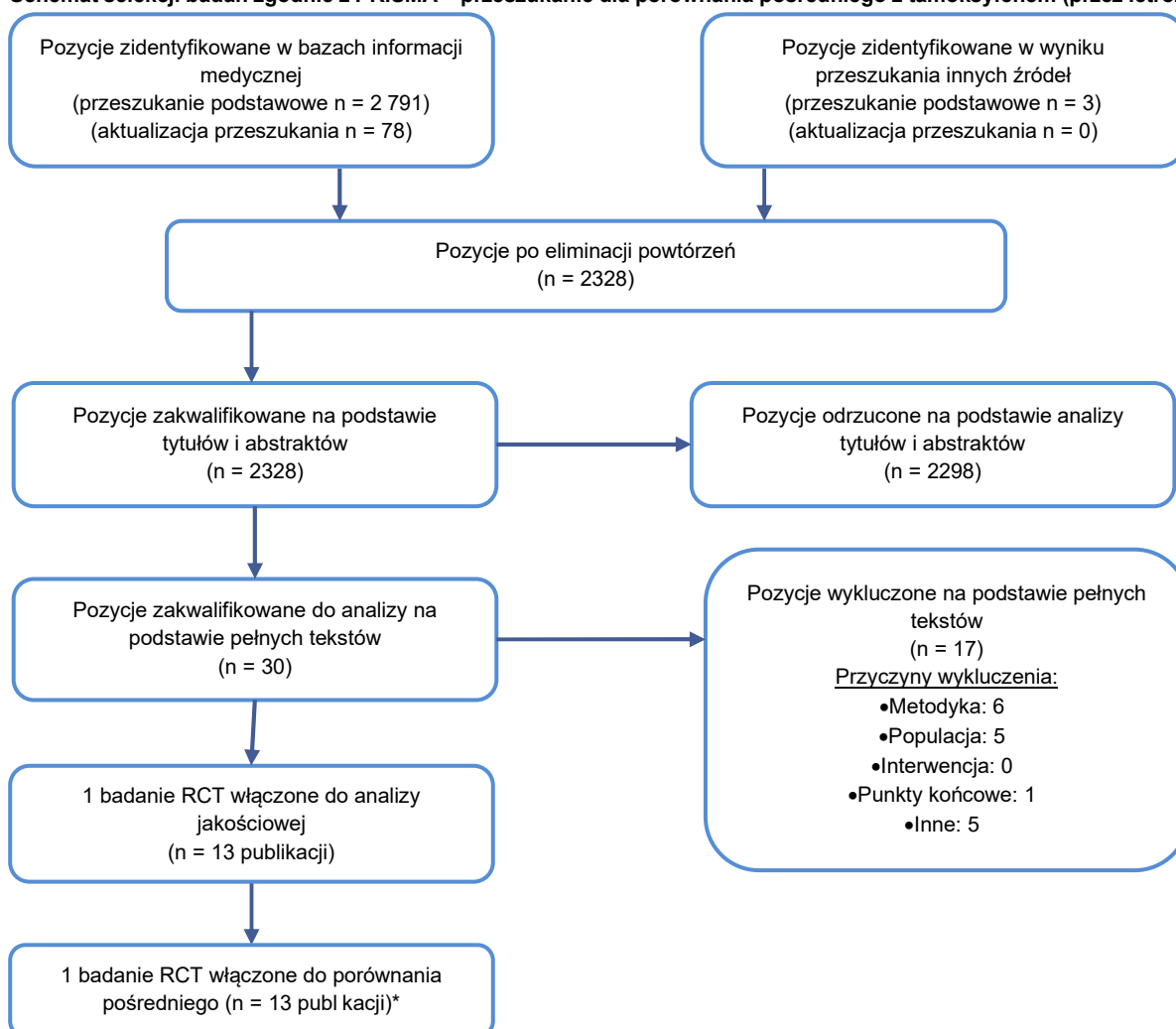
** W badaniu MONALEESA-7, w ramach hormonoterapii pacjentki otrzymywały IA (74%) lub TMX (26%). Interwencję ocenianą w niniejszej analizie, w populacji pacjentek przed menopauzą stanowiło jednak wyłącznie skojarzenie RBC + IA.

3.1.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z TMX

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej dla porównania TMX z LTR odnaleziono łącznie 2 872 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2 328 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów 30 pozycji bibliograficznych. Wobec braku badań ukierunkowanych na populację z brakiem nadekspresji HER2 kwalifikowano badania dla populacji mieszanej lub nieokreślonej (HER2-/HER2+/HER2 nieznany). Ostatecznie do analizy klinicznej zakwalifikowano 1 badanie RCT dla TMX vs LTR (PO25) opisane w 13 publikacjach (Rysunek 4; Tabela 6). Ze względu na dostępne analizy warstwowe odpowiadające populacji docelowej analiz (HER2-) badanie zostało włączone do analizy klinicznej.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej dla porównania TMX z ANS odnaleziono łącznie 3 132 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2 505 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów 24 pozycje bibliograficzne. Podobnie jak w przypadku przeszukania dla porównania TMX vs LTR, do analizy włączano badania dla populacji z nieokreślonym lub mieszanym statusem HER2 (HER2-/HER2+/HER2 nieznany). Do analizy klinicznej zakwalifikowano 2 badania RCT TMX vs ANS (Bonnetterre 2001 oraz Milla-Santos 2003) opisane w 15 publikacjach. Po przeprowadzeniu analizy homogeniczności do porównania pośredniego z dostosowaniem włączono tylko badanie Bonnetterre 2001, które stanowi analizę łączną 2 badań RCT: North American oraz TARGET (11 publikacji, Rysunek 5, Tabela 7).

Rysunek 4.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukiwanie dla porównania pośredniego z tamoksyfenem (przez letrozol)



* Prócz niego do porównania pośredniego włączono badania z przeszukania dla interwencji RBC + IA (MONALEESA-7, opisano w rozdziale powyżej).

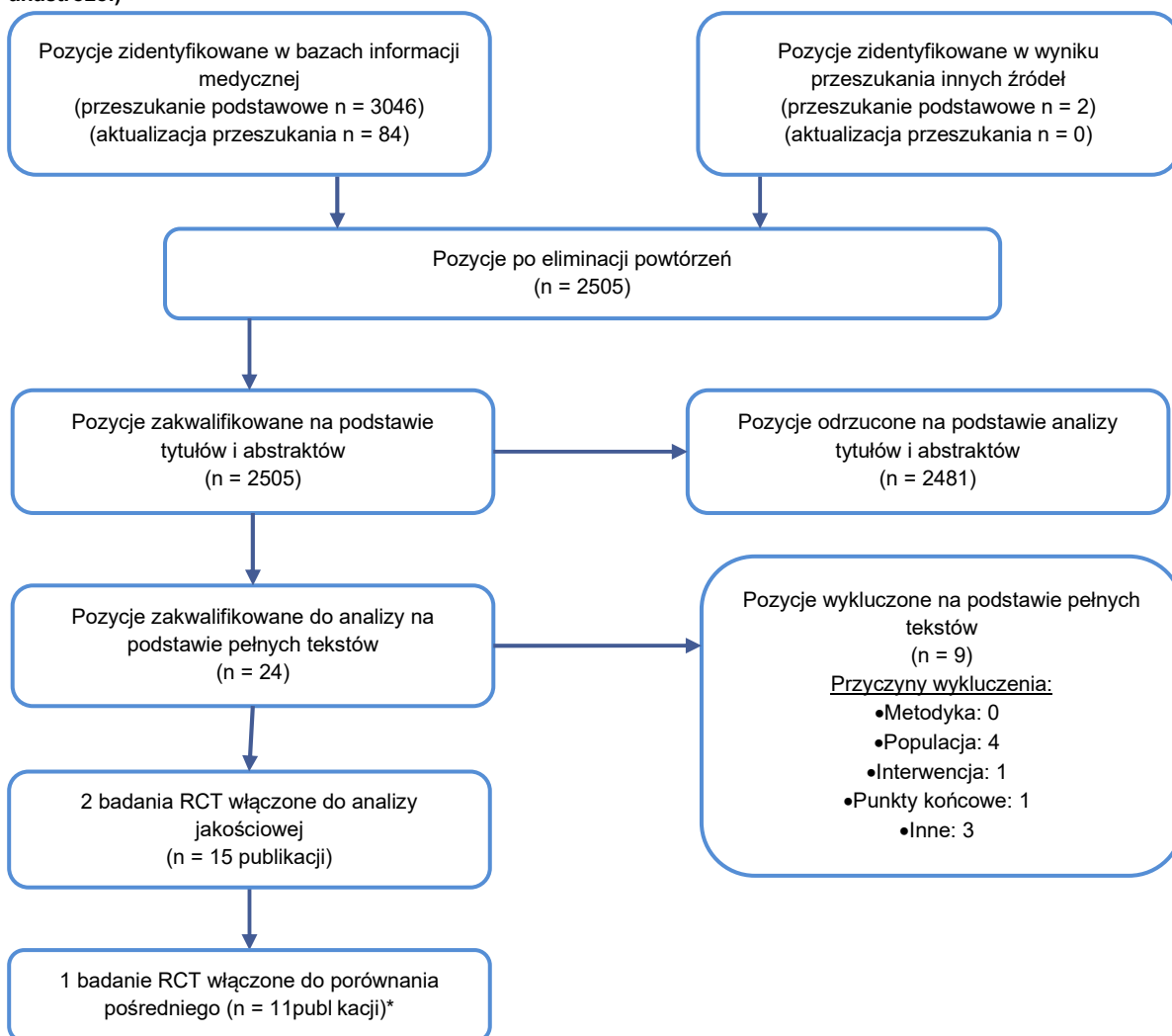
Tabela 6.
Badania dla tamoksyfenu porównanego z letrozolem włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie RCT: PO25; LTR vs TMX			
1.	Smith 2000	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[47]
2.	Mouridsen 2001a*	Publikacja pełnotekstowa	[48]
3.	Mouridsen 2001b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[49]
4.	Mouridsen 2003a*	Publikacja pełnotekstowa	[50]
5.	Mouridsen 2004a	Publikacja pełnotekstowa	[51]
6.	Mouridsen 2004b	Publikacja pełnotekstowa	[52]
7.	Mouridsen 2007	Publikacja pełnotekstowa	[53]
8.	Irish 2005	Publikacja pełnotekstowa	[54]
9.	Henriksen 2009	Publikacja pełnotekstowa	[55]
10.	Lipton 2003	Publikacja pełnotekstowa	[56]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
11.	Riemsma 2010	Publikacja pełnotekstowa	[57]
12.	Charakterystyka produktu leczniczego Femara opublikowana przez FDA		[58]
13.	Raport FDA oceniający lek Femara		[59]

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

Rysunek 5.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla porównania pośredniego z tamoksyfenem (przez anastrozol)



* Prócz niego do porównania pośredniego włączono badania z przeszukania dla interwencji RBC + IA (MONALEESA-7, opisano w rozdziale powyżej). Do porównania pośredniego włączono 1 spośród 2 badań RCT włączonych do analizy jakościowej (Bonneterre 2001). Badanie Milla-Santos 2003 zostało wykluczone z dalszej analizy ze względu na zidentyfikowanie wysokiej heterogeniczności w porównaniu z badaniami Bonneterre 2001 oraz MONALEESA-7.

Tabela 7.
Badania dla tamoksyfenu porównanego z anastrozolem włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie RCT: Bonneterre 2001; ANS vs TMX^a			
1.	Bonneterre 1999	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[60]
2.	Bonneterre 2000	Publikacja pełnotekstowa	[61]
3.	Bonneterre 2001*	Publikacja pełnotekstowa	[62]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
4.	Nabholtz 1999	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[63]
5.	Nabholtz 2000	Publikacja pełnotekstowa	[64]
6.	Nabholtz 2003a	Publikacja pełnotekstowa	[65]
7.	Nabholtz 2003b	Publikacja pełnotekstowa	[66]
8.	Robertson 2000a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[67]
9.	Robertson 2000b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[68]
10.	Charakterystyka produktu leczniczego Arimidex opublikowana przez FDA		[69]
11.	Raport FDA oceniający lek Arimidex		[70]
Badanie RCT: Milla-Santos 2003; ANS vs TMX^b			
12.	Milla-Santos 2000	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[71]
13.	Milla-Santos 2001	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[72]
14.	Milla-Santos 2002	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[73]
15.	Milla-Santos 2003*	Publikacja pełnotekstowa	[74]

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

a) Badanie Bonnetterre 2001 stanowi analizę łączną 2 badań RCT: North American oraz TARGET.

b) Badanie Milla-Santos 2003 zostało wykluczone z dalszej analizy ze względu na zidentyfikowanie wysokiej heterogeniczności w porównaniu z badaniami Bonnetterre 2001 oraz MONALEESA-7.

3.1.3. Przeszukanie dla porównania pośredniego z PALB + IA i PALB + FLV

Niniejsze przeszukanie stanowiło aktualizację przeszukań opublikowanych w ramach oceny leku Ibrance na stronach AOTMiT i zostało zawężone wyłącznie do poszukiwania badań RCT dla PALB + IA vs IA oraz PALB + FLV vs FLV [4, 5].

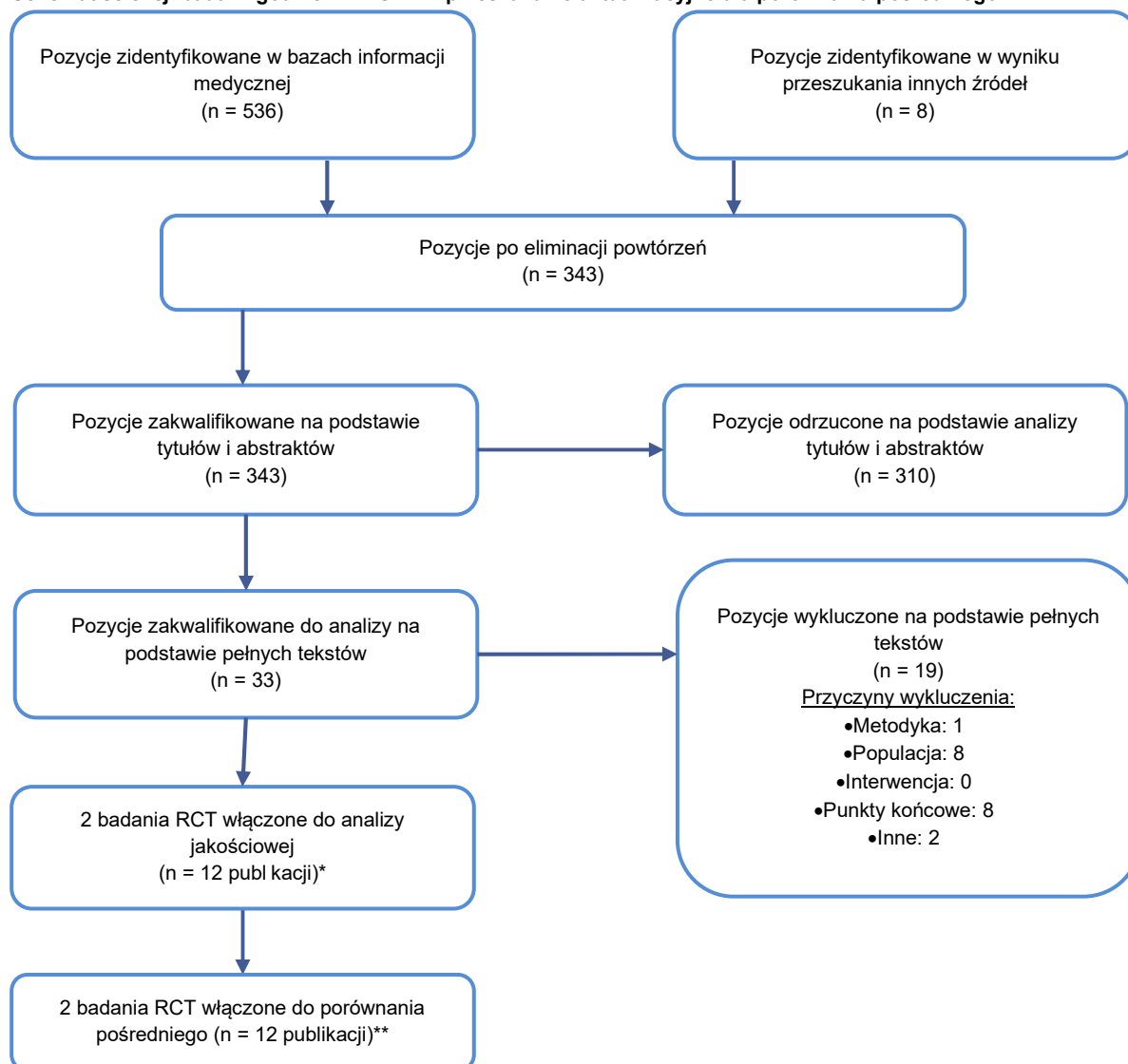
Na podstawie przeszukań baz informacji medycznej przeprowadzonych w ramach analiz klinicznych dla leku Ibrance do niniejszej analizy włączono 2 badania RCT opisane w 7 publikacjach, w tym badanie PALOMA-3 porównujące PALB + FLV z PLC + FLV (4 publikacje) oraz badanie PALOMA-2 porównujące PALB + IA z PLC + IA (3 publikacje, Tabela 8). Szczegółowe informacje dotyczące tych przeszukań wraz ze strategią, wynikami oraz schematami PRISMA dostępne są na stronach BIP AOTMiT [4, 5].

W wyniku własnego przeszukania aktualizacyjnego baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 544 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 343 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 33 pozycje bibliograficzne. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 12 publikacji, w tym 6 publikacji dla badania PALOMA-3 oraz 8 publikacji dla badania PALOMA-2 (Rysunek 6, Tabela 8).

W toku przeprowadzania przeszukania systematycznego, zarówno w ramach analizy klinicznej dla leku Ibrance, jak i przeszukania aktualizacyjnego, zidentyfikowano także badanie RCT II fazy PALOMA-1, które także spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy. Jednakże ze względu na fakt, że badanie

to nie było zaślepione², a ponadto cechuje się niską wiarygodnością, co zostało także wskazane w AWA Ibrance 2017 [75], ostatecznie nie zostało włączone do analizy klinicznej, zostało natomiast ujęte w Aneksie niniejszego dokumentu. Podkreślić też trzeba, że badanie PALOMA-1 stanowi aktualnie jedyne dostępne źródło wyników oceny przeżycia całkowitego wśród pacjentek leczonych PALB + IA.

Rysunek 6.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne dla porównania pośredniego z PALB



* Z AK wykluczono badanie PALOMA-1 (n = 2 publikacje).

** Prócz niego do porównania pośredniego włączono badania z przeszukania dla interwencji RBC + IA/FLV (MONALEESA-7/3, opisano w rozdziale powyżej).

² Wszystkie pozostałe RCT włączone do analizy klinicznej są badaniami z podwójnym zaślepieniem.

Tabela 8.
Badania dla PALB + IA/FLV włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie RCT: PALOMA-3 dla PALB + FLV vs FLV			
1.	Turner 2015*	Publikacja pełnotekstowa	[76]
2.	Cristofanilli 2016*	Publikacja pełnotekstowa	[77]
3.	Harbeck 2016*	Publikacja pełnotekstowa	[78]
4.	Verma 2016*	Publikacja pełnotekstowa	[79]
5.	Turner 2018**	Publikacja pełnotekstowa	[80]
6.	Lo bl 2016**	Abstrakt konferencyjny	[81]
7.	NCT01942135**	Raport z clinicaltrials.gov	[82]
8.	Raport do badania PALOMA-3 opublikowany na stronie producenta leku**		[83]
9.	Raport EMA oceniający lek Ibrance**		[84]
10.	Raport TGA oceniający lek Ibrance**		[85]
Badanie RCT: PALOMA-2 dla PALB + IA vs IA			
1.	Finn 2016*	Publikacja pełnotekstowa	[86]
2.	Rugo 2016*	Abstrakt konferencyjny	[87]
3.	Ruiz 2016*	Abstrakt konferencyjny	[88]
4.	Rugo 2018**	Publikacja pełnotekstowa	[89]
5.	Rugo 2019**	Publikacja pełnotekstowa	[90]
6.	Harbeck 2018**	Abstrakt konferencyjny	[91]
7.	NCT01740427**	Raport z clinicaltrials.gov	[92]
8.	Raport EMA oceniający lek Ibrance**		[84]
9.	Raport FDA oceniający lek Ibrance**		[93]
10.	Raport NICE oceniający lek Ibrance**		[94]
11.	Raport TGA oceniający lek Ibrance**		[85]

* Publikacje włączone do niniejszej analizy klinicznej na podstawie przeszukania w ramach analiz klinicznych dla leku Ibrance [4, 5].

** Publikacje włączone do niniejszej analizy klinicznej na podstawie przeszukania aktualizacyjnego.

3.2. Charakterystyki badań dla ocenianej interwencji

3.2.1. Badanie dla porównania RBC + FLV vs FLV (MONALEESA-3)

Celem badania MONALEESA-3 była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii RBC + FLV w porównaniu z FLV w leczeniu pacjentek po menopauzie, z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, charakteryzującym się hormonowrażliwością (HR+) oraz brakiem ekspresji HER2 (HER2-).

W zależności od stosowania wcześniejszej terapii pacjentki otrzymywały leczenie w ramach I oraz II linii leczenia (Rysunek 8).

Pacjentki były włączane do leczenia w ramach I linii, jeżeli spełniały dodatkowe kryteria włączenia:

- nowozdiagnozowany (*de novo*) zaawansowany miejscowo lub przerzutowy rak piersi,
- nawrót >12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej hormonoterapii przy braku leczenia z powodu zaawansowanej miejscowo lub przerzutowo choroby.

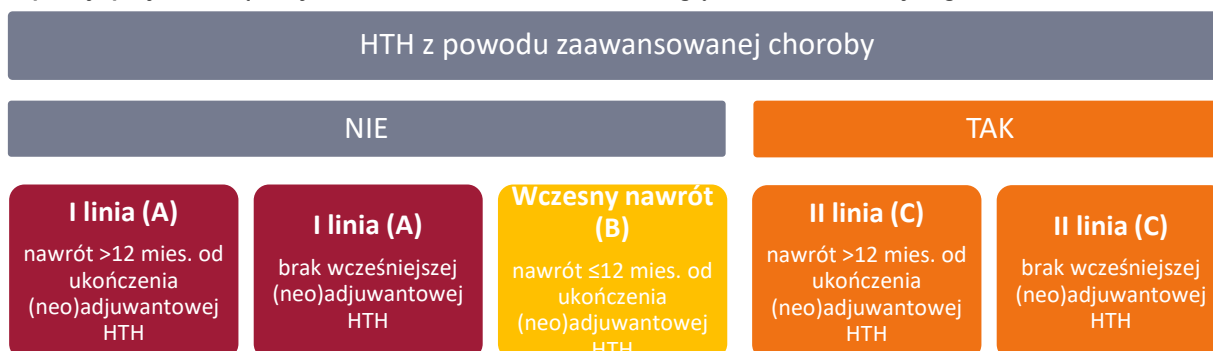
Pacjentki były włączane do leczenia w ramach II linii, jeżeli spełniały dodatkowe kryteria włączenia:

- nawrót ≤12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej hormonoterapii przy braku leczenia z powodu zaawansowanej miejscowo lub przerzutowo choroby (wczesny nawrót),
- nawrót >12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej hormonoterapii z kolejną progresją po 1 linii hormonoterapii (antagonistami estrogenu lub IA) z powodu zaawansowanej choroby,
- zaawansowany miejscowo lub przerzutowo rak piersi w momencie diagnozy, którego progresja wystąpiła po 1 linii hormonoterapii z powodu zaawansowanej choroby przy braku wcześniejszej terapii (neo)adjuwantowej z powodu wczesnej choroby.

W badaniu MONALEESA-3 wyniki raportowano dla populacji ogółem oraz z podziałem na 3 główne populacje pacjentek: w I linii leczenia, z wczesnym nawrotem oraz w II linii leczenia. W wyodrębnianiu grup uwzględniano stosowanie wcześniejszej HTH z powodu zaawansowanej choroby i/lub (neo)adjuwantowej HTH oraz czas do nawrotu choroby (Rysunek 7).

Rysunek 7.

Populacje pacjentek włączonych do badania MONALEESA-3 z uwzględnieniem wcześniejszego leczenia



Badanie stanowiło wieloośrodkową, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną w układzie grup równoległych, w ramach którego przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na:

1. obecność przerzutów do wątroby lub do płuc (obecne vs brak),
2. uprzednie otrzymanie hormonoterapii (brak terapii z powodu zaawansowanej choroby vs otrzymanie ≤1 linii hormonoterapii zaawansowanej choroby).

Do badania włączono 726 pacjentek, w tym 484 zostało przypisanych do grupy badanej, natomiast 242 włączono do grupy kontrolnej. W badaniu stosowano 28-dniowe cykle leczenia. Pacjentki w grupie badanej przyjmowały doustnie RBC w dawce 600 mg/dzień codziennie przez 3 tygodnie (po czym następował 1-tygodniowy okres przerwy) oraz domięśniowo 500 mg FLV w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu, z dodatkową dawką w 15. dniu 1. cyklu. W grupie kontrolnej stosowano PLC (schemat

dawkowania odpowiadający schematowi dawkowania RBC w grupie badanej) oraz FLV w dawce identycznej jak w grupie badanej. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu lub przerwania terapii z innych powodów. *Cross-over* pomiędzy ramionami badania nie był dozwolony.

Populację w badaniu stanowiły wyłącznie kobiety, mimo że mężczyźni nie byli wykluczani w trakcie rekrutacji. Pacjentki biorące udział w badaniu miały od 31 do 89 lat, a mediana wieku wynosiła 63 lata w obu grupach. Wcześniejszą hormonoterapię (neo)adjuwantową przyjmowało 72% pacjentek w grupie badanej oraz 69% pacjentek w grupie kontrolnej, natomiast hormonoterapię z powodu zaawansowanej choroby (maksymalnie 1 linia leczenia) stosowano u 23% pacjentek w grupie badanej oraz 17% w grupie kontrolnej. Podsumowanie statusu terapii pacjentek w obu grupach badania MONALEESA-3 przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Badanie MONALEESA-3 jest w toku, natomiast dostępne są obecnie 2 analizy pośrednie:

- Slamon 2018a dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,4 mies. (*cut-off*: 3 listopada 2017 roku)
- Slamon 2019 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,4 mies. (*cut-off*: 3 czerwca 2019 roku).

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiło przeżycie wolne od progresji, zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu. Dodatkowo PFS oceniany był także przez zaślepioną niezależną komisję, która dokonała analizy 40% losowo wybranych pacjentek. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentek.

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

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niejasne w 3 obszarach: proces randomizacji, ukrycie kodu alokacji, selektywne raportowanie wyników. Jest to spowodowane brakiem informacji o metodzie randomizacji i metodzie chroniącej przed wpływem na alokację pacjentek do grup oraz niedostępnością protokołu do badania. W pozostałych obszarach ryzyko oceniono na niskie

Sponsorem badania była firma Novartis Pharmaceuticals.

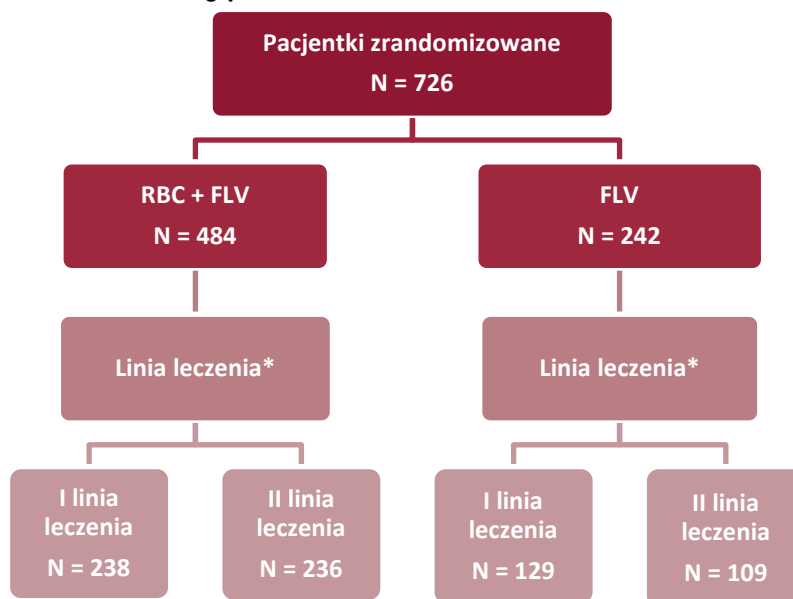
Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania MONALEESA-3 przedstawiono w Aneks C (C.1.1 oraz C.4.1).

Tabela 9.
Podsumowanie statusu terapii pacjentek biorących udział w badaniu MONALEESA-3

Uprzednie leczenie		Aktualna linia leczenia w badaniu	RBC + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	
Brak		I linia	bd	Bd	
CTH	Z powodu zaawansowanej choroby	II linia	1/484 (<1%)*	0/242 (0%)*	
	Neoadjuwantowa	I linia	65/484 (13%)	30/242 (12%)	
	Adjuwantowa	I linia	209/484 (43%)	101/242 (42%)	
Brak		I linia	138/484 (29%)*	74/242 (31%)*	
Z powodu zaawansowanej choroby		II linia	110/484 (23%)	40/242 (17%)	
(Neo)adjuwantowa		nd	346/484 (72%)*	167/242 (69%)*	
HTH	Progresja po HTH (neo)adjuwantowej	≤12 mies.	II linia	138/484 (29%)*	72/242 (30%)*
		>12 mies.	I linia	98/484 (20%)*	55/242 (23%)*
	Brak lub progresja po HTH (neo)adjuwantowej >12 mies.		I linia	238/484 (49%)	129/242 (53%)
	Progresja po HTH (neo)adjuwantowej ≤12 mies. lub progresja po 1 linii leczenia z powodu zaawansowanej choroby		II linia	236/484 (49%)	109/242 (45%)

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

Rysunek 8.
Schemat badania MONALEESA-3 z uwzględnieniem linii leczenia



* Nie uwzględniono 14 pacjentek z powodu brakujących danych lub niespełnienia kryteriów.

3.2.2. Badanie dla porównania RBC + IA vs IA (MONALEESA-7)

Celem badania MONALEESA-7 była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii RBC + HTH (TMX/IA) w porównaniu z HTH (TMX/IA) w leczeniu pacjentek w okresie pre- i perimenopauzalnym, z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, charakteryzującym się hormonowrażliwością (HR+) oraz brakiem ekspresji HER2 (HER2-).

Interwencją ocenianą w ramach niniejszej analizy, w populacji pacjentek przed menopauzą było wyłącznie skojarzenie RBC + IA, które otrzymywała większość pacjentek włączonych do badania (74%). Rodzaj przypisanej HTH, tj. IA lub TMX był jednym z czynników względem którego przeprowadzono stratyfikację w badaniu.

W zależności od uprzednio stosowanej terapii pacjentki otrzymywały leczenie w ramach I oraz II linii leczenia. Pacjentki, które wcześniej otrzymały (neo)adjuwantową hormonoterapię i u których progresja choroby nastąpiła ≤ 12 mies. po terapii, były leczone w ramach II linii leczenia. Pacjentki, które wcześniej nie otrzymały (neo)adjuwantowej hormonoterapii lub u których progresja choroby nastąpiła > 12 mies. po terapii otrzymywały leczenie w ramach I linii leczenia. Ponadto do badania włączano pacjentki, które wcześniej przyjęły maksymalnie jedną linię chemioterapii. W przypadku pacjentek, które otrzymały chemioterapię z powodu zaawansowanej choroby, leczenie w badaniu MONALEESA-7 stanowiło II linię leczenia, natomiast dla pacjentek, które wcześniej otrzymały wyłącznie (neo)adjuwantową chemioterapię lub nie stosowały żadnej chemioterapii była to I linia leczenia (Tabela 10).

Każda pacjentka w grupie RBC + IA oraz IA stosowała podskórnie agonistę gonadoliberyny (LHRH) – goserelinę (GOS).

Kryterium wykluczenia z badania stanowiła wcześniejsza hormonoterapia z powodu zaawansowanej choroby (z wyjątkiem przyjmowania TMX/IA \pm GOS ≤ 14 dni lub GOS ≤ 28 dni przed randomizacją).

Badanie stanowiło wielośrodkową, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną w układzie grup równoległych, w ramach którego przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na:

1. obecność przerzutów do wątroby lub do płuc (obecne vs brak),
2. uprzednie otrzymanie chemioterapii z powodu zaawansowanej choroby (tak vs nie),
3. rodzaj przypisanej hormonoterapii (IA vs TMX).

W badaniu uczestniczyło 726 pacjentek, w tym 335 zostało przypisanych do grupy badanej, natomiast 337 włączono do grupy kontrolnej. W badaniu stosowano 28-dniowe cykle leczenia. Pacjentki w grupie badanej przyjmowały doustnie RBC w dawce 600 mg/dzień codziennie przez 3 tygodnie (po czym następował 1-tygodniowy okres przerwy). W grupie kontrolnej stosowano PLC, którego schemat dawkowania odpowiadał schematowi dawkowania RBC w grupie badanej. W obu ramionach badania pacjentki dodatkowo otrzymywały doustnie TMX w dawce 20 mg/dzień lub IA (letrozol w dawce 2,5 mg/dzień lub anastrozol w dawce 1 mg/dzień) stosowane codziennie oraz podskórnie GOS w dawce 3,6 mg/dzień w 1. Dniu każdego cyklu trwającego 28 dni. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu lub przerwania terapii z innych powodów. Nie dopuszczano *cross-over* pomiędzy ramionami badania.

Kobiety stanowiły 100% badanej populacji. Wiek pacjentek biorących udział w badaniu wahał się od 25 do 58 lat, a mediana wieku wynosiła 43 lata w grupie badanej oraz 45 lat w grupie kontrolnej. Wcześniejszą chemioterapię z powodu zaawansowanej choroby (pacjentki aktualnie leczone w ramach II linii leczenia) przyjmowało 14% pacjentek w obu grupach. Odsetek pacjentek, które uprzednio

otrzymały (neo)adjuwantową hormonoterapię i u których progresja nastąpiła ≤ 12 mies. po terapii (pacjentki aktualnie leczone w ramach II linii leczenia) wyniósł 30% w grupie badanej oraz 31% w grupie kontrolnej. Podsumowanie statusu terapii pacjentek w obu grupach badania MONALEESA-7 przedstawiono poniżej (Tabela 10). Interwencję ocenianą w ramach niniejszej analizy, tj. RBC + IA otrzymywała większość pacjentek (74%). Pozostałe pacjentki w ramach hormonoterapii stosowały TMX (26%, Rysunek 9). Decyzja o wyborze stosowanej hormonoterapii (TMX lub IA: letrozol lub anastrozol) zależała od wcześniejszej (neo)adjuwantowej terapii oraz preferencji badacza lub pacjentki.

Badanie MONALEESA-7 jest w toku, aktualnie dostępne są 2 analizy pośrednie:

- Tripathy 2018a dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 19,2 mies. (*cut-off*: 20 sierpnia 2017 roku)
- Im 2019 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 34,6 mies. (*cut-off*: 30 listopada 2018 roku).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od progresji, zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu. W ramach uzupełnienia oceny pierwszorzędowego punktu końcowego, PFS oceniany był także przez zaślepioną niezależną komisję, która dokonała analizy 40% losowo wybranych pacjentek. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi i długość jej trwania, bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentek.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkie zrandomizowane pacjentki (populacja ITT). Bezpieczeństwo oceniano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), biorąc pod uwagę wszystkie pacjentki, które otrzymały co najmniej 1 dawkę schematu leczenia (*study treatment*). Należy zaznaczyć, że wszystkie pacjentki zostały włączone do analizy bezpieczeństwa.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich obszarach.

Sponsorem badania była firma Novartis Pharmaceuticals.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania MONALEESA-7 przedstawiono w Aneks C (C.1.2 oraz C.4.1).

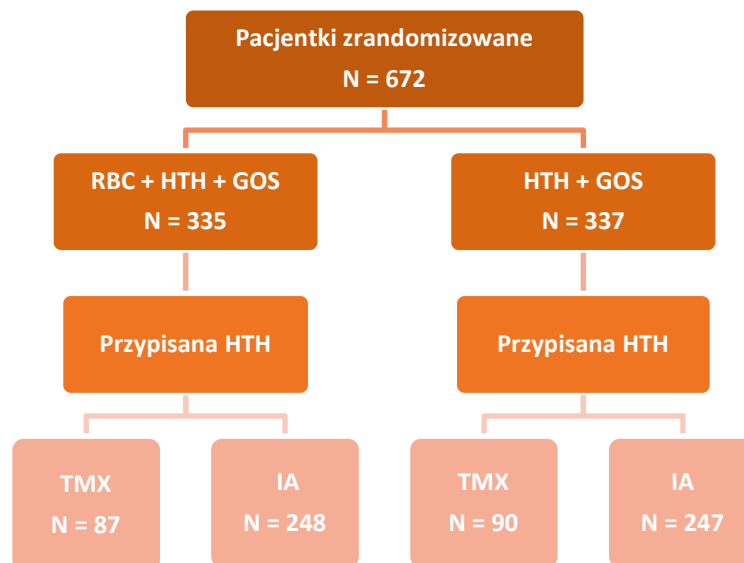
Tabela 10.
Podsumowanie statusu terapii pacjentek biorących udział w badaniu MONALEESA-7

	Uprzednie leczenie	Linia leczenia w badaniu	RBC + HTH, n/N (%)	HTH, n/N (%)
CTH	Brak	I linia	150/335 (45%)	152/337 (45%)
	Z powodu zaawansowanej choroby	II linia	47/335 (14%)	47/337 (14%)
	(Neo)adjuwantowa	I linia	138/335 (41%)	138/337 (41%)
HTH	Brak	I linia	208/335 (62%)	196/337 (58%)
	Z powodu zaawansowanej choroby	II linia	1/335 (<1%)*	3/337 (1%)*

Upřednie leczenie	Linia leczenia w badaniu	RBC + HTH, n/N (%)	HTH, n/N (%)
Neo(adjuwantowa)	nd	127/335 (38%)	141/337 (42%)
Progresja po HTH neo(adjuwantowej)	≤12 mies.	100/335 (30%)	105/337 (31%)
	>12 mies.	25/335 (7%)	35/337 (10%)
	Nieznana	2/335 (1%)	1/337 (<1%)

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

Rysunek 9. Schemat badania MONALEESA-7 z uwzględnieniem przypisanej hormonoterapii



GOS – goserelina; HTH – hormonoterapia, IA – inhibitor aromatazy; RBC – rybocyklib; TMX – tamoksyfen

3.3. Analiza homogeniczności do porównania z TMX

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

- MONALEESA-7 (porównanie RBC + IA vs IA),
- PO25 (porównanie LTR vs TMX),
- Bonneterre 2001 oraz Milla-Santos 2003 (porównanie ANS vs TMX).

Metodyka

Wszystkie badania włączone do analizy klinicznej miały charakter wieloośrodkowych, randomizowanych podwójnie zaślepionych prób klinicznych w układzie grup równoległych. Wyjątek stanowiło badanie Milla-Santos 2003, które było badaniem jednoośrodkowym, w związku z czym charakteryzowało się najmniejszą próbą. W badaniach MONALEESA-7, PO25 oraz Milla-Santos 2003 testowana hipoteza zakładała przewagę ocenianej interwencji nad grupą kontrolną (*superiority*), jedynie w badaniu Bonneterre 2001 założono równoważność interwencji i komparatora (*equivalence*). Mediana okresu

obserwacji była zbliżona w badaniach MONALEESA-7, PO25 oraz Bonneterre 2001, natomiast była krótsza w badaniu Milla-Santos 2003 (Tabela 11).

Tabela 11.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs TMX

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Metodyka		Liczba pacjentek	Cross-over pacjentek	Testowana hipoteza	Analiza wyników	
		RCT	Z				Sk	Bp
RBC + IA vs IA								
MONALEESA-7	• 19,2 mies. • 34,6 mies.	TAK	TAK	335 vs 337 ^a	NIE	<i>Superiority</i>	ITT	mITT
LTR vs TMX								
PO25	• 18 mies. • 32 mies.	TAK	TAK	453 vs 454	TAK	<i>Superiority</i>	mITT	mITT
ANS vs TMX								
Bonneterre 2001	• 18,2 mies. • 43,7 mies.	TAK	TAK	511 vs 510	TAK	<i>Equivalence</i>	ITT	mITT
Milla-Santos 2003	• 13,3 mies.	TAK	TAK	121 vs 117	bd	<i>Superiority</i>	ITT	mITT

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

a) W badaniu MONALEESA-7, w ramach HTH pacjentki otrzymywały IA:ANS/LTR (74%) lub TMX (26%).

Populacja

Główną kwestią różnicującą badania był status menopauzalny pacjentek. Do badania MONALEESA-7 włączano wyłącznie pacjentki w okresie pre- lub okołomenopauzalnym, w przeciwieństwie do badań PO25, Bonneterre 2001 i Milla-Santos 2003, które dotyczyły wyłącznie pacjentek po menopauzie, co wiązało się także z różnicami w medianach wieku pacjentek. Ponadto w badaniach MONALEESA-7 oraz Milla-Santos 2003 kryterium włączenia do badania była obecność HR+ (ER+/PR+), a prawie wszystkie pacjentki (MONALEESA-7: 99%, Milla-Santos 2003: 100%) charakteryzowały się obecnością ER+. W badaniach PO25 oraz Bonneterre 2001 obecność ER+ i/lub PR+ stwierdzono u 60–67% pacjentek (Tabela 12).

Kryterium kwalifikacji do badania MONALEESA-7 stanowił brak nadekspresji HER2 (HER2-) i spełniły go wszystkie pacjentki. Z kolei w badaniu PO25 status HER2 nie był przedmiotem oceny i nie stanowił kryterium włączenia. Jednakże w ramach dodatkowych analiz opartych na próbkach krwi pobranych przez rozpoczęciem terapii dokonano oceny stężenia poziomu HER2/*neu* (publikacja Lipton 2003). Ze względu na dostępność próbek ocena ta była możliwa u 62% spośród 902 pacjentek włączonych do badania (283 pacjentki w ramieniu LTR oraz 279 w ramieniu TMX). Brak nadekspresji HER2 (czyli stężenie HER2/*neu* w normie) występował u 71% pacjentek poddanych ocenie, natomiast u pozostałych chorych stwierdzono podwyższony poziom HER2/*neu*. Brak jest dostępnych danych dotyczących statusu HER2 u pacjentek włączonych do badania Bonneterre 2001 oraz Milla-Santos (Tabela 12).

W badaniu PO25 odnotowano niższy odsetek pacjentek ze stanem sprawności 0 wg skali ECOG oraz wyższy odsetek pacjentek ze stanem sprawności 1 wg skali EGOS w porównaniu z pozostałymi

badaniami dla których dostępne były takie dane (MONALEESA-7, Milla-Santos 2003). Należy jednak zwrócić uwagę, że dane dla stanu sprawności w badaniu PO25 pierwotnie były raportowane w skali Karnofsky'ego i zostały przeliczone przez autorów analizy (zgodnie z <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>). Badanie MONALEESA-7 charakteryzowało się najwyższym odsetkiem pacjentek u których obecne były przerzuty umiejscowione w kościach (wyłącznie w kościach oraz jako jedno z miejsc). Z kolei odsetek pacjentek z przerzutami w kościach jako jednym z miejsc, spośród wszystkich analizowanych badań, był najniższy w badaniach PO25 oraz Milla-Santos 2003. Dla pozostałych analizowanych kryteriów charakterystyki pacjentek nie zidentyfikowano istotnych różnic pomiędzy badaniami lub ich porównanie nie było możliwe ze względu na brak danych (Tabela 12).

Badania różniły się między sobą także odnośnie do wcześniej stosowanego leczenia. W badaniu MONALEESA-7 oraz PO25 dopuszczano wcześniejszą CTH systemową. Do badań MONALEESA-7, PO25 oraz Bonneterre 2001 włączano pacjentki, które uprzednio otrzymywały (neo)adjuwantową CTH lub HTH, natomiast z badania Milla-Santos 2003 wykluczano pacjentki po HTH (Tabela 13).

Tabela 12.

Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs TMX– wiek, status menopauzalny, ER+/PR+, HER2- oraz stan pacjentek

Kryterium		MONALEESA-7 (populacja ogółem)	PO25	Bonneterre 2001	Milla-Santos 2003	
Porównanie		RBC + IA vs IA	LTR vs TMX	ANS vs TMX	ANS vs TMX	
Mediana wieku [lata]		43 vs 45	65 vs 64	67 vs 67	60 vs 61	
Odsetek pacjentek przed menopauzą (%)		100% vs 100% ^a	0% vs 0% ^b	0% vs 0% ^b	0% vs 0% ^b	
ER+/PR+ (%)		100% vs 100%	65% vs 67% ^c	60% vs 60% ^e	100% vs 100% ^f	
HER2- (%)		100% vs 100%	69% vs 72% ^d	bd	bd	
Stan zaawansowania choroby (%)	II	bd	bd	bd	bd	
	III	bd	bd	bd	bd	
	IV	bd	32% vs 32% ^g	bd	bd	
	Nieznany	bd	bd	bd	bd	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	73% vs 76%	56% vs 58% ^h	bd	81% vs 78%	
	1	26% vs 23%	38% vs 33% ^h	bd	12% vs 14%	
	2	0% vs <1%	7% vs 9% ^h	bd	7% vs 9%	
	Nieznany	1% vs 1%	0% vs <1%	bd	0% vs 0%	
Umiejscowienie przerzutów (%)	Kości	Wyłącznie	24% vs 23%	15% vs 16%	20% vs 17%	bd
		Jako jedno z wielu miejsc	75% vs 73%	32% vs 29%	52% vs 50%	38% vs 42%
		Wyłącznie	58% vs 56%	12% vs 13%	bd	bd

Kryterium	MONALEESA-7 (populacja ogółem)		PO25	Bonneterre 2001	Milla-Santos 2003
	Narządy wewnętrzne	Jako jedno z wielu miejsc	43% vs 46%	36% vs 41%	47% vs 45% ⁱ
Liczba miejsc przerzutów (%)	0	<1% vs 0%	bd	bd	bd
	1	33% vs 35%	bd	bd	bd
	2	32% vs 29%	bd	bd	bd
	≥3	35% vs 35%	bd	bd	bd
	Mediana (zakres)	bd		bd	bd

a) Do badania włączano wyłącznie pacjentki w okresie pre- lub perimenopauzalnym.

b) Do badania włączano wyłącznie pacjentki w okresie pomenopauzalnym.

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

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

e) Dane pochodzą z publikacji Nabholz 2000 (North American) i Bonneterre 2000 (TARGET). Dane prezentowane były oddzielnie dla obu badań i zostały skumulowane przez autorów analizy.

f) Do badania włączano wyłącznie pacjentki z ER+.

g) Nowotwór w stadium IV lub wcześniejszym.

h) Przeliczono ze skali Karnofsky'ego zgodnie z <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.

i) Dotyczy wyłącznie przerzutów do płuc.

Tabela 13.

Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs TMX – historia wcześniejszego leczenia

Wcześniejsze leczenie	MONALEESA-7 (populacja ogółem)	PO25	Bonneterre 2001	Milla-Santos 2003
	RBC + IA vs IA	LTR vs TMX	ANS vs TMX	
Leczenie systemowe z powodu zaawansowanej choroby				
CTH	14% vs 14%	9% vs 11%	bd	0% vs 0%
HTH	<1% vs 1%*	0% vs 0%	bd	0% vs 0%
Leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe				
CTH	41% vs 41%	21% vs 23% ^a	19% vs 19% ^a	42% vs 44% ^a
HTH	38% vs 42%	19% vs 18% ^a	10% vs 8% ^a	0% vs 0%
Rodzaj zastosowanej HTH	ANS	bd	bd	0% vs 0%
	EXE	bd	bd	0% vs 0%
	Goserelina	bd	bd	0% vs 0%
	LTR	bd	bd	0% vs 0%
	TMX	bd	bd	0% vs 0%
	Inna	bd	bd	bd

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

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

Dawkowanie

We wszystkich badaniach IA (LTR lub ANS) był stosowany w jednakowej dawce. W badaniach MONALEESA-7, PO25 oraz Bonneterre 2001 również schemat dawkowania TMX był identyczny. Dawkowanie TMX znacząco różniło się w badaniu Milla-Santos 2003, gdzie stosowano 2-krotnie większą dawkę (40 mg/dzień, Tabela 14).

Tabela 14.

Dawki w schematach terapeutycznych zastosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs TMX

Badanie	RBC	IA		TMX
		LTR	ANS	
MONALEESA-7 (populacja ogółem)	600 mg/dzień p.o. stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalna redukcja dawki (w tym przerwanie oraz maksymalnie 2-krotna redukcja), która związana była z występowaniem AE	2,5 mg/dzień p.o. stosowany codziennie, redukcja dawki nie była dopuszczalna	1 mg/dzień p.o. stosowany codziennie, redukcja dawki nie była dopuszczalna	20 mg/dzień p.o. stosowany codziennie, redukcja dawki nie była dopuszczalna
PO25	x	2,5 mg/dzień p.o. podawane do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania leczenia + PLC odpowiadające TMX	x	20 mg/dzień p.o. podawane do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania leczenia + PLC odpowiadające LTR
Bonneterre 2001	x	x	1 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania leczenia + PLC odpowiadające TMX	20 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania leczenia + PLC odpowiadające LTR
Milla-Santos 2003	x	x	1 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	40 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności

Wyniki w grupie referencyjnej

Wyniki skuteczności w grupie referencyjnej IA (LTR, ANS) są spójne w odniesieniu do ogólnej odpowiedzi na leczenie (około 30% pacjentek we wszystkich badaniach). Wyniki przeżycia całkowitego (OS) dostępne dla dłuższych okresów obserwacji są porównywalne w badaniach MONALEESA-7, PO25 oraz Bonneterre 2001. Porównanie z badaniem Milla-Santos 2003 jest utrudnione ze względu na znaczną różnicę w medianie okresu obserwacji (Tabela 15).

Mediana PFS w badaniu MONALEESA-7 była dłuższa niż mediany TTP w badaniach PO25, Bonneterre 2001 oraz Milla-Santos 2003. Przyczyną powyższych różnic mogą być rozbieżności związane z:

- definicjami punktów końcowych (PFS vs TTP),
- medianą okresu obserwacji (18–19 mies. vs 13,3 mies.),
- kryteriami oceny progresji choroby (RECIST vs IUAC),
- charakterystyką pacjentek (status menopauzalny, hormonowrażliwość, brak ekspresji HER2).

Tabela 15.

Ocena homogeniczności wyników skuteczności uzyskanych w grupach referencyjnych (LTR, ANS) w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs TMX

Badanie	Populacja	Mediana okresu obserwacji	Wskaźnik		OS		ORR	
			N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	n/N (%)
MONALEESA-7	Przypisana HTH: IA	19,2 mies.	247	PFS = 13,8 mies. [12,6; 17,4]	247	NR [bd]*	247	72/247 (29%)
		34,6 mies.	247	bd	247	40,7 mies. [bd]***	247	bd
PO25	Ogółem	18 mies.	454	TTP = 9,4 mies. [bd]	458	bd	453	137/453 (30%)
		32 mies.	454	bd	458	34 mies. [bd]	453	bd
Bonneterre 2001	Ogółem	18,2 mies.	510	TTP = 8,5 mies. [bd]	510	bd	510	138/510 (27%)
		43,7 mies.	510	bd	511	39,2 mies. [bd]	510	bd
	HR+	18,2 mies.	306	TTP = 6,4 mies. [bd]	306	bd	306	bd
Milla-Santos 2003	Ogółem	13,3 mies.	121	TTP = 12,3 [bd]**	121	16 mies. [bd] ^a	121	31/121 (26%)

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019. ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Milla-Santos 2001. *** Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

a) Definiowane jako mediana czasu do zgonu.

Podsumowanie

Badania MONALEESA-7, PO25 oraz Bonneterre 2001 charakteryzowały się większą spójnością, natomiast badanie Milla-Santos 2003 znacznie różniło się od pozostałych. Do najważniejszych różnic w badaniu Milla-Santos 2003 należy krótsza mediana czasu obserwacji, mniejsza próba oraz 2-krotnie wyższa dawka TMX. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera w oparciu o badania MONALEESA-7, PO25 oraz Bonneterre 2001 mając na uwadze, że te trzy badania stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego schematu RBC + IA względem TMX. Należy jednak pamiętać, że porównanie pośrednie z dostosowaniem cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy traktować z ostrożnością.

3.4. Analiza homogeniczności do porównania z PALB + FLV

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

- MONALEESA-3 (porównanie RBC + FLV vs FLV),
- PALOMA-3 (porównanie PALB + FLV vs FLV).

Metodyka

Zarówno badanie MONALEESA-3, jak i badanie PALOMA-3 stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną podwójnie zaślepioną próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Mediany okresu obserwacji były dość zróżnicowane w obu badaniach. Dla badania MONALEESA-3 dostępne są dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,4 mies. oraz 39,4 mies., natomiast dla badania PALOMA-3 dostępne są dane dla krótszych lub dłuższych okresów obserwacji (mediany: 5,6 mies., 8,9 mies., >15 mies., 44,8 mies.). W obu badaniach *cross-over* pacjentek nie był dozwolony, a testowana hipoteza zakładała przewagę ocenianej interwencji nad grupą kontrolną (*superiority*). Badanie MONALEESA-3 charakteryzowało się większą liczebnością pacjentek niż badanie PALOMA-3 (726 vs 521, Tabela 16).

Tabela 16.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Metodyka		Liczba pacjentek	Cross-over pacjentek	Testowana hipoteza	Analiza wyników	
		RCT	Z				Sk	Bp
RBC + FLV vs FLV								
MONALEESA-3	<ul style="list-style-type: none"> • 20,4 mies. • 39,4 mies. 	TAK	TAK	484 vs 242	NIE	<i>Superiority</i>	ITT	mITT
PALB + FLV vs FLV								
PALOMA-3	<ul style="list-style-type: none"> • 5,6 mies. • 8,9 mies. • >15 mies. • 44,8 mies. 	TAK	TAK	347 vs 174	NIE	<i>Superiority</i>	ITT	mITT

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

Populacja

Różnicę pomiędzy badaniami stanowi status menopauzalny pacjentek. Do badania MONALEESA-3 włączano wyłącznie pacjentki po menopauzie, podczas gdy do badania PALOMA-3 włączano pacjentki niezależnie od statusu menopauzalnego. Jednakże pacjentki w okresie przed- i okołomenopauzalnym stanowiły 21% w obu ramionach badania PALOMA-3. Ze statusem menopauzalnym związane były także różnice w wieku chorych. Pacjentki biorące udział w badaniu MONALEESA-3 (mediana wieku: 63 vs 63 lata) były starsze niż pacjentki w badaniu PALOMA-3 (mediana wieku: 57 vs 56 lat). W obu badaniach kryterium włączenia stanowiła obecność ER+/PR+ oraz status HER2- (Tabela 17).

W badaniu PALOMA-3 odnotowano niższy odsetek pacjentek, u których obecne były przerzuty do kości (brak choroby mierzalnej, zajęcie kości: 22% vs 21%) w porównaniu z populacją pacjentek w badaniu MONALEESA-3 (przerzuty w kościach wyłącznie: 76% vs 74%; przerzuty w kościach jako jednym z miejsc: 21% vs 21%). Stan sprawności wg ECOG, liczba miejsc przerzutów oraz obecność przerzutów w narządach wewnętrznych były porównywalne pomiędzy badaniami (Tabela 17).

Badania różniły się między sobą odnośnie do wcześniej stosowanego leczenia. Do badania MONALEESA-3 włączano zarówno pacjentki uprzednio leczone HTH ((neo)adjuwantową: 60% vs 58%

lub z powodu zaawansowanej choroby: 23% vs 17%) i/lub CTH (adjuwantową: 43% vs 42% lub neoadjuwantową: 13% vs 12%), jak i pacjentki nieleczone, z nowozdiagnozowanym (*de novo*) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowo rakiem piersi (20% vs 17%). Z kolei kryteria włączenia do badania PALOMA-3 wskazują, że wszystkie pacjentki włączone do badania uprzednio otrzymały HTH – (neo)adjuwantową lub z powodu zaawansowanej choroby (100% vs 100%). Ponadto w badaniu MONALEESA-3 kryterium wykluczenia stanowiła wcześniejsza CTH z powodu zaawansowanej choroby, natomiast w badaniu PALOMA-3 CTH z powodu zaawansowanej choroby (\pm (neo)adjuwantową) otrzymało ponad 30% pacjentek (33% vs 37%, Tabela 18, Tabela 19).

Odsetek pacjentek, u których czas wolny od choroby wynosił <12 mies. był porównywalny w obu badaniach. W badaniu PALOMA-3 wyższy niż w badaniu MONALEESA-3 był natomiast odsetek pacjentek, u których czas wolny od choroby wynosił \geq 12 mies. (PALOMA-3: 95% vs 98%; MONALEESA-3: 75% vs 79%). Pacjentki z nowozdiagnozowanym (*de novo*) rakiem piersi były włączane wyłącznie do badania MONALEESA-3 (20% vs 19%, Tabela 19).

Tabela 17.

Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV – wiek, status menopauzalny, ER+/PR+, HER2- oraz stan pacjentek

Kryterium		MONALEESA-3	PALOMA-3
Porównanie		RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV
Mediana wieku [lata]		63 vs 63	57 vs 56
Odsetek pacjentek przed menopauzą (%)		0% vs 0% ^a	21% vs 21% ^b
ER+/PR+ (%)		100% vs 100%	100% vs 100%
HER2- (%)		100% vs 100%	100% vs 100%
Stan zaawansowania choroby (%)	II	<1% v 0%	bd
	III	1% vs 1%	bd
	IV	99% vs 99%	bd
	Nieznany	0% vs <1%	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	64% vs 65%	59% vs 67%
	1	36% vs 34%	41% vs 33%
	Nieznany	<1% vs <1%	0% vs 0%
Umiejscowienie przerzutów (%)	Kości	Wyłącznie	76% vs 74%
		Jako jedno z wielu miejsc	21% vs 21%
	Narządy wewnętrzne	61% vs 60%	59% vs 60% ^d
Liczba miejsc przerzutów (%)	0	<1% vs 0%	bd
	1	31% vs 30%	32% vs 35%
	2	32% vs 31%	29% vs 29%
	\geq 3	36% vs 38% ^e	39% vs 36%

a) Do badania włączano wyłącznie pacjentki w okresie pomenopauzalnym.

b) Do badania włączano zarówno pacjentki w okresie pomenopauzalnym, jak i pacjentki w okresie około- lub przedmenopauzalnym.

c) Brak choroby mierzalnej, zajęcie kości.

d) Choroba mierzalna obejmująca płuca, wątrobę, mózg, opłucną, otrzewną.

d) Obliczenia własne. W publikacji raportowano wyniki dla liczby miejsc przerzutów: 3 (24% vs 20%), 4 (8% vs 14%), ≥5 (5% vs 4%).

Tabela 18.

Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV– historia wcześniejszego leczenia

Wcześniejsze leczenie	MONALEESA-3	PALOMA-3
Wcześniejsze leczenie HTH		
(Neo)adjuwantowe	60% vs 59%	100% vs 100% ^a
Z powodu zaawansowanej choroby	23% vs 17%	
Wcześniejsze leczenie CTH		
Adjuwantowe	43% vs 42%	bd
Neoadjuwantowe	13% vs 12%	bd
Wyłącznie (neo)adjuwantowa	bd	40% vs 43%
Z powodu zaawansowanej choroby	<1% vs 0% ^{*b}	bd
Z powodu zaawansowanej choroby (±(neo)adjuwantowa)	bd	33% vs 37%

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

a) Kryterium włączenia do badania stanowił nawrót w trakcie terapii lub ≤12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH lub nawrót w trakcie terapii lub ≤1 mies. od zakończenia HTH z powodu zaawansowanej choroby, co sugeruje że wszystkie pacjentki włączone do badania uprzednio otrzymały HTH.

b) Wcześniejsze leczenie CTH z powodu zaawansowanej choroby stanowiło kryterium wykluczenia z badania MONALEESA-3.

Tabela 19.

Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV– czas wolny od choroby

Czas wolny od choroby	MONALEESA-3	PALOMA-3
<i>De novo</i>	20% vs 17% ^a	0% vs 0%
≤12 mies. / <12 mies. ^b	5% vs 4%	5% vs 2% ^c
>12 mies. / ≥12 mies. ^d	75% vs 79%	95% vs 98% ^{c,e}

a) Dotyczy pacjentek, u których nie wystąpił pierwszy nawrót/progresja lub pierwszy nawrót/progresja wystąpił w ciągu 90 dni od diagnozy przy braku wcześniejszego leczenia.

b) W badaniu MONALEESA-3: ≤12 mies., w badaniu PALOMA-3: <12 mies.

c) Dane dotyczące czasu wolnego od choroby były dostępne dla 67% pacjentek w ramieniu PALB + FLV oraz 71% pacjentek w ramieniu FLV.

d) W badaniu MONALEESA-3: >12 mies., w badaniu PALOMA-3: ≥12 mies.

e) Obliczenia własne. W publikacji raportowano wyniki dla czasu wolnego od choroby: 12–24 mies. (13% vs 15%) oraz >24 mies. (82% vs 82%).

Dawkowanie

Nie odnotowano różnic w schemacie dawkowania FLV pomiędzy badaniami MONALEESA-3 oraz PALOMA-3 (Tabela 20).

Tabela 20.

Dawki w schematach terapeutycznych zastosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV

Badanie	RBC	PALB	FLV
MONALEESA-3	doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalna redukcja dawki (w tym przerwanie oraz maksymalnie 2-krotna redukcja), która związana była z występowaniem AE	x	domięśniowo w dawce 500 mg w 1. Dniu każdego cyklu trwającego 28 dni z dodatkową dawką w 15 dniu 1. Cyklu; redukcja dawki nie była dopuszczalna

Badanie	RBC	PALB	FLV
PALOMA-3 ^a	x	doustnie w dawce 125 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalna redukcja dawki, przerwanie lub opóźnienie przyjęcia dawki, które związane było z występowaniem AE	domięśniowo w dawce 500 mg w 1. Dniu każdego cyklu trwającego 28 dni z dodatkową dawką w 15 dniu 1. Cyklu; redukcja dawki nie była dopuszczana

a) Pacjentki w okresie przed- lub okołomenopauzalnym otrzymywały także GOS przynajmniej 4 tyg. przed randomizacją, a w trakcie trwania badania otrzymywały GOS w momencie otrzymania FLV (brak szczegółowych informacji o dawkowaniu GOS).

Wyniki w grupie referencyjnej

Mediana PFS w badaniu MONALEESA-3 była dłuższa niż mediana PFS w badaniu PALOMA-3, zarówno w ocenie zaślepionej komisji, jak i ocenie badacza. Ponadto odsetek pacjentek u których wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie był wyższy w badaniu MONALEESA-3 niż w badaniu PALOMA-3 (22% vs 6% / 9%). Mediana OS również była znacznie dłuższa w badaniu MONALEESA-3 w porównaniu z badaniem PALOMA-3 (Tabela 21).

Przyczyną różnic w wynikach uzyskanych w grupie referencyjnej mogą być rozbieżności związane z:

- medianą okresu obserwacji (MONALEESA-3: 20,4 mies. / 39,4 mies.; PALOMA-3: 5,6 mies. / 8,9 mies. / >15 mies. / 44,8 mies.),
- charakterystyką wyjściową pacjentek:
 - statusem menopauzalnym,
 - wiekiem,
 - obecnością lub brakiem wcześniejszego leczenia (linia leczenia),
 - rodzajem wcześniejszego leczenia (HTH, CTH, (neo)adjuwantowe, z powodu zaawansowanej choroby).

Tabela 21.

Ocena homogeniczności wyników skuteczności uzyskanych w grupach referencyjnych (FLV) w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV

Badanie	Mediana okresu obserwacji	PFS – ocena zaślepionej niezależnej komisji ^a		PFS – ocena badacza		OS		ORR – ocena badacza	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	n/N (%)
MONALEESA-3	20,4 mies.	97	10,9 mies. [3,8; 17,2]*	242	12,8 mies. [10,9; 16,3]	242	NR [NR; NR]**	242	52/242 (22%)
	39,4 mies.	97	bd	242	12,8 mies. [bd; bd]**	242	40 mies. [37,0; NR]	242	bd
PALOMA-3	5,6 mies.	64	3,7 mies. [3,4; 7,2]	174	3,8 mies. [3,5; 5,5]	174	bd	174	11/174 (6%)
	8,9 mies.	64	3,8 mies. [3,4; 9,3]	174	4,6 mies. [3,5; 5,6]	174	bd	174	15/174 (9%)
	>15 mies.	64	bd	174	4,6 mies. [3,5; 5,6]***	174	bd	174	16/174 (9%)***

Badanie	Mediana okresu obserwacji	PFS – ocena zaślepionej niezależnej komisji ^a		PFS – ocena badacza		OS		ORR – ocena badacza	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	n/N (%)
	44,8 mies.	64	bd	174	bd	174	28 mies. [23,6; 34,6]	174	bd

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2018c. ** Dane pochodzą z raportu EMA 2019. *** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019. **** Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

a) W obu badaniach ocena zaślepionej niezależnej komisji dotyczyła 40% losowo wybranych pacjentek.

Podsumowanie

Zaobserwowano różnice pomiędzy badaniami w zakresie charakterystyki pacjentek, w szczególności w odniesieniu do statusu menopauzalnego, wieku, braku lub obecności uprzedniej terapii oraz jej rodzaju (w szczególności w odniesieniu do CTH z powodu zaawansowanej choroby). Ponadto badania różniły się dostępnymi okresami obserwacji. W badaniu MONALEESA-3 brały udział pacjentki starsze, uprzednio nieleczone CTH z powodu zaawansowanej choroby, z nawrotowym lub nowozdiagnozowanym rakiem piersi. Pacjentki włączone do badania PALOMA-3 były młodsze, wszystkie otrzymały uprzednią HTH (neo)adjuwantową lub z powodu zaawansowanej choroby (spośród których dla większości pacjentek czas wolny od choroby wynosił ≥ 12 mies.), a ponadto około 1/3 pacjentek stosowała CTH z powodu zaawansowanej choroby. Wyniki skuteczności uzyskane w grupach referencyjnych nie były spójne pomiędzy badaniami, co może być spowodowane ww. czynnikami. W odniesieniu do pozostałych analizowanych kwestii nie odnotowano znacznych różnic pomiędzy badaniami. Opisywane badania stanowią najlepsze dostępne źródło danych dla RBC i PALB skojarzonych z FLV, w związku z czym w oparciu o te próby kliniczne przeprowadzono porównanie pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera. Należy jednak pamiętać, że przeprowadzone porównanie pośrednie z dostosowaniem cechuje się ograniczoną wiarygodnością, a jego wyniki należy traktować z ostrożnością.

3.5. Analiza homogeniczności do porównania z PALB + IA

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

- MONALEESA-7 (porównanie RBC + IA vs IA),
- PALOMA-2 (porównanie PALB + IA vs IA).

Metodyka

Badania MONALEESA-7 oraz PALOMA-2 stanowiły wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie próby kliniczne w układzie grup równoległych. Dla każdego z badań dostępne były wyniki

dla dwóch okresów obserwacji, których mediany były zbliżone (MONALEESA-7: 19,2 mies. oraz 34,6 mies.; PALOMA-2: 23 mies. oraz 37,3–37,6 mies.). W obu badaniach *cross-over* pacjentek nie był dozwolony, a testowana hipoteza zakładała przewagę ocenianej interwencji nad grupą kontrolną (*superiority*). W badaniu MONALEESA-7 przeprowadzono randomizację pacjentek w układzie 1:1, natomiast w badaniu PALOMA-2 zastosowano randomizację w układzie 2:1, przy czym ogólna liczebność pacjentek w obu badaniach była porównywalna (672 vs 666, Tabela 22).

Tabela 22.

Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs PALB + IA

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Metodyka		Liczba pacjentek	Cross-over pacjentek	Testowana hipoteza	Analiza wyników	
		RCT	Z				Sk	Bp
RBC + IA vs IA								
MONALEESA-7	• 19,2 mies. • 34,6 mies.	TAK	TAK	335 vs 337 ^a	NIE	<i>Superiority</i>	ITT	mITT
PALB + IA vs IA								
PALOMA-2	• 23 mies. • 37,3–37,6 mies.	TAK	TAK	444 vs 222	NIE	<i>Superiority</i>	ITT	mITT

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

a) W badaniu MONALEESA-7, w ramach HTH pacjentki otrzymywały IA:ANS/LTR (74%) lub TMX (26%).

Populacja

Charakterystyka pacjentek włączonych do badań MONALEESA-7 oraz PALOMA-2 różniła się w odniesieniu do wieku pacjentek oraz statusu menopauzalnego. Do badania MONALEESA-7 włączano wyłącznie pacjentki w okresie przed- oraz okołomenopauzalnym, w przeciwieństwie do badania PALOMA-2, do którego włączano wyłącznie pacjentki po menopauzie. Wiązało się to również z różnicami w wieku chorych, które były młodsze w badaniu MONALEESA-7 (mediana wieku: 43 vs 45 lat) w porównaniu z pacjentkami w badaniu PALOMA-2 (mediana wieku: 62 vs 61 lat). Nie odnotowano różnic pomiędzy badaniami odnośnie do umiejscowienia oraz liczby przerzutów (Tabela 23).

Do obu badań włączano zarówno pacjentki uprzednio leczone, jak i nieleczone. Odsetek pacjentek, które wcześniej otrzymały CTH (neo)adjuwantową był wyższy w badaniu PALOMA-2 niż w badaniu MONALEESA-7, w szczególności największą dysproporcję pomiędzy badaniami odnotowano w grupie pacjentek uprzednio leczonych CTH neoadjuwantową (MONALEESA-7: 18% vs 18%; PALOMA-2: 54% vs 32%). Kryterium wykluczenia z badania PALOMA-2 stanowiła uprzednia terapia systemowa z powodu zaawansowanej choroby. W badaniu MONALEESA-7 dopuszczano natomiast 1 linię CTH z powodu zaawansowanej choroby, którą otrzymało po 14% pacjentek w obu ramionach badania (Tabela 24).

Odsetek pacjentek z nowozdiagnozowanym rakiem piersi był porównywalny w obu badaniach. W badaniu PALOMA-2 wyższy był odsetek pacjentek u których czas wolny od choroby wynosił ≤12 mies., natomiast niższy był odsetek pacjentek u których czas wolny od choroby wynosił >12 mies. w porównaniu z badaniem MONALEESA-7 (Tabela 25).

Tabela 23.

Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs PALB + IA – wiek, status menopauzalny, ER+/PR+, HER2- oraz stan pacjentek

Kryterium		MONALEESA-7 (populacja ogółem)	PALOMA-2
Porównanie		RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA
Mediana wieku [lata]		43 vs 45	62 vs 61
Odsetek pacjentek przed menopauzą (%)		100% vs 100% ^a	0% vs 0% ^b
ER+/PR+ (%)		100% vs 100%	100% vs 100% ^c
HER2- (%)		100% vs 100%	100% vs 100%
Stan zaawansowania choroby (%)	I	bd	12% vs 14%
	II	bd	31% vs 31%
	III	bd	16% vs 18%
	IV	bd	31% vs 32%
	Nieznany	bd	8% vs 5%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	73% vs 76%	58% vs 46%
	1	26% vs 23%	40% vs 53%
	2	0% vs <1%	2% vs 1%
	Nieznany	1% vs 1%	0% vs 0%
Umiejscowienie przerzutów (%)	Wyłącznie		24% vs 23%
	Kości	Jako jedno z wielu miejsc	75% vs 73%
	Narządy wewnętrzne		58% vs 56%
Liczba miejsc przerzutów (%)	0		<1% vs 0%
	1		33% vs 35%
	2		32% vs 29%
	≥3		35% vs 36%
	bd		43% vs 47%

a) Do badania włączano wyłącznie pacjentki w okresie przed- i okołomenopauzalnym.

b) Do badania włączano wyłącznie pacjentki w okresie pomenopauzalnym.

c) Do badania włączano wyłącznie pacjentki z ER+.

d) Obliczenia własne. W publikacji raportowano wyniki dla liczby miejsc przerzutów: 3 (25% vs 28%), ≥4 (17% vs 19%).

Tabela 24.

Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs PALB + IA – historia wcześniejszego leczenia

Wcześniejsze leczenie		MONALEESA-7	PALOMA-2
Wcześniejsze leczenie HTH			
Ogółem		38% vs 42%	bd
(Neo)adjuwantowe	Adjuwantowe	38% vs 42%*	56% vs 57% ^b
	Neoadjuwantowe	1% vs 1%*	bd
Z powodu zaawansowanej choroby		<1% vs 1% ^{*,a}	0% vs 0% ^c
Wcześniejsze leczenie CTH			
(Neo)adjuwantowe	Ogółem	41% vs 41%	48% vs 49%

Wcześniejsze leczenie	MONALEESA-7	PALOMA-2
Adjuwantowe	33% vs 33%*	41% vs 40%
Neoadjuwantowe	18% vs 18%*	54% vs 32%
Z powodu zaawansowanej choroby	14% vs 14%	0% vs 0% ^c

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

a) Wcześniejsza HTH z powodu zaawansowanej choroby stanowiła kryterium wykluczenia w badaniu MONALEESA-7.

b) Pacjentki, które w ramach terapii (neo)adjuwantowej stosowały ns-IA (LTR, ANS) były wykluczone z badania jeśli nawrót choroby wystąpił u nich w trakcie terapii lub w ciągu 12 mies. od zakończenia terapii.

c) Wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanej choroby stanowiło kryterium wykluczenia z badania PALOMA-2.

Tabela 25.

Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs PALB + IA – czas wolny od choroby

Czas wolny od choroby	MONALEESA-7	PALOMA-2
<i>De novo</i>	41% vs 40%	38% vs 37%
≤12 mies.	7% vs 4%	22% vs 22%
>12 mies.	53% vs 56%	40% vs 42%

Dawkowanie

W badaniu MONALEESA-7 pacjentki przypisane do schematu RBC + IA lub IA otrzymywały LTR lub ANS, natomiast w badaniu PALOMA-2 stosowano wyłącznie LTR. Nie odnotowano różnic w schemacie dawkowania LTR pomiędzy badaniami MONALEESA-3 oraz PALOMA-3 (Tabela 26).

Tabela 26.

Dawki w schematach terapeutycznych zastosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs PALB + IA

Badanie	RBC	PALB	IA	
			LTR	ANS
MONALEESA-7 (populacja ogółem)^a	doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalna redukcja dawki (w tym przerwanie oraz maksymalnie 2-krotna redukcja), która związana była z występowaniem AE	x	doustnie w dawce 2,5 mg na dzień stosowany codziennie, redukcja dawki nie była dopuszczalna	doustnie w dawce 1 mg na dzień stosowany codziennie, redukcja dawki nie była dopuszczalna;
PALOMA-2	x	doustnie w dawce 125 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalne przerwanie lub redukcja dawki	doustnie w dawce 2,5 mg na dzień stosowany codziennie, redukcja dawki nie była dopuszczalna	x

a) Pacjentki w okresie przed- lub okołomenopauzalnym otrzymywały także GOS podskórnie 3,6 mg na dzień w 1. Dniu każdego cyklu trwającego 28 dni; redukcja dawki nie była dopuszczalna.

Wyniki w grupie referencyjnej

Wyniki skuteczności w grupie referencyjnej są spójne w odniesieniu do PFS w ocenie badacza (mediana: 13,8 mies. vs 14,5 mies.) oraz ORR w ocenie badacza (29% vs 35%). Mediana PFS w ocenie

zaślepionej niezależnej komisji była dłuższa w badaniu PALOMA-2 w porównaniu z badaniem MONALEESA-7, a także w porównaniu z oceną badacza w badaniu PALOMA-2. Dane dotyczące OS w badaniu PALOMA-2 były niedojrzałe, w związku z czym porównanie OS pomiędzy badaniami jest utrudnione (Tabela 27).

Tabela 27.

Ocena homogeniczności wyników skuteczności uzyskanych w grupach referencyjnych (FLV) w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs PALB + IA

Badanie	Mediana okresu obserwacji	PFS – ocena zaślepionej niezależnej komisji ^a		PFS – ocena badacza		OS		ORR – ocena badacza	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	n/N (%)
MONALEESA-7	19,2 mies.	99	██████████	247	13,8 mies. [12,6; 17,4]	247	NR [bd]**	247	72/247 (29%)
	34,6 mies.	bd	bd	247	bd	247	40,7 mies. [bd]***	247	bd
PALOMA-2	23 mies.	222	19,3 mies. [16,4; 30,6]	222	14,5 mies. [12,9; 17,1]	222	bd	222	78/222 (35%)
	37,3–37,6 mies.	222	19,5 mies. [16,6; 26,6]	222	14,5 mies. [12,3; 17,1]	222	bd	222	bd

██████████ ** Dane pochodzą z raportu EMA 2019. *** Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

a) W badaniu MONALEESA-7 ocena zaślepionej niezależnej komisji dotyczyła 40% losowo wybranych pacjentek, natomiast w badaniu PALOMA-2 ocena zaślepionej niezależnej komisji dotyczyła wszystkich pacjentek.

Podsumowanie

Zaobserwowano różnice pomiędzy badaniami w zakresie charakterystyki pacjentek, w szczególności w odniesieniu do statusu menopauzalnego, wieku, stanu sprawności, a także rodzaju uprzednio stosowanej terapii. Do badania MONALEESA-7 włączano pacjentki młodsze, ale charakteryzujące się lepszym stanem sprawności w porównaniu z chorymi w badaniu PALOMA-2. Ponadto pacjentki w badaniu MONALEESA-7 mogły uprzednio stosować maksymalnie 1 linię CTH z powodu zaawansowanej choroby (otrzymało ją 14% pacjentek w obu ramionach badania), co nie było dopuszczalne w badaniu PALOMA-2. Nie odnotowano znacznych różnic pomiędzy badaniami w odniesieniu do pozostałych analizowanych kwestii, a wyniki skuteczności uzyskane w grupach referencyjnych były spójne pomiędzy badaniami. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego metodą Büchera badań MONALEESA-7 oraz PALOMA-2. Należy jednak pamiętać, że przeprowadzone porównanie pośrednie z dostosowaniem cechuje się ograniczoną wiarygodnością.

4. Wyniki analizy klinicznej

Struktura analizy klinicznej obejmuje następujące porównania zgodne z przyjętym PICOS:

RBC + FLV

- vs FLV (porównanie bezpośrednie MONALEESA-3)
- vs PALB + FLV (porównanie pośrednie PALOMA-3)

RBC+IA

- vs IA* (porównanie bezpośrednie MONALEESA-7)
- vs TMX (porównanie pośrednie PO25, Bonneterre 2001; a także porównanie w oparciu o grupy z MONALEESA-7)
- vs PALB+IA (porównanie pośrednie PALOMA-2)

W szczególnych przypadkach wyniki uzupełniano także wynikami ogółem dla HTH – IA / TMX (74%/26%).

4.1. Rybocyklib + FLV vs FLV (MONALEESA-3)

4.1.1. Przeżycie wolne od progresji

Stosowanie RBC + FLV w porównaniu z FLV przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji, zarówno w ocenie badacza (20,5 mies. vs 12,8 mies.), jak i zaślepionej niezależnej komisji (NR vs 10,9 mies.). Ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie RBC + FLV było o 51% niższe niż w grupie kontrolnej. Ponadto w grupie pacjentek otrzymujących terapię RBC + FLV w porównaniu z grupą kontrolną ryzyko wystąpienia kolejnej progresji (PFS2) było niższe o 33% (Tabela 28, Wykres 1, Wykres 2, Wykres 3, Wykres 4).

W grupie RBC + FLV po 12 mies. od randomizacji estymowany odsetek pacjentek wolnych od progresji choroby był o 15% wyższy niż w grupie FLV. Różnica na korzyść terapii skojarzonej RBC + FLV zwiększa się w czasie. Po 24 mies. od randomizacji estymowany odsetek pacjentek wolnych od progresji choroby był o 22% wyższy w ramieniu RBC + FLV w porównaniu w monoterapią FLV (Tabela 29).

Tabela 28.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Populacja	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
			N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
Ocena zaślepionej niezależnej komisji ^a								
PFS	20,4 mies.	Ogółem	193	NR [18,2; NR]*	97	10,9 mies. [3,8; 17,2]*	0,492 [0,345; 0,703]	bd

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Populacja	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
			N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
Ocena badacza								
PFS	20,4 mies.	Ogółem	484	20,5 mies. [18,5; 23,5]	242	12,8 mies. [10,9; 16,3]	0,593 [0,480; 0,732]	<0,001
	39,4 mies.	Ogółem	484	20,6 mies. [bd; bd]**	242	12,8 mies. [bd; bd]**	0,587 [0,488; 0,705]**	bd
PFS2^b	20,4 mies.	Ogółem	484	NR [26 mies.; NR]***	242	25,1 mies. [24,1; NR]***	0,667 [0,502; 0,887]***	bd
	39,4 mies.	Ogółem	484	39,8 mies. [bd; bd]**	242	29,4 mies. [bd; bd]**	0,670 [0,542; 0,830]**	bd
PFS	20,4 mies.	I linia (A)	238	NR [bd; bd]	129	18,3 mies. [bd; bd]	0,577 [0,415; 0,802]*	bd
	39,4 mies.	I linia (A)	238	33,6 mies. [bd; bd]**	129	19,2 mies. [bd; bd]**	0,546 [0,415; 0,718]**	bd
	20,4 mies.	II linia (C)	99	18,8 mies. [bd; bd]****	38	11,4 mies. [bd; bd]****	0,539 [0,333; 0,873]****	bd
	20,4 mies.	Wczesny nawrót (B)	137	13,1 mies. [bd; bd]****	71	8,6 mies. [bd; bd]****	0,591 [0,422; 0,830]****	bd
	20,4 mies.	II linia (C) lub wczesny nawrót (B)	236	14,6 mies. [bd; bd]	109	9,1 mies. [bd; bd]	0,565 [0,428; 0,744]*	bd
	39,4 mies.	II linia (C) lub wczesny nawrót (B)	236	14,6 mies. [bd; bd]**	109	9,1 mies. [bd; bd]**	0,571 [0,443; 0,737]**	bd

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2018c ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019.*** Dane pochodzą z raportu EMA 2019. **** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Jerusalem 2018.

a) Ocena 40% losowo wybranych pacjentek.

b) PFS2 – definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń: progresja w trakcie kolejnej linii terapii; zgon.

Tabela 29.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

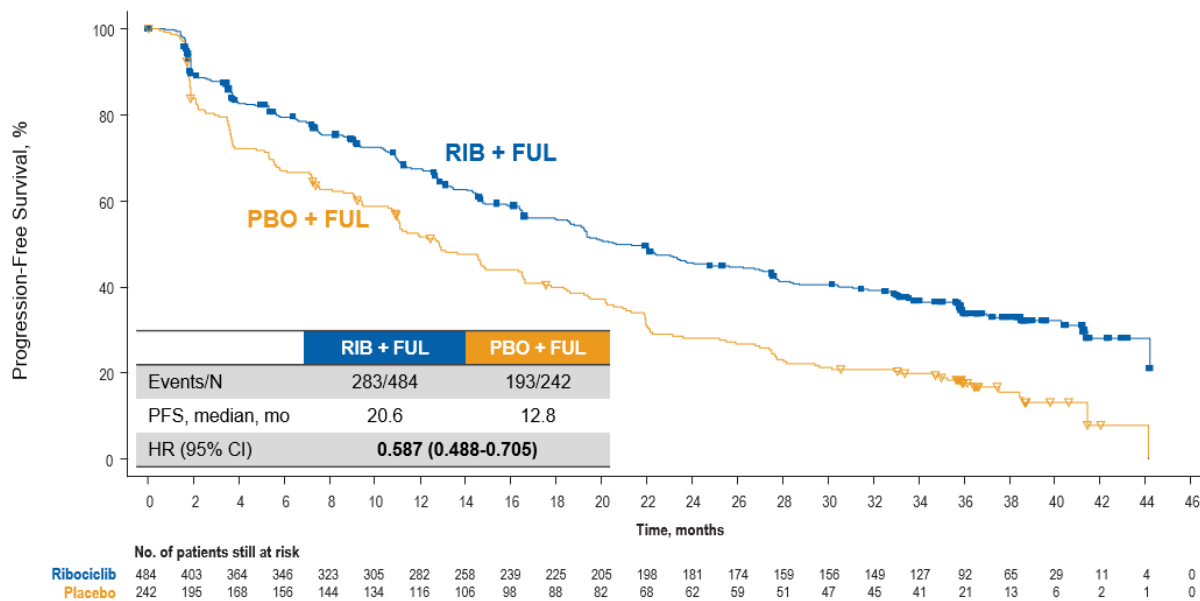
Czas od randomizacji	RBC + FLV		FLV	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	484	79% [75; 83]*	242	67% [61; 73]*
12 mies.	484	67% [63; 72]*	242	52% [45; 58]*
18 mies.	484	56% [51; 60]*	242	38% [32; 45]*
24 mies.	484	40% [30; 49]*	242	18% [8; 30]*

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

Wykres 1.

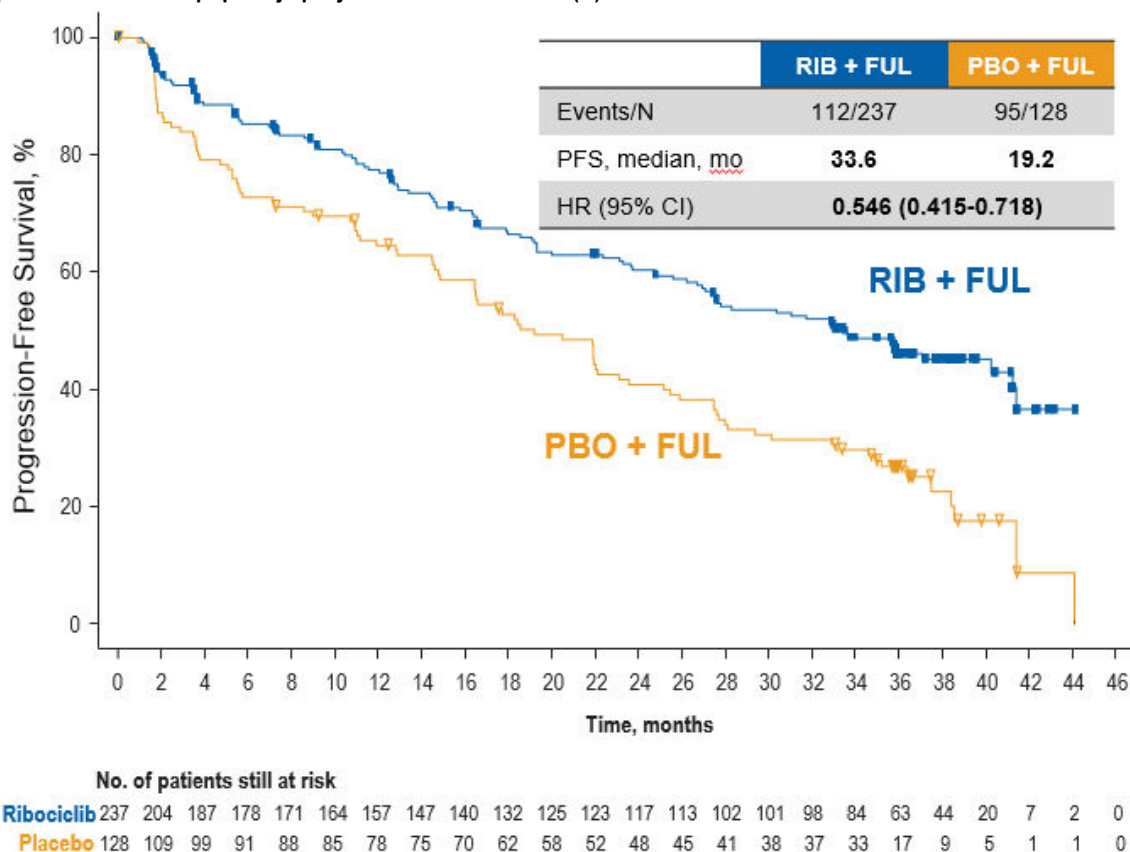
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem



Źródło: doniesienie konferencyjne Slamon 2019. Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies.

Wykres 2.

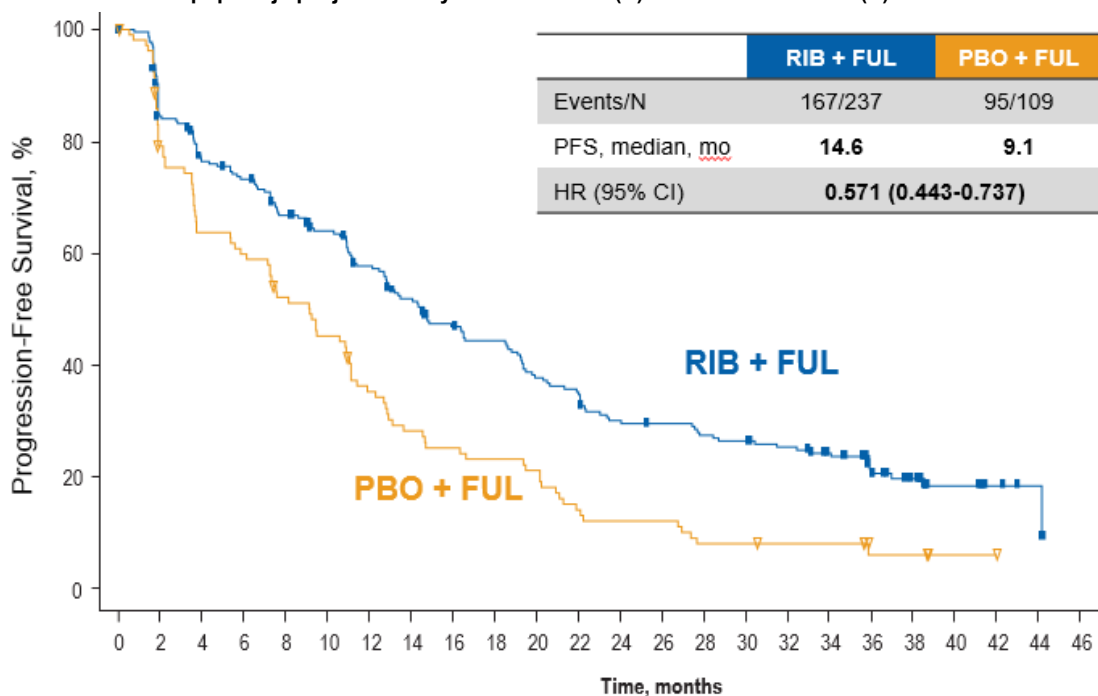
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja pacjentek w I linii leczenia (A)



Źródło: doniesienie konferencyjne Slamon 2019. Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies.

Wykres 3.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja pacjentek z szybkim nawrotem (B) lub w II linii leczenia (C)



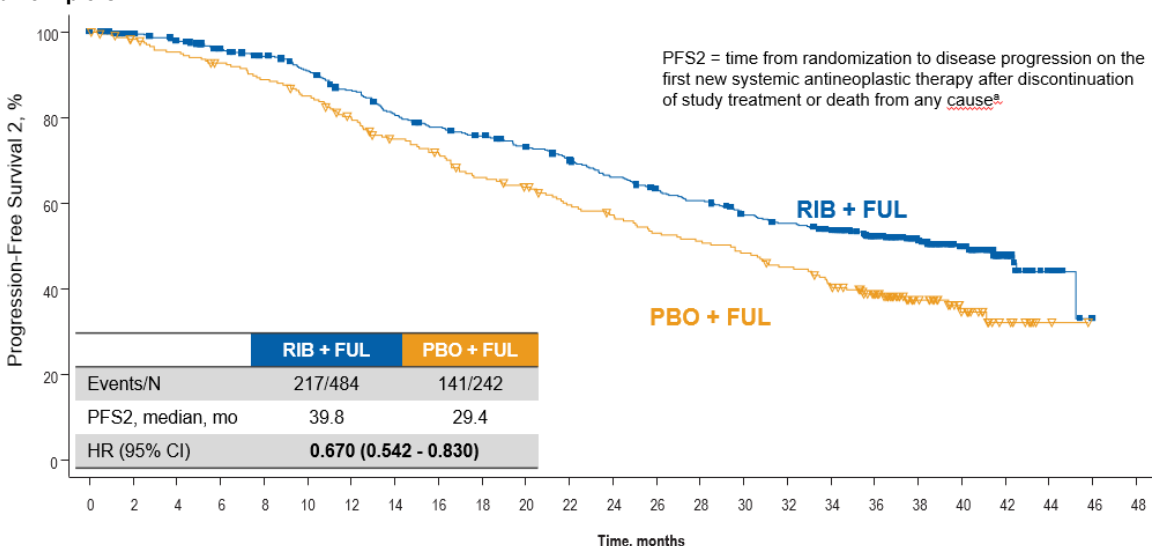
No. of patients still at risk

Ribociclib	237	189	168	160	144	134	119	105	93	87	74	69	58	56	52	50	47	41	27	19	9	4	2	0
Placebo	109	82	66	62	53	46	35	28	25	23	21	14	12	12	8	8	7	7	3	3	1	1	0	0

Źródło: doniesienie konferencyjne Slamon 2019. Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies.

Wykres 4.

Przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2)* w ocenie badacza dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-



Number of patients still at risk

Ribociclib	484	470	454	436	422	403	380	353	338	327	313	298	279	264	253	235	226	216	180	126	73	34	11	2	0
Placebo	242	232	224	216	207	197	182	168	160	146	139	128	122	113	109	103	95	85	70	40	21	9	2	0	0

Źródło: doniesienie konferencyjne Slamon 2019. Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies.

* PFS2 – definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń: progresja w trakcie kolejnej linii terapii; zgon.

4.1.1.1. Analiza w podgrupach

Przeprowadzona w ramach badania MONALEESA-3 analiza warstwowa dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) wykazała przewagę RBC + FLV nad FLV we wszystkich analizowanych podgrupach, z wyjątkiem populacji azjatyckiej oraz rasy innej niż azjatycka lub biała, jednak należy zwrócić uwagę, że te podgrupy charakteryzowały się niewielką liczebnością. Istotnej statystycznie przewagi RBV + FLV nad FLV nie wykazano także w podgrupach dotyczących czasu wolnego od choroby ≤ 12 mies. oraz choroby zdiagnozowanej *de novo*. W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych stwierdzono interakcję pomiędzy podgrupami w zależności od obecności przerzutów wyłącznie do kości ($p = 0,043$) wskazującą na potencjalnie większy efekt zdrowotny w populacji pacjentek u których stwierdzono obecność przerzutów wyłącznie do kości, jednak należy zwrócić uwagę, że w obu podgrupach wyniki dla porównania RBC + FLV vs FLV był istotny statystycznie (Tabela 30, Wykres 5, Wykres 6).

Tabela 30.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

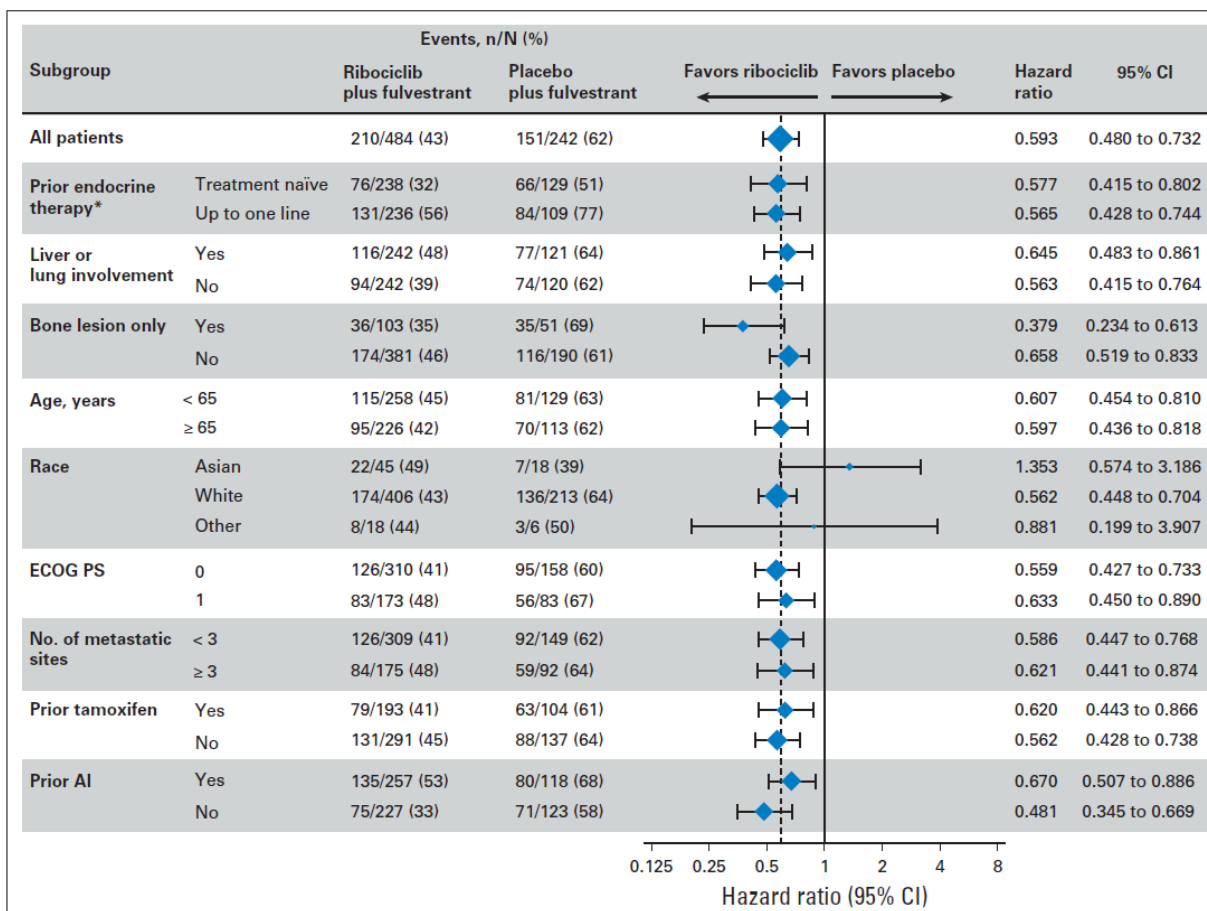
Podgrupa	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
	Zdarzenia, n/N (%)	Zdarzenia, n/N (%)	Zdarzenia, n/N (%)	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji	
Ogółem	210/484 (43%)	151/242 (62%)		0,593 [0,480; 0,732]	x	
Wcześniejsza HTH ^a	Brak	76/238 (32%)	66/129 (51%)	0,577 [0,415; 0,802]	0,924	
	1 linia leczenia	131/236 (56%)	84/109 (77%)	0,565 [0,428; 0,744]		
Obecność przerzutów do wątroby lub płuc	Tak	116/242 (48%)	77/121 (64%)	0,645 [0,483; 0,861]	0,526	
	Nie	94/242 (39%)	74/120 (62%)	0,563 [0,415; 0,764]		
Obecność przerzutów wyłącznie do kości	Tak	36/103 (35%)	35/51 (69%)	0,379 [0,234; 0,613]	0,043	
	Nie	174/381 (46%)	116/190 (61%)	0,658 [0,519; 0,833]		
Wiek	<65 lat	115/258 (45%)	81/129 (63%)	0,607 [0,454; 0,810]	0,939	
	≥ 65 lat	95/226 (42%)	70/113 (62%)	0,597 [0,436; 0,818]		
Rasa	Azjatycka	22/45 (49%)	7/18 (39%)	1,353 [0,574; 3,186]	0,132	
	Biała	174/406 (43%)	136/213 (64%)	0,562 [0,448; 0,704]		
	Inna	8/18 (44%)	3/6 (50%)	0,881 [0,199; 3,907]		
Stan sprawności wg ECOG	0	126/310 (41%)	95/158 (60%)	0,559 [0,427; 0,733]	0,576	
	1	83/173 (48%)	56/83 (67%)	0,633 [0,450; 0,890]		
Liczba miejsc przerzutów	<3	126/309 (41%)	92/149 (62%)	0,586 [0,447; 0,768]	0,794	
	≥ 3	84/175 (48%)	59/92 (64%)	0,621 [0,441; 0,874]		
Wcześniejsza terapia TMX	Tak	79/193 (41%)	63/104 (61%)	0,620 [0,443; 0,866]	0,655	
	Nie	131/291 (45%)	88/137 (64%)	0,562 [0,428; 0,738]		
Wcześniejsza terapia IA	Tak	135/257 (53%)	80/118 (68%)	0,670 [0,507; 0,886]	0,133	
	Nie	75/227 (33%)	71/123 (58%)	0,481 [0,345; 0,669]		

Podgrupa	RBC + FLV		FLV	RBC + FLV vs FLV	
	Zdarzenia, n/N (%)	Zdarzenia, n/N (%)	Zdarzenia, n/N (%)	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Wcześniejsza CTH	Tak	136/265 (51%)*	89/126 (71%)*	0,582 [0,444; 0,764]*	0,994
	Nie	74/219 (34%)*	62/115 (54%)*	0,581 [0,414; 0,817]*	
Ostatnia terapia	(Neo)adjuwantowa	132/264 (50%)*	103/153 (67%)*	0,648 [0,500; 0,840]*	0,384
	Z powodu zaawansowanej choroby	51/111 (46%)*	27/40 (68%)*	0,509 [0,316; 0,821]*	
Czas wolny od choroby	≤12 mies.	13/22 (59%)*	7/9 (78%)*	0,682 [0,248; 1,876]*	0,953
	>12 mies.	172/365 (47%)*	126/190 (66%)*	0,605 [0,480; 0,763]*	
	De novo	25/97 (26%)*	18/42 (43%)*	0,567 [0,307; 1,046]*	

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

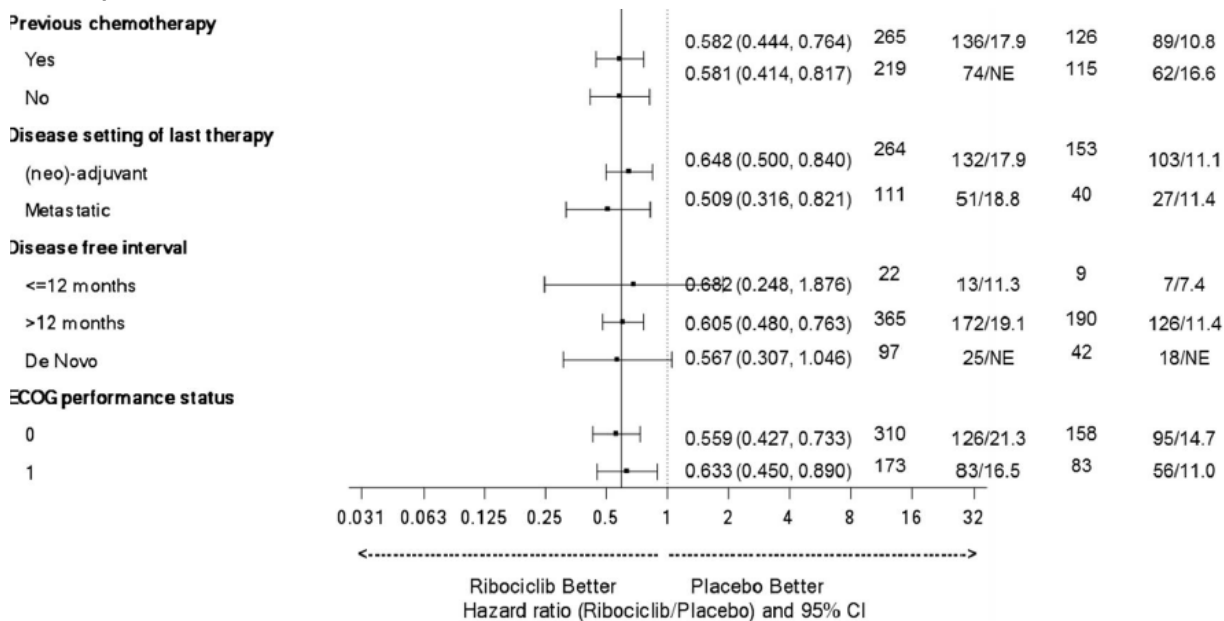
* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

a) Dotyczy HTH z powodu zaawansowanej choroby. Nie uwzględniono 14 pacjentek z powodu brakujących danych lub niespełnienia kryteriów.

Wykres 5.**Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2**

Źródło: Slamon 2018a. Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

* Dotyczy HTH z powodu zaawansowanej choroby. Nie uwzględniono 14 pacjentek z powodu brakujących danych lub niespełnienia kryteriów.

Wykres 6.**Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2**

Źródło: raport EMA 2019. Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

4.1.2. Przeżycie całkowite

W pierwszej analizie pośredniej (mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.) dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe. Liczba zgonów w grupie RBC + FLV oraz FLV wynosiła odpowiednio 70 zgonów (15%) oraz 50 zgonów (21%), a wyniki nie przekroczyły wcześniej określonej wartości granicznej O'Brien-Fleminga. Jednakże dane pochodzące z raportu EMA 2019 wskazywały na przewagę RBC + FLV nad FLV w ocenie przeżycia całkowitego (Tabela 31, Tabela 32). Zgodnie z danymi pochodzącymi z raportu NICE 2019 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta zarówno w podgrupie pacjentek leczonych w ramach I linii leczenia (A), z wczesnym nawrotem (B), jak i w II linii leczenia (C).

Wyniki dla przeżycia całkowitego dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,4 mies. przekroczyły wcześniej określoną wartość graniczną O'Brien-Fleminga (liczba zgonów w grupie RBC + FLV: 167 (35%); w grupie FLV: 108 (45%)) i potwierdziły istotną statystycznie przewagę RBC + FLV nad FLV odnośnie do przeżycia całkowitego. W ramieniu RBC + FLV mediana przeżycia całkowitego wciąż nie została osiągnięta, natomiast w ramieniu FLV wyniosła 40,0 mies. (Tabela 31, Wykres 7, Wykres 8, Wykres 9).

W grupie RBC + FLV po 12 mies. od randomizacji estymowany odsetek pacjentek pozostających przy życiu był o 3% wyższy niż w ramieniu FLV. Przewaga ta nieznacznie wzrasta z czasem i po 42 mies. od randomizacji estymowany odsetek pacjentek pozostających przy życiu był o 12% wyższy w ramieniu RBC + FLV niż w grupie kontrolnej (Tabela 33).

Tabela 31.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji	Populacja	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	P
20,4 mies.	Ogółem	484	NR [NR; NR]*	242	NR [NR; NR]*	0,670 [0,465; 0,964]*	0,015*
	Ogółem	484	NR [42,5 mies.; NR]**	242	40,0 mies. [37,0; NR]**	0,724 [0,568; 0,924]**	0,00455**
39,4 mies.	I linia (A)	238	NR [bd; bd]**	129	45,1 mies. [bd; bd]**	0,700 [0,479; 1,021]**	bd
	II linia (C) lub wczesny nawrót (B)	236	40,2 mies. [bd; bd]**	109	32,5 mies. [bd; bd]**	0,730 [0,530; 1,004]**	bd

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019. ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019.

Tabela 32.

Liczba zgonów dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Populacja	RBC + FLV	FLV
Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.		
Ogółem	70/484 (15%)	50/242 (21%)
I linia (A)	19/238 (8%)*	17/129 (13%)*
Wczesny nawrót (B)	26/137 (19%)*	20/71 (28%)*
II linia (C)	24/99 (24%)*	12/38 (32%)*
Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies.		
Ogółem	167/484 (35%)**	108/242 (45%)**
I linia (A)	63/237 (27%)**	47/128 (37%)**
II linia (C) lub wczesny nawrót (B)	102/237 (43%)**	60/109 (55%)**

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

* Dane pochodzą z raportu NICE 2019. ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019.

Tabela 33.

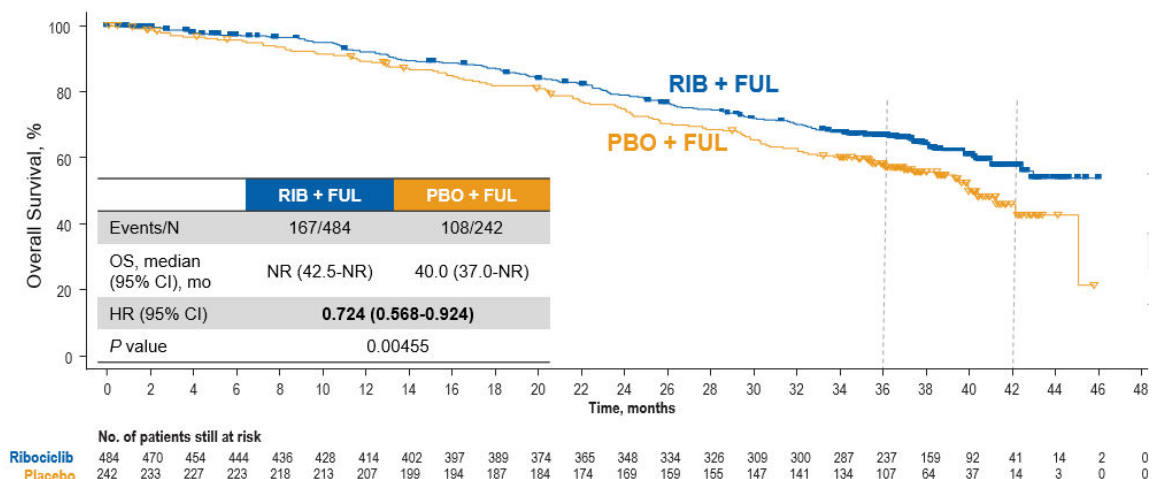
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Czas od randomizacji	RBC + FLV		FLV	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.				
12 mies.	484	92% [89; 94]*	242	89% [85; 93]*
18 mies.	484	87% [83; 90]*	242	82% [76; 86]*
24 mies.	484	80% [75; 85]*	242	72% [63; 79]*
Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies.				
36 mies.	484	67% [bd; bd]**	242	58% [bd; bd]**
42 mies.	484	58% [bd; bd]**	242	46% [bd; bd]**

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

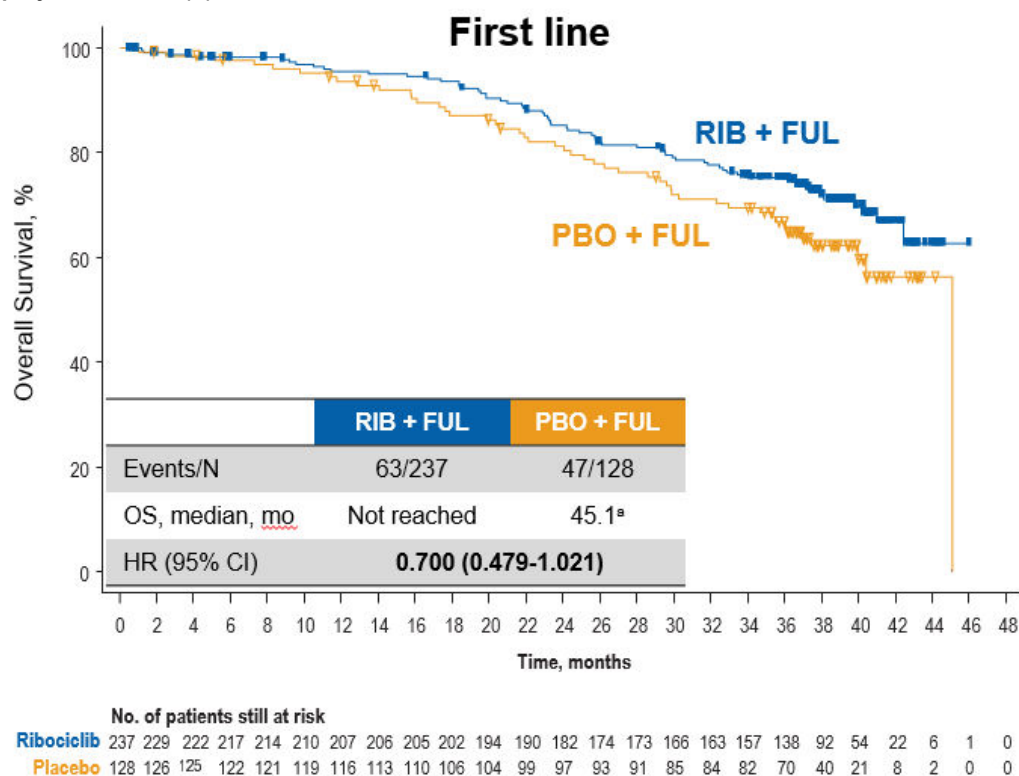
* Dane pochodzą z raportu EMA 2019. ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019.

Wykres 7.
Przeżycie całkowite dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem



Źródło: doniesienie konferencyjne Slamon 2019. Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies.

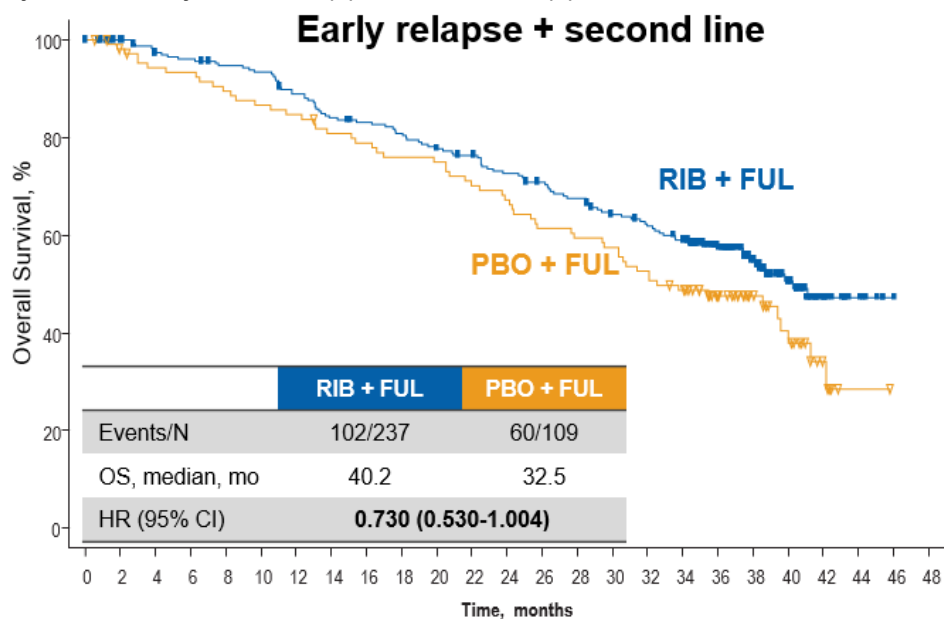
Wykres 8.
Przeżycie całkowite dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja pacjentek w I linii (A)



Źródło: doniesienie konferencyjne Slamon 2019. Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies.

Wykres 9.

Przeżycie całkowite dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja pacjentek wczesnym nawrotem (B) i w II linii leczenia (C)



No. of patients still at risk

	237	231	222	218	213	210	199	188	184	179	172	167	158	152	145	135	129	122	94	63	36	17	7	1	0
Ribociclib	237	231	222	218	213	210	199	188	184	179	172	167	158	152	145	135	129	122	94	63	36	17	7	1	0
Placebo	109	103	98	97	93	90	88	83	81	78	77	72	69	63	61	59	54	49	35	23	15	6	1	0	0

Źródło: doniesienie konferencyjne Slamon 2019. Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies.

4.1.2.1. Analiza w podgrupach

W wyniku przeprowadzonych w badaniu MONALEESA-3 analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy analizowanymi podgrupami. Oznacza to, że przewaga terapii RBC + FLV nad FLV w zakresie przeżycia całkowitego dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności lub braku analizowanych charakterystyk (Tabela 34, Wykres 10).

Tabela 34.

Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

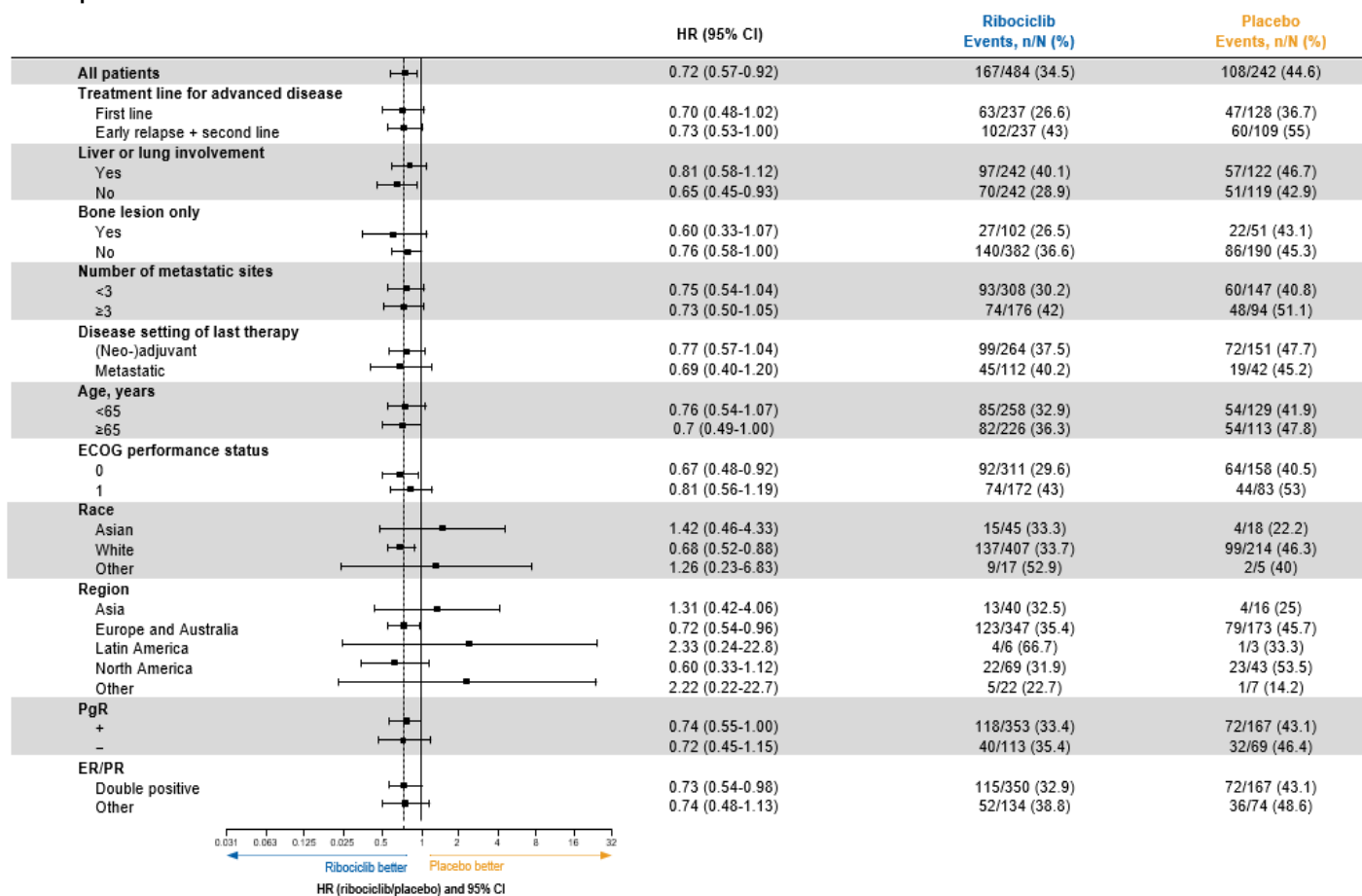
Podgrupa	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
	Zdarzenia, n/N (%)	Zdarzenia, n/N (%)	Zdarzenia, n/N (%)	Zdarzenia, n/N (%)	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	167/484 (35%)	108/242 (45%)	0,72 [0,57; 0,92]	x		
Linia leczenia ze względu na zaawansowaną chorobę	I linia (A)	63/237 (27%)	47/128 (37%)	0,70 [0,48; 1,02]	0,867	
	Szybki nawrót (B) lub II linia (C)	102/237 (43%)	60/109 (55%)	0,73 [0,53; 1,00]		
Obecność przerzutów do wątroby lub płuc	Tak	97/242 (40%)	57/122 (447%)	0,81 [0,58; 1,12]	0,372	
	Nie	70/242 (29%)	51/119 (43%)	0,65 [0,45; 0,93]		
Obecność przerzutów wyłącznie do kości	Tak	27/102 (27%)	22/51 (43%)	0,60 [0,33; 1,07]	0,469	
	Nie	140/382 (37%)	86/190 (45%)	0,76 [0,58; 1,00]		
<3	93/308 (30%)	60/147 (41%)	0,75 [0,54; 1,04]	0,914		

Podgrupa	RBC + FLV		FLV	RBC + FLV vs FLV	
	Zdarzenia, n/N (%)	Zdarzenia, n/N (%)	Zdarzenia, n/N (%)	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Liczba miejsc przerzutów	≥3	74/176 (42%)	48/94 (51%)	0,73 [0,50; 1,05]	
	(Neo)adjuwantowa	99/264 (38%)	72/151 (48%)	0,77 [0,57; 1,04]	
Ostatnia terapia	Z powodu zaawansowanej choroby	45/112 (40%)	19/42 (45%)	0,69 [0,40; 1,20]	0,733
Wiek	<65 lat	85/258 (33%)	54/129 (42%)	0,76 [0,54; 1,07]	0,744
	≥65 lat	82/226 (36%)	54/113 (48%)	0,7 [0,49; 1,00]	
Stan sprawności wg ECOG	0	92/311 (30%)	64/158 (41%)	0,67 [0,48; 0,92]	0,544
	1	74/172 (43%)	44/83 (53%)	0,81 [0,56; 1,19]	
Rasa	Azjatycka	15/45 (33%)	4/18 (22%)	1,42 [0,46; 4,33]	0,362
	Biała	137/407 (34%)	99/214 (46%)	0,68 [0,52; 0,88]	
	Inna	9/17 (53%)	2/5 (40%)	1,26 [0,23; 6,83]	
Region	Azja	13/40 (33%)	4/16 (25%)	1,31 [0,42; 4,06]	0,513
	Europa i Australia	123/347 (35%)	79/173 (46%)	0,72 [0,54; 0,96]	
	Ameryka Łacińska	4/6 (67%)	1/3 (33%)	2,33 [0,24; 22,8]	
	Ameryka Północna	22/69 (32%)	23/43 (54%)	0,60 [0,33; 1,12]	
	Inny	5/22 (23%)	1/7 (14%)	2,22 [0,22; 22,7]	
PR	+	118/353 (33%)	72/167 (43%)	0,74 [0,55; 1,00]	0,923
	-	40/113 (35%)	32/69 (46%)	0,72 [0,45; 1,15]	
ER/PR	ER+/PR+	115/350 (33%)	72/167 (43%)	0,73 [0,54; 0,98]	0,959
	Inny	52/134 (39%)	36/74 (49%)	0,74 [0,48; 1,13]	

Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies. Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019.

Wykres 10.

Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2



Źródło: doniesienie konferencyjne Slamon 2019. Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies.

4.1.3. Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentek, które uzyskały ogólną odpowiedź na leczenie był większy w grupie RBC + FLV niż w ramieniu FLV w ocenie zaślepionej niezależnej komisji (28% vs 16%) oraz w ocenie badacza (32% vs 22%), a różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie. W grupie RBC + FLV większa niż w grupie FLV była także szansa na uzyskanie przez pacjentki częściowej odpowiedzi na leczenie. Ponadto wśród pacjentek otrzymujących terapię RBC + FLV szansa na uzyskanie korzyści klinicznej w ocenie zaślepionej niezależnej komisji była wyższa w porównaniu z grupą kontrolną (70% vs 49%). Przewaga RBC + FLV nad monoterapią FLV nie została jednoznacznie określona w odniesieniu do korzyści klinicznej oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza, dla których analiza wykazała brak istotności statystycznej dla parametru względnego (RR), natomiast wartość NNT wynosi odpowiednio 14 [7; 892] oraz 61 [34; 283]. Odnotowano natomiast istotnie statystycznie mniej przypadków progresji choroby w grupie RBC + FLV w porównaniu z FLV, zarówno w ocenie badacza, jak i zaślepionej niezależnej komisji (Tabela 35).

Przewagę RBC + FLV nad FLV wykazano także w populacji pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania w odniesieniu do:

- ogólnej odpowiedzi na leczenie,
- korzyści klinicznej,
- częściowej odpowiedzi,
- progresji choroby (Tabela 35).

Wynik dla porównania RBC + FLV vs FLV dotyczący całkowitej odpowiedzi w populacji pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania pozostaje niejednoznaczny, ponieważ dla parametru względnego (RR) analiza wykazała brak istotności statystycznej, natomiast wartość NNT wynosi 64 [33; 1355] (Tabela 35).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) nie została osiągnięta w żadnym z ramion badania (Tabela 36).

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie po 6 mies. od randomizacji było o 11% wyższe w grupie RBC + FLV niż w ramieniu kontrolnym. Natomiast prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po 12 mies. od jej uzyskania było tylko o 3% wyższe wśród pacjentek otrzymujących RBC + FLV w porównaniu z monoterapią FLV (Tabela 37, Tabela 38).

Tabela 35.
Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ocena zaślepionej niezależnej komisji: Populacja ogółem*				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)^a	53/193 (28%) ^b	15/97 (16%) ^b	1,78 [1,06; 2,98]	NNT = 9 [5; 42]
Korzyść kliniczna (CBR)^c	135/193 (70%) ^d	47/97 (49%) ^d	1,44 [1,15; 1,81]	NNT = 5 [3; 11]
Całkowita odpowiedź (CR)	1/193 (1%)	1/97 (1%)	0,50 [0,03; 7,95]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Częściowa odpowiedź (PR)	52/193 (27%)	14/97 (14%)	1,87 [1,09; 3,19]	NNT = 8 [5; 32]
Stabilna choroba (SD)^e	53/193 (28%)	27/97 (28%)	0,99 [0,67; 1,46]	-0,004 [-0,11; 0,11]
Progresja choroby (PD)	15/193 (8%)	21/97 (22%)	0,36 [0,19; 0,66]	NNT = 8 [5; 21]
Niekompletna odpowiedź/brak progresji choroby (brak CR/PD)	59/193 (31%)	24/97 (25%)	1,24 [0,82; 1,86]	0,06 [-0,05; 0,17]
Nieznana odpowiedź^f	13/193 (7%)	10/97 (10%)	0,65 [0,30; 1,44]	-0,04 [-0,11; 0,03]
Ocena badacza: Populacja ogółem				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)^a	157/484 (32%) ^g	52/242 (22%) ^g	1,51 [1,15; 1,98]	NNT = 10 [6; 24]
Korzyść kliniczna (CBR)^c	340/484 (70%) ^h	152/242 (63%) ^h	1,12 [0,999; 1,25]	NNT = 14 [7; 892]
Całkowita odpowiedź (CR)	8/484 (2%)	0/242 (0%)	8,52 [0,49; 146,96]	NNT = 61 [34; 283]
Częściowa odpowiedź (PR)	149/484 (31%)	52/242 (22%)	1,43 [1,09; 1,89]	NNT = 11 [7; 38]
Stabilna choroba (SD)^e	161/484 (33%)	83/242 (34%)	0,97 [0,78; 1,20]	-0,01 [-0,08; 0,06]
Progresja choroby (PD)	48/484 (10%)	40/242 (17%)	0,60 [0,41; 0,89]	NNT = 16 [9; 82]

Punkt końcowy	RBC + FLV		FLV	RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Niekompletna odpowiedź/brak progresji choroby (brak CR/PD)	88/484 (18%)	54/242 (22%)		0,81 [0,60; 1,10]	-0,04 [-0,10; 0,02]
Nieznana odpowiedź^f	30/484 (6%)	13/242 (5%)		1,15 [0,61; 2,17]	0,01 [-0,03; 0,04]
Ocena badacza: Populacja pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)^a	155/379 (41%) ⁱ	52/181 (29%) ⁱ		1,42 [1,10; 1,85]	NNT = 9 [5; 26]
Korzyść kliniczna (CBR)^j	263/379 (69%) ^k	108/181 (60%) ^k		1,16 [1,01; 1,33]	NNT = 11 [6; 84]
Całkowita odpowiedź (CR)	6/379 (2%)	0/181 (0%)		6,23 [0,35; 109,92]	NNT = 64 [33; 1355]
Częściowa odpowiedź (PR)	149/379 (39%)	52/181 (29%)		1,37 [1,05; 1,78]	NNT = 10 [6; 43]
Stabilna choroba (SD)^e	161/379 (43%)	83/181 (46%)		0,93 [0,76; 1,13]	-0,03 [-0,12; 0,05]
Progresja choroby (PD)	40/379 (11%)	35/181 (19%)		0,55 [0,36; 0,83]	NNT = 12 [7; 45]
Nieznana odpowiedź^f	23/379 (6%)	11/181 (6%)		1,00 [0,50; 2,00]	-0,0001 [-0,04; 0,04]

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019. Ocena 40% losowo wybranych pacjentek

a) ORR obejmuje CR oraz PR.

b) ORR [95% CI] dla grupy RBC + FLV: [21; 34], dla grupy FLV: [8; 23].

c) CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak CR lub PD trwający co najmniej 24 tyg.

d) CBR [95% CI] dla grupy RBC + FLV: [64; 76], dla grupy FLV: [39; 58].

e) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

f) Progresja choroby, która nie została udokumentowana oraz ≥ 1 zmiana, która nie została poddana ocenie lub została oceniona według innych kryteriów niż zastosowane przed rozpoczęciem badania.

g) Wartość p raportowana w publikacji: <0,001. ORR [95% CI] dla grupy RBC + FLV: [28; 37], dla grupy FLV: [16; 27].

h) Wartość p raportowana w publikacji: 0,020. CBR [95% CI] dla grupy RBC + FLV: [66; 74], dla grupy FLV: [57; 69].

i) Wartość p raportowana w publikacji: 0,003. ORR [95% CI] dla grupy RBC + FLV: [36; 46], dla grupy FLV: [22; 35].

j) CBR w populacji pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg.

k) Wartość p raportowana w publikacji: 0,015. CBR [95% CI] dla grupy RBC + FLV: [65; 74], dla grupy FLV: [53; 67].

Tabela 36.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	Populacja	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
TTR	Ogółem	484	NR [bd]*	242	NR [bd]*	bd	bd
	I linia (A)	238	NR [bd]**	129	NR [bd]**	bd	bd
	Wczesny nawrót (B)	137	NR [bd]**	71	NR [bd]**	bd	bd
	II linia (C)	99	NR [bd]**	38	NR [bd]**	bd	bd
DoR	Ogółem	484	NR [bd]**	242	NR [bd]**	bd	bd
	I linia (A)	238	NR [bd]**	129	NR [bd]**	bd	bd
	Wczesny nawrót (B)	137	12,9 mies. [bd]**	71	13,8 mies. [bd]	bd	bd
	II linia (C)	99	18,7 mies. [bd]**	38	NR [bd]**	bd	bd

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

* Dane pochodzą z raportu FDA 2018. ** Dane pochodzą z raportu NICE 2019.

Tabela 37.

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Czas od randomizacji	RBC + FLV		FLV	
	N	Odsetek pacjentek [95% CI]	N	Odsetek pacjentek [95% CI]
6 mies.	484	27% [23; 31]*	242	16% [12; 22]*

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Jerusalem 2018.

Tabela 38.

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Czas od uzyskania odpowiedzi na leczenie	RBC + FLV		FLV	
	N	Odsetek pacjentek [95% CI]	N	Odsetek pacjentek [95% CI]
12 mies.	484	78% [16; 30]*	242	75% [15; 40]*

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

4.1.4. Zmniejszenie objętości guza

Odsetek pacjentek, u których odnotowano zmniejszenie objętości guza w 8 tygodniu leczenia był istotnie statystycznie wyższy w grupie RBC + FLV w porównaniu z ramieniem FLV (48% vs 38%). Ponadto w grupie pacjentek otrzymujących RBC + FLV więcej pacjentek uzyskało najlepszą zmianę procentową dotyczącą zmniejszenia objętości guza względem wartości początkowej niż w ramieniu kontrolnym FLV (79% vs 66%, Tabela 39).

Tabela 39.

Zmniejszenie objętości guza względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Parametr	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV		P
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	
Zmniejszenie objętości guza w 8 tygodniu	232/484 (48%)*	92/242 (38%)*	1,26 [1,05; 1,52]	11 [6; 43]	0,006*
Najlepsza zmiana procentowa	272/344 (79%)*	110/166 (66%)*	1,19 [1,06; 1,35]	8 [5; 23]	bd

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Jerusalem 2018.

4.1.5. Zaprzestanie terapii

Odsetek pacjentek zaprzestających leczenia niezależnie od przyczyny w grupie RBC + FLV był istotnie statystycznie niższy niż w ramieniu FLV (75% vs 86%). W ramieniu RBC + FLV niższe było w porównaniu z grupą kontrolną ryzyko zaprzestania terapii z powodu progresji choroby, natomiast wyższe było ryzyko zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (Tabela 40).

Tabela 40.
Zaprzestanie terapii dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Przyczyna zaprzestania terapii	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]		
Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.						
Ogółem	279/484 (58%)	165/242 (68%)	0,85 [0,75; 0,95]	NNT = 10 [6; 32]		
Progresja choroby (PD)	193/484 (40%)	142/242 (59%)	0,68 [0,58; 0,79]	NNT = 6 [4; 9]		
Zdarzenia niepożądane (AE)	41/484 (8%)	10/242 (4%)	2,05 [1,05; 4,02]	NNH = 23 [12; 123]		
Decyzja lekarza	22/484 (5%)	7/242 (3%)	nd	nd		
Decyzja pacjentki	21/484 (4%)	5/242 (2%)	nd	nd		
Zgon	2/484 (<1%)	0/242 (0%)	2,51 [0,12; 51,98]	0,004 [-0,004; 0,01]		
Naruszenie protokołu badania	1/484 (<1%)	1/242 (<1%)	nd	nd		
Problem techniczny	0/484 (0%)	1/242 (<1%)	nd	nd		
Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies.						
Ogółem	362/484 (75%)	209/242 (86%)	0,87 [0,81; 0,93]	NNT = 9 [6; 17]		
Progresja choroby (PD)	263/484 (54%)	184/242 (76%)	0,71 [0,64; 0,80]	NNT = 5 [4; 7]		
Zdarzenia niepożądane (AE)	43/484 (9%)	9/242 (4%)	2,39 [1,18; 4,82]	NNH = 19 [11; 59]		
Decyzja lekarza	28/484 (6%)	8/242 (3%)	nd	nd		
Decyzja pacjentki	26/484 (5%)	6/242 (3%)	nd	nd		
Zgon	2/484 (<1%)	1/242 (<1%)	1,00 [0,09; 10,97]	0,00 [-0,01; 0,01]		
Naruszenie protokołu badania	1/484 (<1%)	1/242 (<1%)	nd	nd		
Problem techniczny	0/484 (0%)	1/242 (<1%)	nd	nd		

nd – nie dotyczy

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019.

4.1.6. Jakość życia

Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz BPI-SF. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania odnośnie do średniej zmiany wyników w skali ogólnej jakości życia oraz bólu (Tabela 41, Tabela 43, Tabela 44, Wykres 11) oraz czasu do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej (Tabela 42).

Tabela 41.
Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia oraz bólu względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zmiana względem wartości początkowej	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV		P
	N	Średnia (zakres)*	N	Średnia (zakres)	MD [95% CI]*		
Ogólna jakość życia**							
Od 1. do 19. cyklu leczenia	≥50	bd (3,6–4,9)	≥50	bd (1,3–4,3)	nd		bd
Zakończenia leczenia	184	-5,2 (bd)	113	-5,5 (bd)	0,3 (bd)		bd

Zmiana względem wartości początkowej	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	P
	N	Średnia (zakres)	N	Średnia (zakres)	MD [95% CI]*	
Ból***						
W 8 tygodniu leczenia	361	-4,2 (bd)	169	-2,9 (bd)	-1,3 (bd)	0,517

bd – brak danych; nd – nie dotyczy

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

* Obliczenia własne. ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Fasching 2018a. *** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Jerusalem 2018.

Tabela 42.

Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Komponent / skala	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	P
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30						
Ogółem	484	NR [bd]*	242	22,4 mies. [bd]*	0,721 [0,484; 1,074]*	bd
Ogólna jakość życia	484	NR [22,1; NR]**	242	19,4 mies. [16,6; NR]**	0,80 [0,60; 1,05]**	0,051*****
Zmęczenie	484	bd [bd; bd]	242	bd [bd; bd]	0,96 [0,71; 1,28]***	bd
Ból	484	bd [bd; bd]	242	bd [bd; bd]	1,00 [0,69; 1,43]***	bd
Kwestionariusz BPI-SF						
Najsilniejszy odczuwalny ból	484	25,4 mies. [bd; bd]**	242	NR [bd; bd]**	0,81 [0,58; 1,13]**	0,108*****
Wskaźnik ciężkości bólu	484	25,4 mies. [bd; bd]**	242	NR [bd; bd]**	0,81 [0,60; 1,11]**	0,099*****
	484	NR [bd]*	242	NR [bd]*	0,858 [0,554; 1,330]*	bd
Wskaźnik zakłócenia czynności przez ból	484	NR [bd; bd]**	242	NR [bd; bd]**	0,87 [0,63; 1,21]**	0,206*****
Kwestionariusz EQ-5D-5L						
VAS	484	bd	242	bd	0,874 [0,657; 1,162]****	0,178*****
Klasyfikacja ECOG						
Stan sprawności (PS)	484	NR [bd; bd]****	242	NR [bd; bd]****	0,864 [0,628; 1,188]	0,184

bd – brak danych; BPI-SF – krótki inwentarz bólu (ang. *brief pain inventory – short form*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*)

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies., chyba że zaznaczono inaczej.

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Beck 2019 (brak danych o okresie obserwacji). ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Fasching 2018a. *** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Fasching 2018b. **** Dane pochodzą z raportu FDA 2018. ***** Dane pochodzą z raportu NICE 2019.

Tabela 43.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zmiana względem wartości początkowej	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV
	N	LSM (SEM)	N	LSM (SEM)	Różnica LSM [95% CI]*
Cykl 19, dzień 1	185	3,32 (1,14)	82	4,25 (1,70)	-0,93 [-2,94; 3,08]
Zakończenie leczenia	184	-6,18 (1,68)	113	-4,23 (2,07)	1,95 [-7,18; 3,28]

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*), SEM – błąd standardowy średniej (ang. *standard error of the mean*)
Dane odczytano z wykresu i pochodzą z doniesienia konferencyjnego Fasching 2018b. Wartość SEM liczona jako średnia arytmetyczna obu wąsów odczytanych z wykresu. Wyższa wartość oznacza lepszą jakość życia w danym punkcie pomiaru, przy czym wyższy wynik o wartości ujemnej oznacza pogorszenie jakości życia.

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

* Obliczenia własne.

Tabela 44.

Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia (GHS/QOL) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – ocena bezpośrednio przed zakończeniem leczenia i po zakończeniu leczenia

Zmiana względem wartości początkowej	Parametr	RBC + FLV N = 149	FLV N = 84	RBC + FLV vs FLV MD [95% CI]*
Wizyta na krótko przed zakończeniem leczenia (A)	Średnia (SD)	0,4 (23,0)	1,6 (19,1)	-1,20 [-6,71; 4,31]
Zakończenie leczenia (B)	Średnia (SD)	-5,0 (27,3)	-2,7 (24,5)	-2,30 [-9,13; 4,53]
Różnica (A-B)	Średnia [95% CI]	5,4 [1,7; 9,1]	4,3 [0,4; 8,2]	1,10 [-4,22; 6,42]
	Wartość p	0,004	0,032	

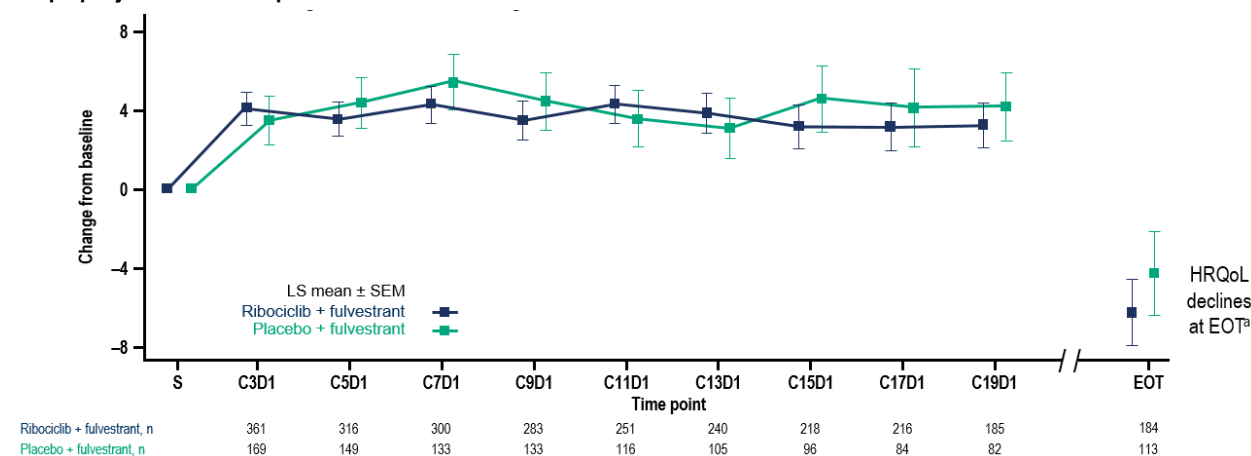
Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Fasching 2018b. Zmiana wynosząca >5 pkt uznawana za klinicznie istotną. Wyniki dotyczą tylko pacjentek, których ocena miała miejsce w ciągu 15 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

* Obliczenia własne.

Wykres 11.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia (GHS/QOL) względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-



Źródło: Fasching 2018b. Stan na dzień 3 listopada 2017 roku (cut-off). Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

EOT – zakończenie leczenia (ang. *end of treatment*)

W analizie zastosowano model efektów liniowych. Wyniki dla EOT dotyczą oceny, która miała miejsce w ciągu 15 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

4.1.7. Zdarzenia niepożądane

Dodanie RBC do terapii FLV wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem (w tym także AE 3. oraz AE 4. stopnia),
- AE prowadzących do redukcji dawki RBC lub PLC,
- AE prowadzących do zaprzestania terapii,
- SAE ogółem (w tym także SAE 3. stopnia),
- SAE przypisanych do schematu leczenia/podejrzewanych o związek z leczeniem (ang. *attributed to the study regimen*, Tabela 45).

Wśród pacjentek leczonych RBC + FLV w porównaniu z grupą FLV ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania było istotnie statystycznie wyższe odnośnie do:

- wydłużenia odstępu QT ogółem,
- wzrostu QTcF o >60 msek. względem wartości początkowej,
- zwiększenie stężenia ALT 3. stopnia,
- zwiększenie stężenia AST 3. stopnia (Tabela 46).

Różnica pomiędzy terapią RBC + FLV a monoterapią FLV nie została jednoznacznie określona odnośnie do ryzyka zwiększenia stężenia ALT 4. stopnia oraz AST 4. stopnia, dla których wynik analizy wskazał na brak istotności statystycznej dla wyniku RR, natomiast wartości NNH wynoszą odpowiednio 53 [31; 199] oraz 80 [41; 1471] (Tabela 46).

Ponadto w grupie RBC + FLV istotnie statystycznie wyższe niż w grupie FLV było ryzyko wystąpienia:

- neutropenii (w tym także 3. oraz 4. stopnia),
- nudności,
- biegunki,
- leukopenii (w tym także 3. stopnia),
- wymiotów (wynik dla 3. stopnia niejednoznaczny, RR = 7,50 [0,43; 130,77], NNH = 69 [37; 478]),
- zaparcie,
- kaszlu,
- świądu,
- łysienia,
- wysypki,
- anemii (Tabela 48, Tabela 47).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami odnośnie do występowania poszczególnych SAE. Wyjątkiem są niejednoznaczne wyniki dla anemii, neutropenii, nudności oraz zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym, dla których analizy wskazały na wynik RR nieistotny statystycznie, natomiast wartość NNH wyniosła odpowiednio 80 [41; 1471], 80 [41; 1471], 69 [37; 478] oraz 53 [31; 199] (Tabela 50).

Tabela 45.

Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE ogółem	479/483 (99%)*	231/241 (96%)*	1,03 [1,01; 1,06]	NNH = 30 [16; 147]
AE 3. stopnia	309/483 (64%)*	61/241 (25%)*	2,53 [2,01; 3,17]	NNH = 2 [2; 3]
AE 4. stopnia	69/483 (14%)*	10/241 (4%)*	3,44 [1,81; 6,56]	NNH = 9 [7; 16]
AE prowadzące do redukcji dawki	160/483 (33%)	8/241 (3%)	17,43 [8,67; 35,03]	NNH = 3 [2; 3]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	83/483 (17%)*	15/241 (6%)*	2,76 [1,63; 4,68]	NNH = 9 [6; 15]
SAE ogółem	138/483 (29%)	40/241 (17%)	1,72 [1,25; 2,36]	NNH = 8 [5; 17]
SAE 3. stopnia	91/483 (19%)*	27/241 (11%)*	1,68 [1,13; 2,51]	NNH = 13 [7; 42]
SAE 4. stopnia	23/483 (5%)*	7/241 (3%)*	1,64 [0,71; 3,77]	0,02 [-0,01; 0,05]
SAE przypisane do schematu leczenia/podejrzewane o związek z leczeniem^a	54/483 (11%)	6/241 (3%)	4,49 [1,96; 10,29]	NNH = 11 [8; 19]
Zgony ogółem^b	13/483 (3%)	8/241 (3%)	0,81 [0,34; 1,93]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Zgony z powodu progresji choroby (PD)^b	7/483 (1%) ^c	7/241 (3%) ^d	0,50 [0,18; 1,41]	-0,01 [-0,04; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

a) Ang. *attributed to the study regimen*.

b) W trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniej przyjętej dawki.

c) Przyczyną zgonu u 1 pacjentki (z przerzutami do płuc w momencie rozpoczęcia badania) był zespół ostrej niewydolności oddechowej, który mógł mieć związek z leczeniem (ang. *suspected to be related to study treatment*). Pozostałe zgony nie zostały uznane za związane z leczeniem (niewydolność serca, zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym, zator tętnicy płucnej, wstrząs krwotoczny, arytmia komorowa).

d) Przyczyną wszystkich zgonów był zator tętnicy płucnej.

Tabela 46.

Zdarzenia niepożądane (AE) specjalnego zainteresowania dla ramienia RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Ogółem	29/483 (6%)	2/241 (1%)	7,23 [1,74; 30,07]	NNH = 19 [13; 36]	
QTcF >480 msek.	27/483 (6%)	7/241 (3%)	1,92 [0,85; 4,36]	0,03 [-0,003; 0,06]	
QTcF >500 msek.	8/483 (2%)	1/241 (<1%)	3,99 [0,50; 31,73]	-0,01 [-0,002; 0,03]	
Wzrost QTcF o >60 msek. od wartości początkowej	31/483 (7%)	1/241 (<1%)	15,47 [2,12; 112,63]	NNH = 16 [12; 27]	
Prowadzące do zaprzestania terapii	3/483 (1%)	0/241 (0%)	3,50 [0,18; 67,49]	0,01 [-0,003; 0,02]	
Zwiększenie stężenia ALT	3. stopnia	32/483 (7%)	1/241 (<1%)	15,97 [2,19; 116,15]	NNH = 16 [11; 25]
	4. stopnia	9/483 (2%)	0/241 (0%)	9,50 [0,56; 162,54]	NNH = 53 [31; 199]
Zwiększenie stężenia AST	3. stopnia	23/483 (5%)	2/241 (1%)	5,74 [1,36; 24,14]	NNH = 25 [16; 58]
	4. stopnia	6/483 (1%)	0/241 (0%)	6,50 [0,37; 114,90]	NNH = 80 [41; 1471]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparaginianowa; QTcF – odstępek QT skorygowany o tętno według wzoru Fridericia
Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

Tabela 47.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz 3. stopnia raportowane u $\geq 15\%$ pacjentek dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	Ogółem				3. stopnia			
	RBC + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	RBC + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia^a	336/483 (70%)	5/241 (2%)	33,53 [14,06; 79,99]	NNH = 1 [1; 1]	225/483 (47%)	0/241 (0%)	225,50 [14,12; 3600,78]	NNH = 2 [1; 2]
Nudności	219/483 (45%)	68/241 (28%)	1,61 [1,28; 2,01]	NNH = 5 [4; 10]	7/483 (1%)	2/241 (1%)	1,75 [0,37; 8,34]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zmęczenie	152/483 (32%)	80/241 (33%)	0,95 [0,76; 1,18]	-0,02 [-0,09; 0,06]	8/483 (2%)	1/241 (<1%)	3,99 [0,50; 31,73]	0,01 [-0,002; 0,03]
Biegunka	140/483 (29%)	49/241 (20%)	1,43 [1,07; 1,90]	NNH = 11 [6; 46]	3/483 (1%)	2/241 (1%)	0,75 [0,13; 4,45]	-0,002 [-0,02; 0,01]
Leukopenia^b	137/483 (28%)	4/241 (2%)	17,09 [6,40; 45,63]	NNH = 3 [3; 4]	65/483 (14%)	0/241 (0%)	65,50 [4,07; 1053,78]	NNH = 7 [6; 9]
Wymioty	129/483 (27%)	31/241 (13%)	2,08 [1,45; 2,98]	NNH = 7 [5; 12]	7/483 (1%)	0/241 (0%)	7,50 [0,43; 130,77]	NNH = 69 [37; 478]
Zaparcia	120/483 (25%)	28/241 (12%)	2,14 [1,46; 3,13]	NNH = 7 [5; 13]	4/483 (1%)	0/241 (0%)	4,50 [0,24; 83,24]	0,01 [-0,002; 0,02]
Ból stawów	116/483 (24%)	64/241 (27%)	0,90 [0,70; 1,18]	-0,03 [-0,09; 0,04]	3/483 (1%)	1/241 (<1%)	1,50 [0,16; 14,31]	0,002 [-0,01; 0,01]
Kaszel	105/483 (22%)	37/241 (15%)	1,42 [1,01; 1,99]	NNH = 15 [8; 187]	0/483 (0%)	0/241 (0%)	nd	nd
Ból głowy	104/483 (22%)	49/241 (20%)	1,06 [0,78; 1,43]	0,01 [-0,05; 0,07]	4/483 (1%)	1/241 (<1%)	1,50 [0,06; 36,68]	0,002 [-0,01; 0,01]
Świąd	96/483 (20%)	16/241 (7%)	2,99 [1,80; 4,97]	NNH = 7 [5; 11]	1/483 (<1%)	0/241 (0%)	1,50 [0,06; 36,68]	0,002 [-0,01; 0,01]
Łysienie	90/483 (19%)	11/241 (5%)	4,08 [2,23; 7,49]	NNH = 7 [5; 10]	0/483 (0%)	0/241 (0%)	nd	nd
Wysypka	89/483 (18%)	14/241 (6%)	3,17 [1,84; 5,45]	NNH = 7 [5; 12]	2/483 (<1%)	0/241 (0%)	2,50 [0,12; 51,87]	0,004 [-0,00; 0,01]
Ból pleców	85/483 (18%)	42/241 (17%)	1,01 [0,72; 1,41]	0,002 [-0,06; 0,06]	8/483 (2%)	2/241 (1%)	2,00 [0,43; 9,33]	0,01 [-0,01; 0,02]
Anemia^c	83/483 (17%)	13/241 (5%)	3,19 [1,81; 5,60]	NNH = 8 [6; 13]	15/483 (3%)	5/241 (2%)	1,50 [0,55; 4,07]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zmniejszenie apetytu	78/483 (16%)	31/241 (13%)	1,26 [0,85; 1,85]	0,03 [-0,02; 0,09]	1/483 (<1%)	0/241 (0%)	1,50 [0,06; 36,68]	0,002 [-0,01; 0,01]

Zdarzenie niepożądane	Ogółem				3. stopnia			
	RBC + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	RBC + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Ból kończyn	66/483 (14%)	39/241 (16%)	0,84 [0,59; 1,22]	-0,03 [-0,08; 0,03]	3/483 (1%)	2/241 (1%)	0,75 [0,13; 4,45]	-0,002 [-0,02; 0,01]
Uderzenia gorąca	64/483 (13%)	41/241 (17%)	0,78 [0,54; 1,12]	-0,04 [-0,09; 0,02]	0/483 (0%)	0/241 (0%)	nd	nd

nd – nie dotyczy

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów, gorączka neutropeniczna, posocznica neutropeniczna.

b) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby krwinek białych, limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów.

c) Dotyczy: anemia, obniżenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych.

Tabela 48.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 4. stopnia raportowane u ≥ 1 pacjentki* dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia ^a	33/483 (7%)	0/241 (0%)	33,50 [2,06; 544,41]	NNH = 14 [10; 22]
Leukopenia ^b	3/483 (1%)	0/241 (0%)	3,50 [0,18; 67,49]	0,01 [-0,003; 0,02]

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

* Założenie przyjęte przez autorów analizy. Szczegółowe wyniki dostępne są w publikacji Slamon 2018a.

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów, gorączka neutropeniczna.

b) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby krwinek białych, limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów.

Tabela 49.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) specjalnego zainteresowania 3–4. stopnia dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia	275/483 (57%)	2/241 (1%)	68,61 [17,22; 273,34]	NNH = 1 [1; 1]
Hepatotoksyczność	68/483 (14%)	15/241 (6%)	2,26 [1,32; 3,87]	NNH = 12 [8; 28]
Zaburzenia układu oddechowego	10/483 (2%)	7/241 (3%)	0,71 [0,27; 1,85]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Choroba śródmiąższowa płuc	1/483 (<1%)	0/241 (0%)	1,50 [0,06; 36,68]	0,002 [-0,01; 0,01]
Wydłużenie odstępu QT	15/483 (3%)	2/241 (1%)	3,74 [0,86; 16,23]	NNH = 43 [23; 285]

Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies. Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019.

Tabela 50.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u $>0,5\%$ pacjentek* z grupy RBC + FLV dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Anemia	6/483 (1%)	0/241 (0%)	6,50 [0,37; 114,90]	NNH = 80 [41; 1471]
Gorączka neutropeniczna	5/483 (1%)	0/241 (0%)	5,50 [0,31; 99,06]	0,01 [-0,001; 0,02]
Neutropenia	6/483 (1%)	0/241 (0%)	6,50 [0,37; 114,90]	NNH = 80 [41; 1471]
Trombocytopenia	3/483 (1%)	0/241 (0%)	3,50 [0,18; 67,49]	0,01 [-0,003; 0,02]
Ból brzucha	5/483 (1%)	1/241 (<1%)	2,49 [0,29; 21,24]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zaparcia	3/483 (1%)	0/241 (0%)	3,50 [0,18; 67,49]	0,01 [-0,003; 0,02]
Nudności	7/483 (1%)	0/241 (0%)	7,50 [0,43; 130,77]	NNH = 69 [37; 478]
Wymioty	7/483 (1%)	1/241 (<1%)	3,49 [0,43; 28,23]	0,01 [-0,003; 0,02]
Niesercowy ból klatki piersiowej	4/483 (1%)	0/241 (0%)	4,50 [0,24; 83,24]	0,01 [-0,002; 0,02]
Gorączka	5/483 (1%)	1/241 (<1%)	2,49 [0,29; 21,24]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	9/483 (2%)	0/241 (0%)	9,50 [0,56; 162,54]	NNH = 53 [31; 199]
Zakażenie dróg moczowych	4/483 (1%)	2/241 (1%)	1,00 [0,18; 5,41]	-0,00002 [-0,01; 0,01]
Złamanie szyjki kości udowej	3/483 (1%)	1/241 (<1%)	1,50 [0,16; 14,31]	0,002 [-0,01; 0,01]

Zdarzenie niepożądane	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zwiększenie stężenia ALT	4/483 (1%)	0/241 (0%)	4,50 [0,24; 83,24]	0,01 [-0,002; 0,02]
Zwiększenie stężenia AST	3/483 (1%)	0/241 (0%)	3,50 [0,18; 67,49]	0,01 [-0,003; 0,02]
Odwodnienie	3/483 (1%)	1/241 (<1%)	1,50 [0,16; 14,31]	0,002 [-0,01; 0,01]
Zawroty głowy	4/483 (1%)	0/241 (0%)	4,50 [0,24; 83,24]	0,01 [-0,002; 0,02]
Ostra niewydolność nerek	5/483 (1%)	0/241 (0%)	5,50 [0,31; 99,06]	0,01 [-0,001; 0,02]
Duszność	6/483 (1%)	5/241 (2%)	0,60 [0,18; 1,94]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Wysięk opłucnowy	6/483 (1%)	3/241 (1%)	1,00 [0,25; 3,96]	-0,00003 [-0,02; 0,02]
Odma płucna	3/483 (1%)	1/241 (<1%)	1,50 [0,16; 14,31]	0,002 [-0,01; 0,01]
Zator tętnicy płucnej	4/483 (1%)	1/241 (<1%)	2,00 [0,22; 17,76]	0,004 [-0,01; 0,02]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparaginianowa

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

Dane pochodzą z clinicaltrials.gov.

* Założenie przyjęte przez autorów analizy. Szczegółowe wyniki dostępne są na stronie clinicaltrials.gov.

4.2. RBC + FLV vs PALB + FLV (MONALEESA-3 vs PALOMA-3)

4.2.1. Przeżycie wolne od progresji

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RBC + FLV oraz PALB + FLV odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), zarówno w ocenie badacza, jak i zaślepionej niezależnej komisji (Tabela 51).

Mediany PFS w ocenie niezależnej komisji nie zostały osiągnięte w obu ramionach, natomiast mediany PFS w ocenie badacza były dłuższe wśród pacjentek leczonych RBC + FLV w porównaniu z PALB + FLV (Tabela 52).

Tabela 51.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		PFS, HR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
Populacja ogółem: ocena zaślepionej niezależnej komisji^a				
20,4 mies.	5,6 mies.	0,492 [0,345; 0,703]	0,27 [0,16; 0,46]	1,82 [0,96; 3,44]
	8,9 mies.		0,37 [0,23; 0,59]	
Populacja ogółem: ocena badacza				
20,4 mies.	5,6 mies.	0,593 [0,480; 0,732]	0,42 [0,32; 0,56]	1,41 [0,995; 2,00]
	8,9 mies.		0,46 [0,36; 0,59]	
	>15 mies.		0,497 [0,398; 0,620]*	
39,4 mies.	5,6 mies.	0,587 [0,488; 0,705]**	0,42 [0,32; 0,56]	1,40 [0,9999; 1,95]

Mediana okresu obserwacji			PFS, HR [95% CI]	
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
	8,9 mies.		0,46 [0,36; 0,59]	1,28 [0,94; 1,74]
	>15 mies.		0,497 [0,398; 0,620]*	1,18 [0,89; 1,58]
Populacja pacjentek z wczesnym nawrotem lub w II linii leczenia: ocena badacza				
	5,6 mies.		0,42 [0,32; 0,56]	1,35 [0,91; 1,99]
20,4 mies.	8,9 mies.	0,565 [0,428; 0,744]***b	0,46 [0,36; 0,59]	1,23 [0,85; 1,78]
	>15 mies.		0,497 [0,398; 0,620]*	1,14 [0,80; 1,62]
	5,6 mies.		0,42 [0,32; 0,56]	1,36 [0,93; 1,98]
39,4 mies.	8,9 mies.	0,571 [0,443; 0,737]**b	0,46 [0,36; 0,59]	1,24 [0,87; 1,77]
	>15 mies.		0,497 [0,398; 0,620]*	1,15 [0,82; 1,61]

* Dane pochodzą z raportu EMA 2016. ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019. *** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2018c.

a) W obu badaniach ocena zaślepionej niezależnej komisji dotyczyła 40% losowo wybranych pacjentek.

b) Pacjentki z wczesnym nawrotem lub w II linii leczenia stanowiły 236/484 (49%) w ramieniu RBC + FLV oraz 109/242 (45%) w ramieniu FLV.

Tabela 52.

Mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		PFS, mediana [95% CI]	
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV	PALB + FLV
Populacja ogółem: ocena zaślepionej niezależnej komisji^a			
20,4 mies.	5,6 mies.	NR [18,2 mies.; NR]*	NR [bd]
	8,9 mies.		NR [10,9 mies.; NR]
Populacja ogółem: ocena badacza			
	5,6 mies.		9,2 mies. [7,5; NR]
20,4 mies.	8,9 mies.	20,5 mies. [18,5; 23,5]	9,5 mies. [9,2; 11,0]
	>15 mies.		11,2 mies. [9,5; 12,9]**
	5,6 mies.		9,2 mies. [7,5; NR]
39,4 mies.	8,9 mies.	20,6 mies. [bd; bd]***	9,5 mies. [9,2; 11,0]
	>15 mies.		11,2 mies. [9,5; 12,9]**
Populacja pacjentek z wczesnym nawrotem lub w II linii leczenia: ocena badacza			
	5,6 mies.		9,2 mies. [7,5; NR]
20,4 mies.	8,9 mies.	14,6 mies. [bd; bd] ^b	9,5 mies. [9,2; 11,0]
	>15 mies.		11,2 mies. [9,5; 12,9]**
	5,6 mies.		9,2 mies. [7,5; NR]
39,4 mies.	8,9 mies.	14,6 mies. [bd; bd]***b	9,5 mies. [9,2; 11,0]
	>15 mies.		11,2 mies. [9,5; 12,9]**

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2018c. ** Dane pochodzą z raportu EMA 2016. *** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019.

a) W obu badaniach ocena zaślepionej niezależnej komisji dotyczyła 40% losowo wybranych pacjentek.

b) Pacjentki z wczesnym nawrotem lub w II linii leczenia stanowiły 236/484 (49%) w ramieniu RBC + FLV oraz 109/242 (45%) w ramieniu FLV.

4.2.2. Przeżycie całkowite

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RBC + FLV oraz PALB + FLV odnośnie do przeżycia całkowitego. Mediana OS nie została osiągnięta w grupie RBC + FLV, natomiast w ramieniu PALB + FLV wyniosła 34,9 mies. (Tabela 53, Tabela 54).

Tabela 53.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		OS, HR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
Populacja ogółem				
20,4 mies.	44,8 mies.	0,670 [0,465; 0,964]*	0,81 [0,64; 1,03]	0,83 [0,54; 1,28]
39,4 mies.		0,724 [0,568; 0,924]		0,89 [0,64; 1,26]
Populacja pacjentek z wczesnym nawrotem lub w II linii leczenia				
39,4 mies.	44,8 mies.	0,730 [0,530; 1,004]**a	0,81 [0,64; 1,03]	0,90 [0,61; 1,34]

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019. ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019.

a) Pacjentki z wczesnym nawrotem lub w II linii leczenia stanowiły 236/484 (49%) w ramieniu RBC + FLV oraz 109/242 (45%) w ramieniu FLV.

Tabela 54.
Mediany przeżycia całkowitego (OS) dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		OS, mediana [95% CI]	
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV	PALB + FLV
Populacja ogółem			
20,4 mies.	44,8 mies.	NR [NR; NR]*	34,9 mies. [28,8; 40,0]
39,4 mies.		NR [42,5 mies.; NR]**	
Populacja pacjentek z wczesnym nawrotem lub w II linii leczenia			
39,4 mies.	44,8 mies.	40,2 mies. [bd; bd]**a	34,9 mies. [28,8; 40,0]

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019. ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019.

a) Pacjentki z wczesnym nawrotem lub w II linii leczenia stanowiły 236/484 (49%) w ramieniu RBC + FLV oraz 109/242 (45%) w ramieniu FLV.

4.2.3. Odpowiedź na leczenie

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami RBC + FLV oraz PALB + FLV w odniesieniu do ogólnej odpowiedzi na leczenie, zarówno w populacji pacjentek ogółem, jak i wśród pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania. Szansa na uzyskanie korzyści klinicznej lub częściowej odpowiedzi na leczenie była istotnie statystycznie wyższa wśród pacjentek stosujących PALB + FLV w porównaniu z RBC + FLV. Z kolei wyższą szansę na uzyskanie całkowitej odpowiedzi odnotowano w grupie RBC + FLV w porównaniu z FLV (Tabela 55, Tabela 56, Tabela 57, Tabela 58).

Tabela 55.

Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
Odpowiedź na leczenie (ORR)^a				
	5,6 mies.		1,60 [0,83; 3,06]	0,95 [0,47; 1,92]
20,4 mies.	8,9 mies.	1,51 [1,15; 1,98]	2,21 [1,30; 3,75]	0,68 [0,38; 1,24]
	>15 mies.		2,29 [1,37; 3,81]*	0,66 [0,37; 1,18]
Korzyść kliniczna (CBR)^b				
	5,6 mies.		1,79 [1,28; 2,52]	0,62 [0,44; 0,89]
20,4 mies.	8,9 mies.	1,12 [0,999; 1,25]	1,68 [1,38; 2,05]	0,67 [0,53; 0,84]
	>15 mies.		1,64 [1,35; 2,00]*	0,68 [0,54; 0,86]
Całkowita odpowiedź (CR)				
20,4 mies.	8,9 mies.	8,52 [0,49; 146,96]	0,06 [0,003; 1,03]	152,37 [2,58; 9003,81]
Częściowa odpowiedź (PR)				
20,4 mies.	8,9 mies.	1,43 [1,09; 1,89]	3,01 [1,63; 5,55]	0,48 [0,24; 0,93]
Stabilna choroba (SD)^c				
20,4 mies.	8,9 mies.	0,97 [0,78; 1,20]	1,14 [0,97; 1,33]	0,85 [0,65; 1,12]

* Obliczono na podstawie danych z raportu EMA 2016.

a) ORR obejmuje CR oraz PR.

b) W badaniu MONALEESA-3 definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak CR lub PD trwający co najmniej 24 tyg. W badaniu PALOMA-3 definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg.

c) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

Tabela 56.

Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
Odpowiedź na leczenie (ORR)^a				
	8,9 mies.		2,27 [1,34; 3,82]	0,63 [0,35; 1,13]
20,4 mies.	>15 mies.	1,42 [1,10; 1,85]	2,47 [1,47; 4,14]*	0,58 [0,32; 1,03]
Korzyść kliniczna (CBR)^b				
20,4 mies.	8,9 mies.	1,16 [1,01; 1,33]	1,76 [1,39; 2,24]	0,66 [0,50; 0,87]
Całkowita odpowiedź (CR)				
20,4 mies.	8,9 mies.	6,23 [0,35; 109,92]	0,06 [0,003; 1,06]	108,47 [1,81; 6497,36]
Częściowa odpowiedź (PR)				
20,4 mies.	8,9 mies.	1,37 [1,05; 1,78]	3,09 [1,69; 5,65]	0,44 [0,23; 0,86]
Stabilna choroba (SD)^c				
20,4 mies.	8,9 mies.	0,93 [0,76; 1,13]	1,13 [0,92; 1,40]	0,82 [0,61; 1,09]

* Obliczono na podstawie danych z raportu EMA 2016.

a) ORR obejmuje CR oraz PR.

b) W obu badaniach w populacji pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg.

c) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

Tabela 57.

Odsetki pacjentek z odpowiedzią na leczenie dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem

Mediana okresu obserwacji		n/N (%)	
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV
Odpowiedź na leczenie (ORR)^a			
	5,6 mies.		35/347 (10%)
20,4 mies.	8,9 mies.	157/484 (32%)	66/347 (19%)
	>15 mies.		73/347 (21%)*
Korzyść kliniczna (CBR)^b			
	5,6 mies.		118/347 (34%)
20,4 mies.	8,9 mies.	340/484 (70%)	231/347 (67%)
	>15 mies.		229/347 (66%)*
Całkowita odpowiedź (CR)			
20,4 mies.	8,9 mies.	8/484 (2%)	0/347 (0%)
Częściowa odpowiedź (PR)			
20,4 mies.	8,9 mies.	149/484 (31%)	66/347 (19%)
Stabilna choroba (SD)^c			
20,4 mies.	8,9 mies.	161/484 (33%)	213/347 (61%)

* Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

a) ORR obejmuje CR oraz PR.

b) W badaniu MONALEESA-3 definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak CR lub PD trwający co najmniej 24 tyg. W badaniu PALOMA-3 definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg.

c) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

Tabela 58.

Odsetki pacjentek z odpowiedzią na leczenie dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania

Mediana okresu obserwacji		n/N (%)	
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV
Odpowiedź na leczenie (ORR)^a			
	8,9 mies.		66/268 (25%)
20,4 mies.	>15 mies.	155/379 (41%)	72/268 (27%)*
Korzyść kliniczna (CBR)^b			
20,4 mies.	8,9 mies.	263/379 (69%)	171/268 (64%) ⁱ
Całkowita odpowiedź (CR)			
20,4 mies.	8,9 mies.	6/379 (2%)	0/268 (0%)
Częściowa odpowiedź (PR)			
20,4 mies.	8,9 mies.	149/379 (39%)	66/268 (25%)
Stabilna choroba (SD)^c			
20,4 mies.	8,9 mies.	161/379 (43%)	143/268 (53%)

* Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

a) ORR obejmuje CR oraz PR.

b) W obu badaniach w populacji pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg.

c) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

4.2.4. Zaprzestanie terapii

Ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny nie było istotnie statystycznie wyższe w grupie RBC + FLV w porównaniu z grupą PALB + FLV. Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami RBC + FLV oraz PALB + FLV odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (Tabela 59).

Tabela 59.
Zaprzestanie terapii dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
Ogółem				
	5,6 mies.		0,55 [0,45; 0,68]	1,53 [1,21; 1,94]
20,4 mies.	8,9 mies.	0,85 [0,75; 0,95]	0,64 [0,55; 0,74]	1,32 [1,09; 1,60]
	44,8 mies.		0,94 [0,89; 0,98]	0,90 [0,80; 1,02]
	5,6 mies.		0,55 [0,45; 0,68]	1,57 [1,026; 1,95]
39,4 mies.	8,9 mies.	0,87 [0,81; 0,93]*	0,64 [0,55; 0,74]	1,36 [1,15; 1,61]
	44,8 mies.		0,94 [0,89; 0,98]	0,92 [0,85; 1,01]
Z powodu zdarzeń niepożądanych (AE)				
	5,6 mies.		1,51 [0,41; 5,52]	1,35 [0,32; 5,83]
20,4 mies.	8,9 mies.	2,05 [1,05; 4,02]	2,31 [0,67; 7,94]	0,89 [0,22; 3,61]
	44,8 mies.		1,59 [0,65; 3,90]	1,29 [0,42; 3,97]
	5,6 mies.		1,51 [0,41; 5,52]	1,58 [0,36; 6,88]
39,4 mies.	8,9 mies.	2,39 [1,18; 4,82]*	2,31 [0,67; 7,94]	1,03 [0,25; 4,27]
	44,8 mies.		1,59 [0,65; 3,90]	1,50 [0,48; 4,71]

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019.

4.2.5. Zdarzenia niepożądane

W porównaniu pośrednim wykazano znamienne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia SAE ogółem oraz SAE 3. stopnia wśród pacjentek otrzymujących RBC + FLV w porównaniu z terapią PALB + FLV (Tabela 60).

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami RBC + IA oraz TMX odnośnie do:

- AE ogółem, w tym AE 3. stopnia i AE 4. stopnia,
- SAE 4. stopnia,
- zgonów ogółem oraz z powodu progresji choroby,
- szczegółowych AE (z wyjątkiem zmęczenia ogółem),
- szczegółowych SAE (Tabela 60, Tabela 61, Tabela 62, Tabela 63, Tabela 64).

W ramieniu RBC + FLV w porównaniu z PALB + FLV wykazano istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia zmęczenia ogółem (Tabela 61).

Tabela 60.

Zdarzenia niepożądane (AE), zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent AE*) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
AE ogółem				
20,4 mies.	5,6 mies.	1,03 [1,01; 1,06]*	1,10 [1,04; 1,16]	0,94 [0,89; 1,002]
	bd ^a		TEAE ogółem: 1,09 [1,04; 1,14]**	0,95 [0,90; 1,004]
AE 3. stopnia				
20,4 mies.	5,6 mies.	2,53 [2,01; 3,17]*	3,60 [2,53; 5,11]	0,70 [0,46; 1,07]
AE 4. stopnia				
20,4 mies.	5,6 mies.	3,44 [1,81; 6,56]*	6,15 [1,92; 19,66]	0,56 [0,15; 2,12]
SAE ogółem				
20,4 mies.	5,6 mies.	1,72 [1,25; 2,36]	0,69 [0,42; 1,12]**	2,51 [1,40; 4,51]
	8,9 mies.		0,73 [0,48; 1,12]	2,35 [1,38; 4,00]
	bd ^a		0,85 [0,57; 1,28]**	2,02 [1,21; 3,37]
SAE 3. stopnia				
20,4 mies.	8,9 mies.	1,68 [1,13; 2,51]*	0,75 [0,41; 1,37]***	2,25 [1,09; 4,65]
SAE 4. stopnia				
20,4 mies.	8,9 mies.	1,64 [0,71; 3,77]*	1,16 [0,30; 4,44]***	1,41 [0,29; 6,82]
Zgony ogółem				
20,4 mies.	5,6 mies.	0,81 [0,34; 1,93] ^b	1,00 [0,18; 5,39]	0,81 [0,12; 5,42]
	bd ^a		0,66 [0,15; 2,94]**	1,22 [0,22; 6,81]
Zgony z powodu progresji choroby				
20,4 mies.	5,6 mies.	0,50 [0,18; 1,41] ^b	1,99 [0,22; 17,71]	0,25 [0,02; 2,81]

* Obliczono na podstawie wartości z raportu EMA 2019. ** Obliczono na podstawie wartości z raportu EMA 2016. *** Obliczono na podstawie wartości z publikacji Verma 2016.

a) W raporcie EMA nie podano mediany okresu obserwacji, podano natomiast cut-off: 31 lipca 2015 roku.

b) W trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniej przyjętej dawki.

Tabela 61.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem* dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
Neutropenia				
20,4 mies.	5,6 mies.	33,53 [14,06; 79,99] ^a	22,60 [10,28; 49,70]	1,48 [0,46; 4,80]
	8,9 mies.		23,18 [10,55; 50,97]	1,45 [0,45; 4,68]

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
	44,8 mies.		24,10 [10,96; 52,96]^b	1,39 [0,43; 4,50]
Nudności				
20,4 mies.	5,6 mies.	1,61 [1,28; 2,01]	1,11 [0,82; 1,50]	1,45 [0,997; 2,11]
	44,8 mies.		1,17 [0,90; 1,52]	1,38 [0,97; 1,95]
Zmęczenie				
20,4 mies.	5,6 mies.	0,95 [0,76; 1,18]	1,42 [1,07; 1,88]	0,67 [0,47; 0,96]
	44,8 mies.		1,40 [1,09; 1,80]	0,68 [0,48; 0,95]
Biegunka				
20,4 mies.	5,6 mies.	1,43 [1,07; 1,90]	1,10 [0,74; 1,62]	1,30 [0,80; 2,11]
	44,8 mies.		1,34 [0,95; 1,89]	1,06 [0,68; 1,66]
Leukopenia				
20,4 mies.	5,6 mies.	17,09 [6,40; 45,63]^c	11,18 [5,36; 23,31]	1,53 [0,45; 5,21]
	8,9 mies.		12,18 [5,85; 25,36]	1,40 [0,41; 4,78]
	44,8 mies.		11,47 [6,04; 21,79]^d	1,49 [0,46; 4,82]
Wymioty				
20,4 mies.	5,6 mies.	2,08 [1,45; 2,98]	1,19 [0,74; 1,91]	1,75 [0,96; 3,18]
	44,8 mies.		1,34 [0,90; 1,98]	1,55 [0,91; 2,65]
Zaparcia				
20,4 mies.	5,6 mies.	2,14 [1,46; 3,13]	1,20 [0,78; 1,87]	1,77 [0,992; 3,17]
	44,8 mies.		1,35 [0,91; 2,00]	1,58 [0,91; 2,73]
Ból stawów				
20,4 mies.	5,6 mies.	0,90 [0,70; 1,18]	0,80 [0,52; 1,24]	1,13 [0,68; 1,88]
	44,8 mies.		0,93 [0,65; 1,33]	0,97 [0,63; 1,51]
Kaszel				
20,4 mies.	5,6 mies.	1,42 [1,01; 1,99]	1,25 [0,74; 2,09]	1,14 [0,61; 2,11]
	44,8 mies.		1,60 [1,05; 2,43]	0,89 [0,52; 1,52]
Ból głowy				
20,4 mies.	5,6 mies.	1,06 [0,78; 1,43]	1,21 [0,83; 1,78]	0,87 [0,54; 1,42]
	44,8 mies.		1,33 [0,96; 1,86]	0,79 [0,51; 1,24]
Łysienie				
20,4 mies.	5,6 mies.	4,08 [2,23; 7,49]	2,54 [1,32; 4,88]	1,61 [0,75; 3,42]
	44,8 mies.		3,04 [1,65; 5,59]	1,34 [0,65; 2,76]
Wysypka				
20,4 mies.	44,8 mies.	3,17 [1,84; 5,45]	3,14 [1,65; 5,97]^e	1,01 [0,44; 2,34]

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
Ból pleców				
20,4 mies.	5,6 mies.	1,01 [0,72; 1,41]	0,75 [0,47; 1,19]	1,35 [0,76; 2,39]
	44,8 mies.		0,97 [0,67; 1,40]	1,04 [0,63; 1,72]
Anemia				
20,4 mies.	5,6 mies.	3,19 [1,81; 5,60] ^f	2,64 [1,63; 4,29]	1,21 [0,57; 2,54]
	44,8 mies.		2,26 [1,51; 3,39] ^g	1,41 [0,70; 2,81]
Zmniejszenie apetytu				
20,4 mies.	5,6 mies.	1,26 [0,85; 1,85]	1,69 [0,93; 3,05]	0,74 [0,37; 1,51]
	44,8 mies.		1,66 [1,01; 2,72]	0,76 [0,40; 1,41]
Ból kończyn				
20,4 mies.	5,6 mies.	0,84 [0,59; 1,22]	0,89 [0,52; 1,52]	0,95 [0,50; 1,80]
	44,8 mies.		1,09 [0,72; 1,65]	0,78 [0,45; 1,35]
Uderzenia gorąca				
20,4 mies.	5,6 mies.	0,78 [0,54; 1,12]	0,91 [0,59; 1,39]	0,86 [0,49; 1,50]
	44,8 mies.		0,93 [0,62; 1,39]	0,84 [0,49; 1,44]

* W badaniu MONALEESA-3: AE raportowane u $\geq 15\%$ pacjentek, w badaniu PALOMA-3: AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentek.

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów, gorączka neutropeniczna, posocznica neutropeniczna.

b) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

c) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby krwinek białych, limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów.

d) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby białych krwinek.

e) Dotyczy: zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem, wykwity skórne o podłożu toksycznym.

f) Dotyczy: anemia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych.

g) Dotyczy: anemia, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

Tabela 62.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. stopnia* dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
Neutropenia				
20,4 mies.	5,6 mies.	225,50 [14,12; 3600,78] ^a	184,50 [11,57; 2943,06]	1,22 [0,02; 61,44]
	8,9 mies.		189,50 [11,88; 3022,51] ^b	1,19 [0,24; 59,82]
	44,8 mies.		200,50 [12,57; 3197,32] ^b	1,12 [0,02; 56,53]
Nudności				
20,4 mies.	5,6 mies.	1,75 [0,37; 8,34]	0,17 [0,01; 4,07]	10,48 [0,30; 368,08]
	8,9 mies.		0,17 [0,01; 4,07]	10,48 [0,30; 368,08]
	44,8 mies.		1,00 [0,09; 10,92]	1,75 [0,10; 30,56]
Zmęczenie				
20,4 mies.	5,6 mies.	3,99 [0,50; 31,73]	1,74 [0,37; 8,31]	2,29 [0,17; 30,65]
	8,9 mies.		1,99 [0,43; 9,29]	2,00 [0,15; 26,91]

Mediana okresu obserwacji			RR [95% CI]	
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
	44,8 mies.		2,24 [0,49; 10,27]	1,78 [0,14; 23,28]
Biegunka				
	5,6 mies.		0,17 [0,01; 4,07]	4,49 [0,12; 174,56]
20,4 mies.	8,9 mies.	0,75 [0,13; 4,45]	0,17 [0,01; 4,07]	4,49 [0,12; 174,56]
	44,8 mies.		0,10 [0,005; 2,07]	7,48 [0,22; 252,49]
Leukopenia				
	5,6 mies.		85,50 [5,34; 1369,80]	0,77 [0,02; 38,84]
20,4 mies.	8,9 mies.	65,50 [4,07; 1053,78]^c	46,37 [6,52; 329,81]^d	1,41 [0,05; 42,37]
	44,8 mies.		64,31 [9,07; 456,13]^d	1,02 [0,03; 30,50]
Wymioty				
	5,6 mies.		0,50 [0,03; 7,92]	15,04 [0,28; 802,81]
20,4 mies.	8,9 mies.	7,50 [0,43; 130,77]	0,50 [0,03; 7,92]	15,04 [0,28; 802,81]
	44,8 mies.		1,00 [0,09; 10,92]	7,52 [0,18; 313,02]
Ból stawów				
	5,6 mies.		1,50 [0,06; 36,63]	0,99 [0,02; 49,94]
20,4 mies.	8,9 mies.	1,50 [0,16; 14,31]	1,50 [0,06; 36,63]	0,99 [0,02; 49,94]
	44,8 mies.		1,50 [0,16; 14,27]	1,00 [0,04; 24,35]
Ból głowy				
	5,6 mies.		1,50 [0,06; 36,63]	1,00 [0,01; 91,87]
20,4 mies.	8,9 mies.	1,50 [0,06; 36,68]	2,50 [0,12; 51,79]	0,60 [0,01; 49,14]
	44,8 mies.		3,50 [0,18; 67,38]	0,43 [0,01; 33,38]
Wysypka				
	8,9 mies.		2,50 [0,12; 51,79] ^e	1,00 [0,01; 72,77]
20,4 mies.	44,8 mies.	2,50 [0,12; 51,87]	3,50 [0,18; 67,38] ^e	0,71 [0,01; 49,37]
Ból pleców				
	5,6 mies.		0,37 [0,08; 1,65]	5,34 [0,63; 45,43]
20,4 mies.	8,9 mies.	2,00 [0,43; 9,33]	0,66 [0,15; 2,94]	3,00 [0,35; 25,55]
	44,8 mies.		0,83 [0,20; 3,44]	2,40 [0,30; 19,53]
Anemia				
	5,6 mies.		1,50 [0,41; 5,45]	1,00 [0,20; 5,14]
20,4 mies.	8,9 mies.	1,50 [0,55; 4,07] ^f	1,66 [0,46; 5,96] ^g	0,90 [0,18; 4,56]
	44,8 mies.		1,87 [0,63; 5,55] ^g	0,80 [0,18; 3,51]

Mediana okresu obserwacji			RR [95% CI]	
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
Zmniejszenie apetytu				
20,4 mies.	5,6 mies.	1,50 [0,06; 36,68]	3,50 [0,18; 67,38]	0,43 [0,01; 33,38]
	8,9 mies.		1,50 [0,16; 14,27]	1,00 [0,20; 50,19]
	44,8 mies.		1,99 [0,22; 17,71]	0,75 [0,02; 36,12]
Ból kończyn				
20,4 mies.	5,6 mies.	0,75 [0,13; 4,45]	0,07 [0,004; 1,38]	10,48 [0,33; 331,64]
	8,9 mies.		0,07 [0,004; 1,38]	10,48 [0,33; 331,64]
	44,8 mies.		0,17 [0,02; 1,59]	4,50 [0,25; 79,85]

* W badaniu MONALEESA-3: AE raportowane u $\geq 15\%$ pacjentek, w badaniu PALOMA-3: AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentek (dla mediany okresu obserwacji: 5,6 mies. oraz 44,8 mies.) lub u wszystkich pacjentek (dla mediany okresu obserwacji: 8,9 mies.).

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów, gorączka neutropeniczna, posocznica neutropeniczna.

b) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

c) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby krwinek białych, limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów.

d) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby białych krwinek.

e) Dotyczy: zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem, wykwity skórne o podłożu toksycznym.

f) Dotyczy: anemia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych.

g) Dotyczy: anemia, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

Tabela 63.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 4. stopnia* dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji			RR [95% CI]	
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
Neutropenia				
20,4 mies.	5,6 mies.	33,50 [2,06; 544,41]^a	14,96 [2,06; 108,75]	2,24 [0,07; 68,60]
	8,9 mies.		16,95 [2,34; 122,79]^b	1,98 [0,06; 60,40]
	44,8 mies.		40,50 [2,51; 654,71]^b	0,82 [0,02; 42,50]
Leukopenia				
20,4 mies.	5,6 mies.	3,50 [0,18; 67,49] ^c	1,00 [0,09; 10,92]	3,51 [0,08; 157,88]
	8,9 mies.		1,00 [0,09; 10,92] ^d	3,51 [0,08; 157,88]
	44,8 mies.		3,50 [0,18; 67,38] ^d	1,00 [0,02; 65,62]

* W badaniu MONALEESA-3: AE raportowane u ≥ 1 pacjentki (założenie przyjęte przez autorów analizy), w badaniu PALOMA-3: AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentek (dla mediany okresu obserwacji: 5,6 mies. oraz 44,8 mies.) lub u wszystkich pacjentek (dla mediany okresu obserwacji: 8,9 mies.).

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów, gorączka neutropeniczna, posocznica neutropeniczna.

b) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

c) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby krwinek białych, limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów.

d) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby białych krwinek.

Tabela 64.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)* dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
Gorączka neutropeniczna				
20,4 mies.	8,9 mies.	5,50 [0,31; 99,06]**	1,00 [0,09; 10,92]***	5,52 [0,13; 235,32]
Neutropenia				
20,4 mies.	8,9 mies.	6,50 [0,37; 114,90]**	4,50 [0,24; 83,11]***a	1,44 [0,02; 86,55]
Gorączka				
20,4 mies.	8,9 mies.	2,49 [0,29; 21,24]**	4,50 [0,24; 83,11]***	0,55 [0,01; 20,66]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)				
20,4 mies.	8,9 mies.	9,50 [0,56; 162,54]**	0,25 [0,02; 2,73]***	38,11 [0,93; 1561,80]
Wysięk opłucnowy				
20,4 mies.	8,9 mies.	1,00 [0,25; 3,96]**	0,50 [0,10; 2,44]***	2,00 [0,24; 16,40]
Zator tętnicy płucnej				
20,4 mies.	8,9 mies.	2,00 [0,22; 17,76]**	3,50 [0,18; 67,38]***b	0,57 [0,01; 22,56]

* W badaniu MONALEESA-3: SAE raportowane u $\geq 0,5\%$ pacjentek z grupy RBC + FLV (założenie przyjęte przez autorów analizy), w badaniu PALOMA-3: SAE raportowane u >1 pacjentki. ** Obliczono na podstawie danych ze strony clinicaltrials.gov. *** Obliczono na podstawie danych z publikacji Verma 2019.

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

b) Dotyczy: wysięk opłucnowy, zakrzepica tętnicy płucnej.

4.2.6. Jakość życia

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie do czasu do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia w ocenie ogólnej jakości życia oraz bólu. Porównanie jakości życia było utrudnione ze względu na ograniczoną ilość wspólnych punktów końcowych oraz sposób raportowania wyników (Tabela 65, Tabela 66).

Tabela 65.

Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		MD [95% CI]	
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV
Ogólna jakość życia			
20,4 mies.	5,6 mies.	Od 1. do 19. cyklu leczenia: bd* Zakończenie leczenia: 0,3 [bd]*	Ogółem: -0,5 [bd] ^b
Ból			
20,4 mies.	5,6 mies.	W 8. tyg. leczenia: -1,3 [bd]**a	Ogółem: -3,5 [-8,5; -2,1]***c

* Obliczono na podstawie danych z doniesienia konferencyjnego Fasching 2018a. ** Obliczono na podstawie danych z doniesienia konferencyjnego Jerusalem 2018. *** Dane pochodzą z publikacji Harbeck 2016.

a) Wartość p raportowana w publikacji = 0,517.

b) Wartość p raportowana w publikacji = 0,03. Istotność statystyczną określono na podstawie wartości p.

c) Wartość p raportowana w publikacji = 0,0011.

Tabela 66.

Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia* (kwestionariusz EORTC QLQ-C30) dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
Ogólna jakość życia				
20,4 mies.	5,6 mies.	0,80 [0,60; 1,05]**	0,641 [0,45; 0,91]****	1,25 [0,80; 1,96]
Ból				
20,4 mies.	5,6 mies.	1,00 [0,69; 1,43]**	0,642 [0,487; 0,846]****	1,56 [0,99; 2,46]

* W badaniu MONALEESA-3: o co najmniej 10% od wartości początkowej; w badaniu PALOMA-3: o co najmniej 10 punktów od wartości początkowej. ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Fasching 2018a. *** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Fasching 2018b. **** Dane pochodzą z publikacji Harbeck 2016.

4.3. RBC + IA vs IA (MONALEESA-7)

4.3.1. Przeżycie wolne od progresji

Dodanie RBC do IA przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji, [redacted] jak i w ocenie badacza (27,5 mies. vs 13,8 mies.). Ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek otrzymujących RBC + IA było niższe niż w grupie kontrolnej [redacted] o 43% w ocenie badacza (Tabela 67, Wykres 12).

Znamienna statystycznie przewaga RBC + HTH nad HTH była obserwowana również w populacji ogółem, w ocenie niezależnej komisji oraz w ocenie badacza, a także niezależnie od przypisanej HTH (IA, TMX). W populacji pacjentek ogółem, w ramieniu RBC + HTH w porównaniu z grupą kontrolną ryzyko wystąpienia kolejnej progresji (PFS2) było niższe o 31%, a różnica ta była istotna statystycznie (Tabela 68, Wykres 13, Wykres 14, Wykres 15).

W grupie RBC + HTH po 12 mies. od randomizacji estymowany odsetek pacjentek wolnych od progresji choroby (PFS) był o 17% wyższy niż w ramieniu kontrolnym. Różnica na korzyść terapii RBC + HTH nad HTH utrzymuje się w czasie. Po 42 mies. od randomizacji odsetek pacjentek wolnych od kolejnej progresji choroby (PFS2) był wyższy w grupie badanej niż w ramieniu kontrolnym (55% vs 38%, Tabela 69).

Tabela 67.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji	RBC + IA		IA		RBC + IA vs IA	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Mediana okresu obserwacji	RBC + IA		IA		RBC + IA vs IA	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
Ocena badacza						
19,2 mies.	248	27,5 mies. [19,1; NR]	247	13,8 mies. [12,6; 17,4]	0,57 [0,44; 0,74]	bd

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 68.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy	Populacja	RBC + HTH		HTH		RBC + HTH vs HTH		
			N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P	
Ocena zaślepionej niezależnej komisji ^a									
19,2 mies.	PFS	Ogółem	133	NR [19,9 mies.; NR]	134	11,1 mies. [7,4; 16,9]	0,43 [0,29; 0,63]	bd	
Ocena badacza									
19,2 mies.	PFS	Ogółem	335	23,8 mies. [19,2; NR]	337	13,0 mies. [11,0; 16,4]	0,55 [0,44; 0,69]	<0,0001	
19,2 mies.	PFS2 ^b	Ogółem	335	NR [27,9 mies.; NR]*	337	NR [28,2 mies.; NR]*	0,841 [0,598; 1,183]*	bd	
19,2 mies.	PFS	Z cenzurowaniem ^c	bd	23,8 mies. [19,4; NR]	bd	13,3 mies. [11,1; 16,5]	0,55 [0,44; 0,69]	<0,0001	
19,2 mies.	PFS	Przypisana HTH	IA	248	27,5 mies. [19,1; NR]	247	13,8 mies. [12,6; 17,4]	0,57 [0,44; 0,74]	bd
19,2 mies.	PFS		TMX	87	22,1 mies. [16,6; 24,7]	90	11,0 mies. [9,1; 16,4]	0,59 [0,39; 0,88]	bd
34,6 mies.	PFS2 ^b	Ogółem	335	NR [bd]**	337	32,3 mies. [bd]**	0,69 [0,55; 0,87]**	bd	

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019. ** Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

a) Ocena 40% losowo wybranych pacjentek.

b) PFS2 – definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń: progresja w trakcie kolejnej linii terapii; zgon.

c) W momencie ostatniej oceny choroby przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej.

Tabela 69.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) oraz przeżyciem wolnym od kolejnej progresji (PFS2) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Czas od randomizacji	Punkt końcowy	RBC + HTH		HTH	
		N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	PFS	335	83% [78; 87]*	337	73% [68; 77]*
12 mies.		335	72% [66; 76]*	337	55% [49; 60]*
18 mies.		335	58% [52; 64]*	337	41% [35; 46]*
24 mies.		335	49% [40; 57]*	337	33% [25; 40]*
42 mies.	PFS2 ^a	335	55% [47; 62]**	337	38% [28; 47]**

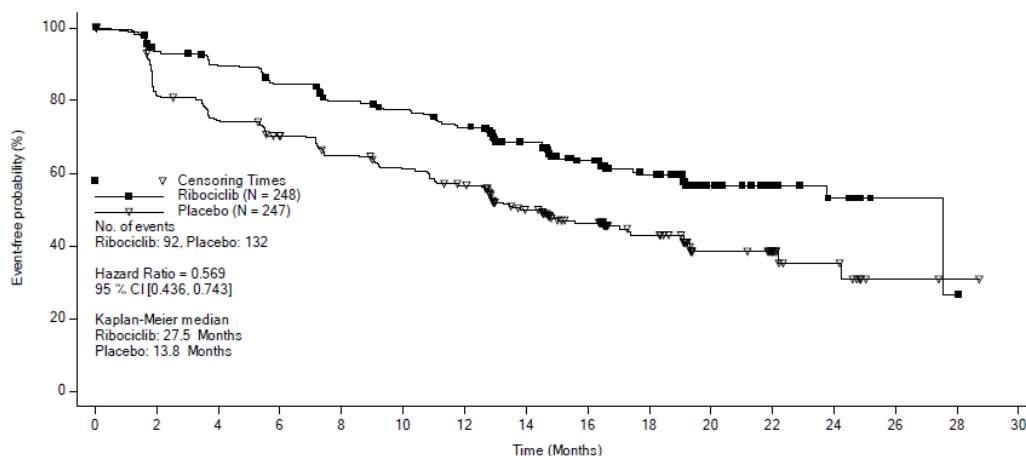
Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019. ** Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

a) PFS2 – definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń: progresja w trakcie kolejnej linii terapii; zgon.

Wykres 12.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

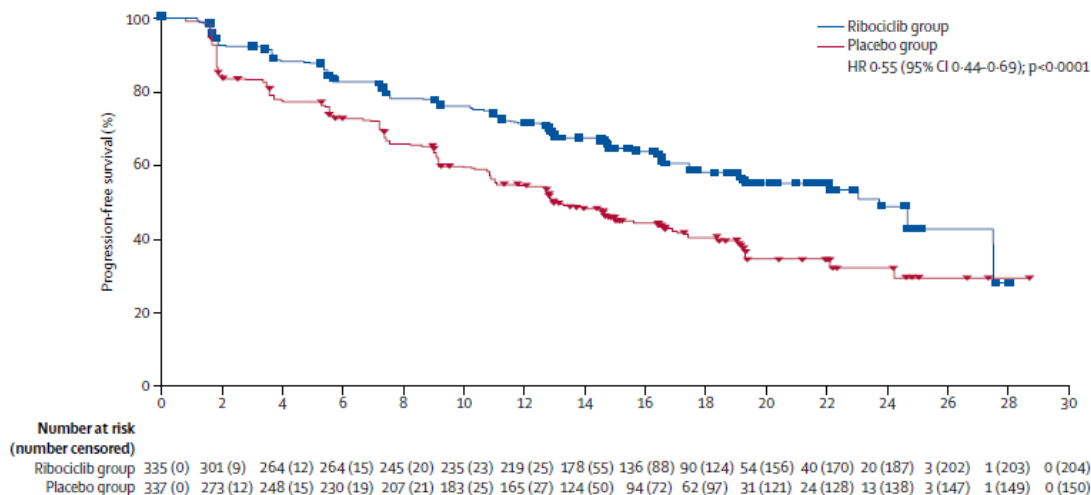


Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Ribociclib	248	223	212	199	183	175	163	132	100	66	38	27	15	2	1	0
Placebo	247	195	177	163	149	138	126	95	72	48	25	19	9	2	1	0

Źródło: raport EMA 2019. Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

Wykres 13.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

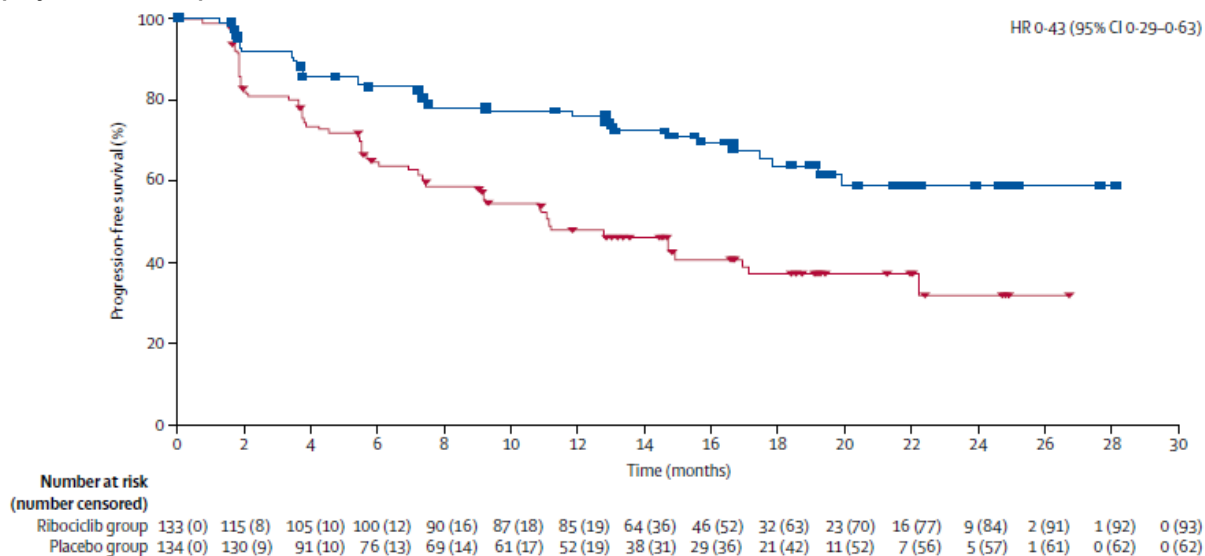


Number at risk (number censored)	Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Ribociclib group	335 (0)	301 (9)	264 (12)	264 (15)	245 (20)	235 (23)	219 (25)	178 (55)	136 (88)	90 (124)	54 (156)	40 (170)	20 (187)	3 (202)	1 (203)	0 (204)	
Placebo group	337 (0)	273 (12)	248 (15)	230 (19)	207 (21)	183 (25)	165 (27)	124 (50)	94 (72)	62 (97)	31 (121)	24 (128)	13 (138)	3 (147)	1 (149)	0 (150)	

Źródło: Tripathy 2018a. Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

Wykres 14.

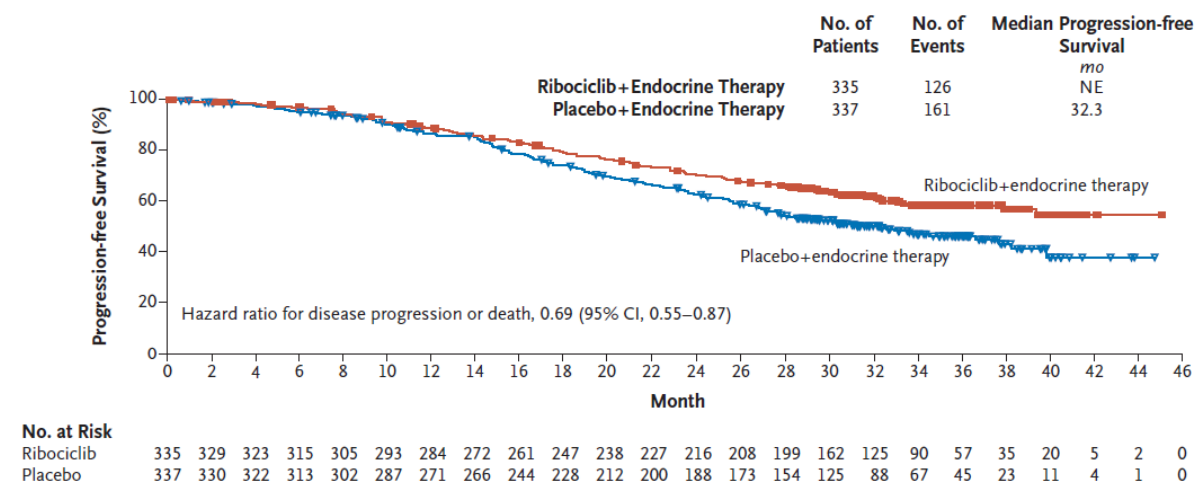
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie zaślepionej niezależnej komisji dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-



Źródło: Tripathy 2018a. Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

Wykres 15.

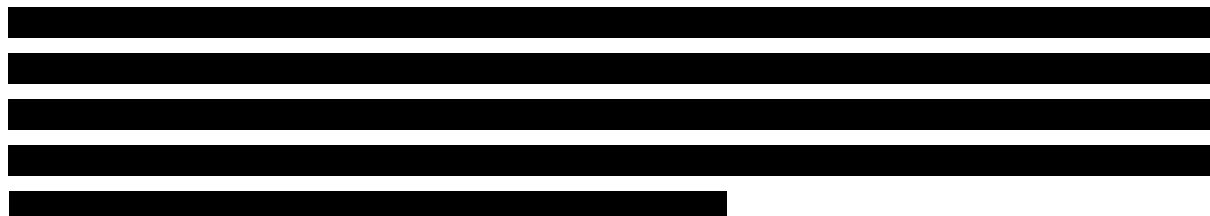
Przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2)* w ocenie badacza dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-



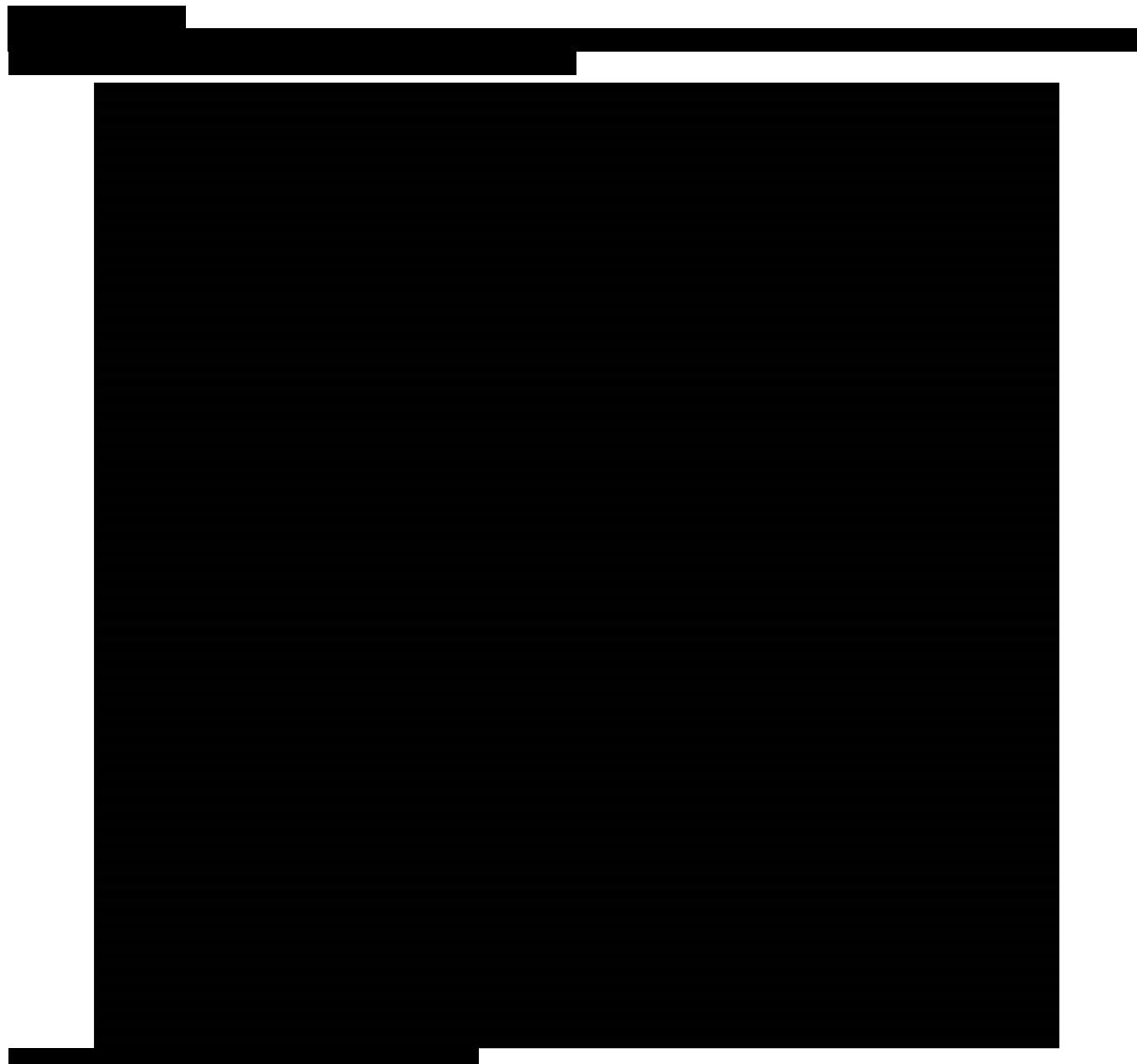
Źródło: Im 2019. Mediana okresu obserwacji: 34,6 mies.

* PFS2 – definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń: progresja w trakcie kolejnej linii terapii; zgon.

4.3.1.1. Analiza w podgrupach



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



4.3.2. Przeżycie całkowite

W pierwszej analizie pośredniej dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe. Wśród pacjentek otrzymujących w ramach hormonoterapii IA mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnym ramieniu badania. W populacji ogółem w grupie RBC + IA mediana przeżycia całkowitego również nie została osiągnięta, natomiast w ramieniu kontrolnym wyniosła 29,4 mies., jednak ta różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (Tabela 71, Tabela 73, Tabela 72).

W drugiej analizie pośredniej przedstawiono dane dla dłuższego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji: 34,6 mies.). Odnotowano istotną statystycznie przewagę RBC + IA nad IA odnośnie do przeżycia całkowitego. Leczenie RBC w skojarzeniu z IA w porównaniu z IA wiązało się z 30-procentowym zmniejszeniem ryzyka zgonu, a mediana przeżycia całkowitego pacjentek leczonych RBC + IA nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 40,7 mies. Estymowany odsetek pacjentek pozostających przy życiu po 42 mies. od momentu randomizacji był o 27% wyższy

wśród chorych otrzymujących RBC + IA w porównaniu z terapią IA (Tabela 73, Tabela 72, Tabela 74, Wykres 17, Wykres 18).

Tabela 71.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji	RBC + IA		IA		RBC + IA vs IA	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
19,2 mies.	248	NR [bd]*	247	NR [bd]*	0,798 [0,491; 1,295]*	bd
34,6 mies.	248	NR [bd]**	247	40,7 mies. [bd]**	0,70 [0,50; 0,98]**	bd

Tabela 72.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Populacja	RBC + HTH		HTH		RBC + HTH vs HTH		
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	P	
Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.							
Przypisana HTH	IA	248	NR [bd]*	247	NR [bd]*	0,798 [0,491; 1,295]*	bd
	TMX	87	NR [bd]*	90	NR [bd]*	1,384 [0,607; 3,158]*	bd
Ogółem		335	NR [NR; NR]*	337	29,4 mies. [28,2; NR]*	0,916 [0,601; 1,396]*	0,341*
Mediana okresu obserwacji: 34,6 mies.							
Przypisana HTH	IA	248	NR [bd]**	247	40,7 mies. [bd]**	0,70 [0,50; 0,98]**	bd
	TMX	87	NR [bd]**	90	NR [bd]**	0,79 [0,45; 1,38]**	bd
Ogółem		335	NR [bd]**	337	40,9 mies. [bd]**	0,71 [0,54; 0,95]**	0,00973**

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

** Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

Tabela 73.

Liczba zgonów dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Populacja	RBC + HTH	HTH
Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.		
Przypisana HTH	IA	30/248 (12%)*
	TMX	13/87 (15%)
Ogółem	43/335 (13%)	46/337 (14%)
Mediana okresu obserwacji: 34,6 mies.		
Przypisana HTH	IA	61/248 (25%)**
	TMX	22/87 (25%)**
Ogółem	83/335 (25%)**	109/337 (32%)**

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

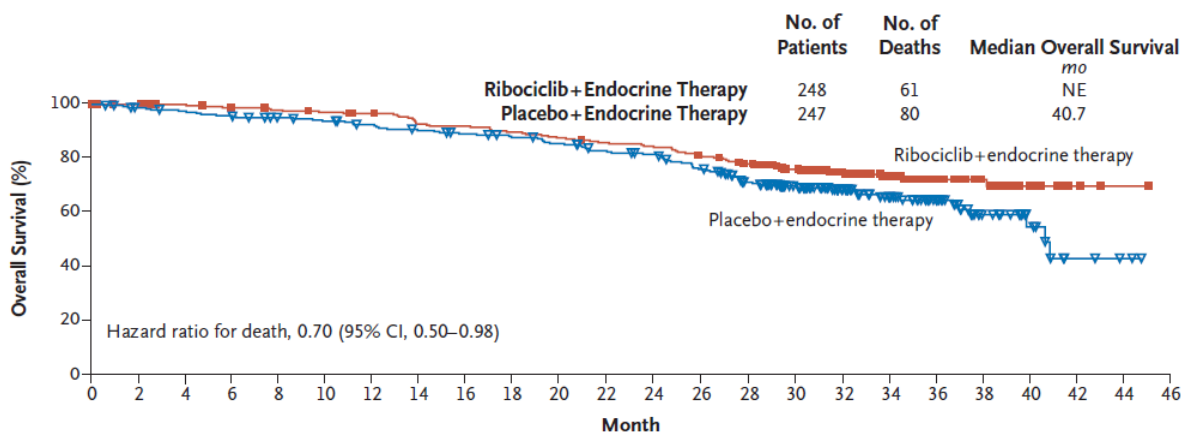
** Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

Tabela 74.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Populacja	Czas od randomizacji	RBC + HTH		HTH		
		N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	
Przypisana HTH	IA	42 mies.	248	70% [61; 77]	247	43% [26; 59]
	TMX	42 mies.	87	71% [58; 81]	90	55% [36; 70]
Ogółem		24 mies.	335	83% [78; 87]	337	82% [77; 86]
		36 mies.	335	72% [66; 77]	337	65% [59; 70]
		42 mies.	335	70% [64; 76]	337	46% [32; 59]

Mediana okresu obserwacji: 34,6 mies.
Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

Wykres 17.
Przeżycie całkowite dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek w rakiem piersi HR+ HER2-

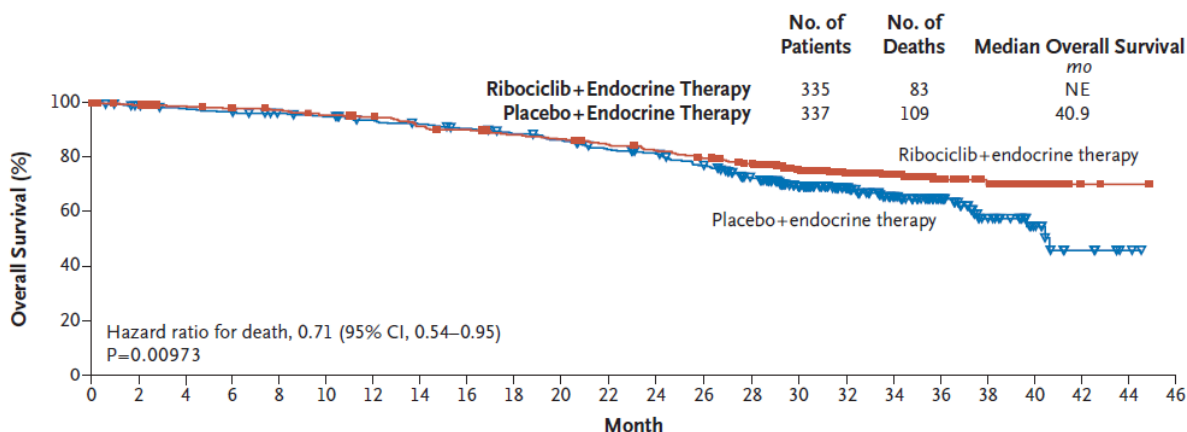


No. at Risk

Ribociclib	248	245	241	326	233	230	226	216	213	206	201	196	192	184	174	142	113	80	49	29	16	5	2	0
Placebo	247	240	236	232	225	221	215	209	204	199	193	183	179	165	145	116	87	67	46	24	12	4	2	0

Źródło: Im 2019. Mediana okresu obserwacji: 34,6 mies.

Wykres 18.
Przeżycie całkowite dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-



No. at Risk

Ribociclib	335	330	325	320	316	309	304	292	287	279	274	266	258	249	236	193	155	110	68	43	25	7	3	0
Placebo	337	330	325	321	314	309	301	295	288	280	272	258	251	235	210	166	122	92	62	33	19	7	2	0

Źródło: Im 2019. Mediana okresu obserwacji: 34,6 mies.

4.3.2.1. Analiza w podgrupach

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy zdefiniowanymi grupami odnośnie do przeżycia całkowitego, co oznacza, że przewaga terapii RBC + HTH nad HRTH dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności lub braku testowanych charakterystyk (Tabela 75, Wykres 19).

Tabela 75.

Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) w ocenie badacza dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Podgrupa	RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	
	Zdarzenia, n/N (%)	Zdarzenia, n/N (%)	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	83/335 (25%)	109/337 (32%)	0,71 [0,54; 0,95]	x
Przypisana HTH	TMX	22/87 (25%)	29/90 (32%)	0,79 [0,45; 1,38]
	IA	61/248 (25%)	80/247 (32%)	0,70 [0,50; 0,98]
Stan sprawności wg ECOG	0	55/245 (22%)	74/255 (29%)	0,72 [0,50; 1,02]
	≥1	27/87 (31%)	35/79 (44%)	0,67 [0,40; 1,12]
Wiek	<40 lat	30/98 (31%)	34/88 (39%)	0,79 [0,48; 1,30]
	≥40 lat	53/237 (22%)	75/249 (30%)	0,68 [0,48; 0,98]
Rasa	Azjatycka	16/99 (16%)	37/99 (37%)	0,40 [0,22; 0,72]
	Inna niż azjatycka	57/200 (29%)	65/213 (31%)	0,91 [0,64; 1,30]
Wcześniejsza CTH z powodu zaawansowanej choroby	Tak	13/47 (28%)	19/47 (40%)	0,67 [0,33; 1,35]
	Nie	70/288 (24%)	90/290 (31%)	0,73 [0,54; 1,00]
Wcześniejsza CTH (neo)adjuwantowa ^a	Tak	46/138 (33%)	51/138 (37%)	0,91 [0,60; 1,36]
	Nie	24/150 (16%)	39/152 (26%)	0,54 [0,32; 0,91]
Wcześniejsza HTH (neo)adjuwantowa	Tak	40/127 (32%)	52/141 (37%)	0,91 [0,60; 1,39]
	Nie	43/208 (21%)	57/196 (29%)	0,68 [0,45; 1,00]
Status receptorów hormonalnych	ER+ oraz PR+	67/286 (23%)	86/286 (30%)	0,74 [0,54; 1,02]
	Inny	16/49 (33%)	23/51 (45%)	0,64 [0,33; 1,22]
Region	Azja	16/92 (17%)	34/88 (39%)	0,43 [0,24; 0,78]
	Europa i Australia	39/136 (29%)	42/139 (30%)	0,97 [0,62; 1,52]
	Ameryka Łacińska	9/31 (29%)	9/25 (36%)	0,63 [0,23; 1,70]
	Ameryka Północna	12/47 (26%)	16/50 (32%)	0,86 [0,40; 1,87]
	Inny	7/29 (24%)	8/35 (23%)	0,78 [0,27; 2,25]
Obecność przerzutów do wątroby lub płuc	Tak	50/173 (29%)	62/169 (37%)	0,73 [0,50; 1,05]
	Nie	33/162 (20%)	47/168 (28%)	0,70 [0,48; 1,09]

Podgrupa		RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	Wartość p dla interakcji
		Zdarzenia, n/N (%)	Zdarzenia, n/N (%)	HR [95% CI]	
Obecność przerzutów wyłącznie do kości	Tak	19/81 (24%)	18/78 (23%)	1,00 [0,53; 1,93]	0,250
	Nie	64/254 (25%)	91/259 (35%)	0,65 [0,47; 0,90]	
Liczba miejsc przerzutów	<3	50/219 (23%)	60/217 (28%)	0,85 [0,58; 1,25]	0,206
	≥3	33/116 (28%)	49/120 (41%)	0,58 [0,37; 0,91]	
Czas od zakończenia wcześniejszej HTH	Brak	43/208 (21%)	57/196 (29%)	0,68 [0,45; 1,00]	0,456
	Progresja ≤12 mies.	35/100 (35%)	46/105 (44%)	0,80 [0,51; 1,27]	
	Progresja >12 mies.	5/25 (20%)	6/35 (17%)	1,53 [0,44; 5,34]	

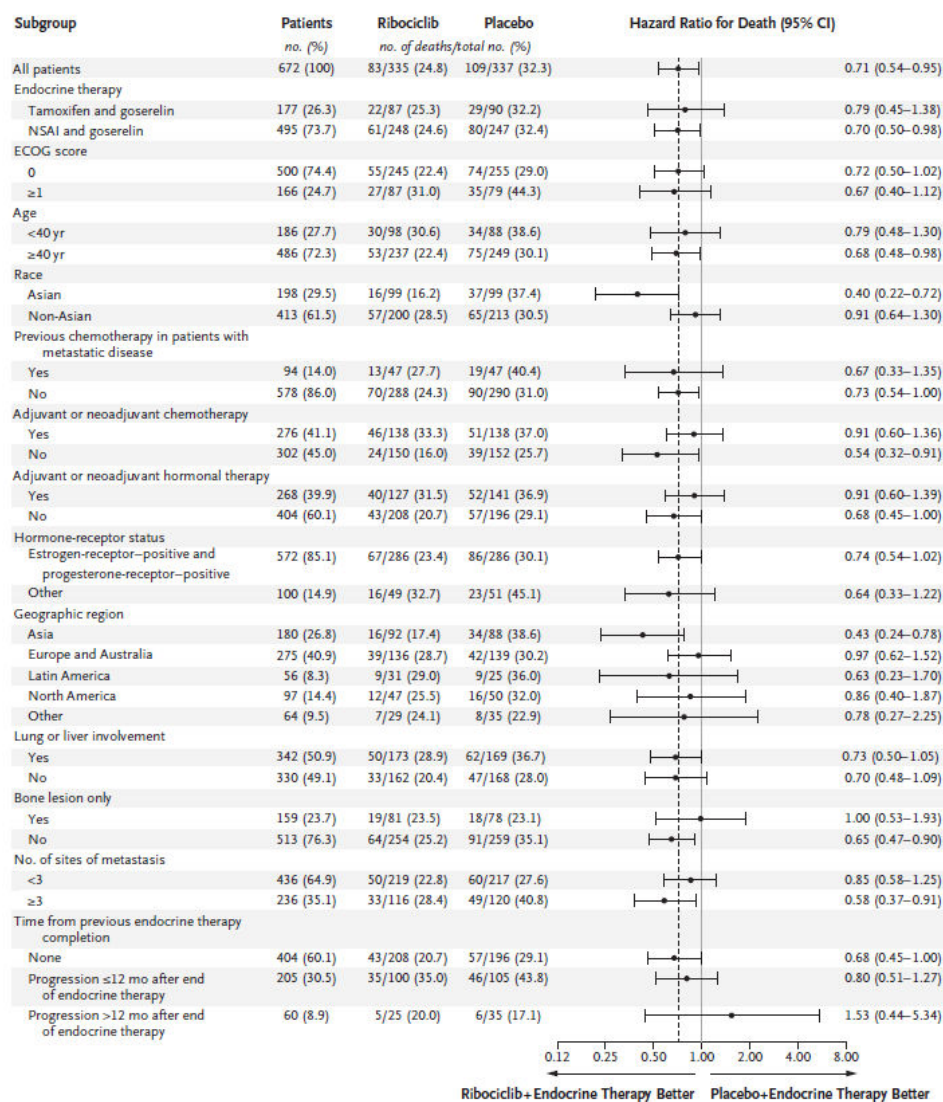
Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

a) Dotyczy wyłącznie pacjentów, którzy nie otrzymali CTH po zdiagnozowaniu choroby przerzutowej (przed włączeniem do badania).

Wykres 19.

Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) w ocenie badacza dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-



Źródło: Im 2019. Mediana okresu obserwacji: 34,6 mies.

4.3.3. Odpowiedź na leczenie

W grupie RBC + IA w porównaniu z grupą IA odnotowano istotny statystycznie wyższy odsetek pacjentek z ogólną oraz częściową odpowiedzią na leczenie, a także odsetek pacjentek uzyskujących korzyść kliniczną (Tabela 76).

Podobne wyniki wskazujące na przewagę RBC + HTH nad HTH odnotowano zarówno w populacji ogółem (w ocenie zasłепionej niezależnej komisji oraz ocenie badacza), jak i w populacji pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania (Tabela 77).

Wyniki dotyczące czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie dostępne są wyłącznie w populacji ogółem, niezależnie od przypisanej HTH (IA, TMX). W populacji ogółem mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta w obu grupach, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie pacjentek otrzymujących terapię RBC + HTH w porównaniu z grupą HTH (21,3 mies. vs 17,5 mies.). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie po 6 mies. od randomizacji w populacji ogółem było wyższe o 10% w grupie RBC + HTH niż w ramieniu HTH. Ponadto w tej samej populacji prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po 12 mies. od jej uzyskania było o 20% wyższe w ramieniu RBC + HTH niż w grupie kontrolnej (Tabela 78, Tabela 79, Tabela 80, Wykres 20, Wykres 21).

Tabela 76.
Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Populacja ogółem*				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)^a	97/248 (39%) ^b	72/247 (29%) ^b	1,34 [1,05; 1,72]	NNT = 11 [6; 61]
Korzyść kliniczna (CBR)^c	199/248 (80%) ^d	166/247 (67%) ^d	1,19 [1,07; 1,33]	NNT = 8 [5; 19]
Całkowita odpowiedź (CR)	7/248 (3%)	4/247 (2%)	1,74 [0,52; 5,88]	0,01 [-0,01; 0,04]
Częściowa odpowiedź (PR)	90/248 (36%)	68/247 (28%)	1,32 [1,02; 1,71]	NNT = 12 [6; 172]
Stabilna choroba (SD)^e	77/248 (31%)	82/247 (33%)	0,94 [0,72; 1,21]	-0,02 [-0,10; 0,06]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

a) ORR obejmuje CR oraz PR.

b) ORR [95% CI] dla grupy RBC + IA: [33; 45], dla grupy IA: [24; 35].

c) CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak CR lub PD trwający co najmniej 24 tyg.

d) CBR [95% CI] dla grupy RBC + IA: [75; 85], dla grupy IA: [61; 73].

e) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

Tabela 77.
Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ocena zaślepionej niezależnej komisji: Populacja ogółem*				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	61/133 (46%) ^b	38/134 (28%) ^b	1,62 [1,17; 2,24]	NNT = 6 [4; 17]
Korzyść kliniczna (CBR) ^c	101/133 (76%) ^d	82/134 (61%) ^d	1,24 [1,05; 1,46]	NNT = 7 [4; 27]
Całkowita odpowiedź (CR)	4/133 (3%)	1/134 (1%)	4,03 [0,46; 35,58]	0,02 [-0,01; 0,06]
Częściowa odpowiedź (PR)	57/133 (43%)	37/134 (28%)	1,55 [1,11; 2,17]	NNT = 7 [4; 26]
Stabilna choroba (SD) ^e	28/133 (21%)	30/134 (22%)	0,94 [0,60; 1,48]	-0,01 [-0,11; 0,09]
Progresja choroby (PD)	9/133 (7%)	24/134 (18%)	0,38 [0,18; 0,78]	NNT = 9 [6; 30]
Niekompletna odpowiedź/brak progresji choroby (brak CR/PD)	30/133 (23%)	37/134 (28%)	0,82 [0,54; 1,24]	-0,05 [-0,15; 0,05]
Nieznana odpowiedź ^f	5/133 (4%)	5/134 (4%)	1,01 [0,30; 3,40]	0,0003 [-0,05; 0,05]
Ocena badacza: Populacja ogółem				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	137/335 (41%) ^g	100/337 (30%) ^g	1,38 [1,12; 1,70]	NNT = 9 [6; 25]
Korzyść kliniczna (CBR) ^c	265/335 (79%) ^h	235/337 (70%) ^h	1,13 [1,04; 1,24]	NNT = 11 [7; 36]
Całkowita odpowiedź (CR)	8/335 (2%)	7/337 (2%)	1,15 [0,42; 3,13]	0,003 [-0,02; 0,03]
Częściowa odpowiedź (PR)	129/335 (39%)	93/337 (28%)	1,40 [1,12; 1,74]	NNT = 10 [6; 27]
Stabilna choroba (SD) ^e	106/335 (32%)	120/337 (36%)	0,89 [0,72; 1,10]	-0,04 [-0,11; 0,03]
Progresja choroby (PD)	24/335 (7%)	52/337 (15%)	0,46 [0,29; 0,74]	NNT = 13 [8; 29]
Niekompletna odpowiedź/brak progresji choroby (brak CR/PD)	60/335 (18%)	53/337 (16%)	1,14 [0,81; 1,60]	0,02 [-0,03; 0,08]
Nieznana odpowiedź	8/335 (2%)	12/337 (4%)	0,67 [0,28; 1,62]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Ocena badacza: Populacja pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	137/269 (51%) ⁱ	100/275 (36%) ⁱ	1,40 [1,15; 1,70]	NNT = 7 [5; 16]
Korzyść kliniczna (CBR) ^j	215/269 (80%) ^k	185/275 (67%) ^k	1,19 [1,07; 1,32]	NNT = 8 [6; 19]
Całkowita odpowiedź (CR)	8/269 (3%)	7/275 (3%)	1,17 [0,43; 3,18]	0,004 [-0,02; 0,03]
Częściowa odpowiedź (PR)	129/269 (48%)	93/275 (34%)	1,42 [1,15; 1,74]	NNT = 8 [5; 17]
Stabilna choroba (SD) ^e	106/269 (39%)	120/275 (44%)	0,90 [0,74; 1,10]	-0,04 [-0,13; 0,04]
Progresja choroby (PD)	20/269 (7%)	44/275 (16%)	0,46 [0,28; 0,77]	NNT = 12 [8; 32]
Nieznana odpowiedź ^f	6/269 (2%)	11/275 (4%)	0,56 [0,21; 1,49]	-0,02 [-0,05; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies. * Dane pochodzą z raportu EMA 2019. Ocena 40% losowo wybranych pacjentek.

a) ORR obejmuje CR oraz PR.

b) ORR [95% CI] dla grupy RBC + HTH: [37; 54], dla grupy HTH: [21; 36].

c) CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak CR lub PD trwający co najmniej 24 tyg.

d) CBR [95% CI] dla grupy RBC + HTH: [69; 83], dla grupy HTH: [53; 69].

e) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

f) Progresja choroby, która nie została udokumentowana oraz ≥ 1 zmiana, która nie została poddana ocenie lub została oceniona według innych kryteriów niż zastosowane przed rozpoczęciem badania.

g) Wartość p raportowana w publikacji: 0,00098. ORR [95% CI] dla grupy RBC + HTH: [36; 46], dla grupy HTH: [25; 35].

h) Wartość p raportowana w publikacji: 0,0020. CBR [95% CI] dla grupy RBC + HTH: [75; 84], dla grupy HTH: [65; 75].

i) Wartość p raportowana w publikacji: 0,00032. ORR [95% CI] dla grupy RBC + HTH: [45; 57], dla grupy HTH: [31; 42].

j) CBR w populacji pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg.

k) Wartość p raportowana w publikacji: 0,00034. CBR [95% CI] dla grupy RBC + HTH [75; 85], dla grupy HTH: [62; 73].

Tabela 78.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + HTH		HTH		RBC + HTH vs HTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
TTR	335	NR [bd; bd]	337	NR [bd; bd]	bd	bd
DoR	137	21,3 mies. [18,3; NR]	100	17,5 mies. [12,0; NR]	bd	bd

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)
Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

Tabela 79.

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Czas od randomizacji	RBC + HTH		HTH	
	N	Odsetek pacjentek [95% CI]	N	Odsetek pacjentek [95% CI]
2 mies.	335	18% [15; 23]*	335	11% [8; 14]*
6 mies.	335	35% [30; 41]	337	25% [20; 30]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.
* Dane pochodzą z raportu FDA 2018.

Tabela 80.

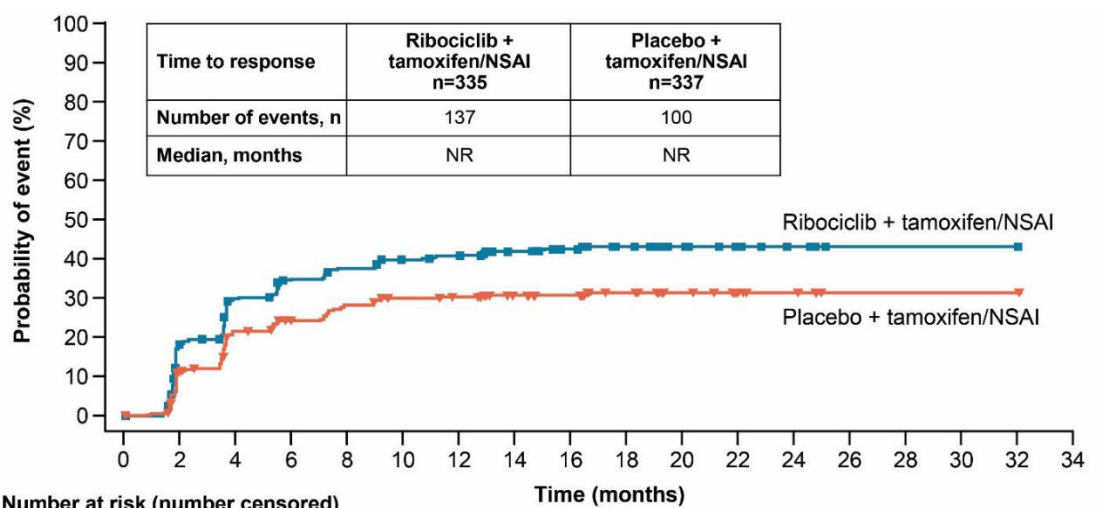
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Czas od uzyskania odpowiedzi na leczenie	RBC + HTH		HTH	
	N	Odsetek pacjentek [95% CI]	N	Odsetek pacjentek [95% CI]
12 mies.	335	79% [71; 86]*	337	59% [47; 68]*

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.
* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

Wykres 20.

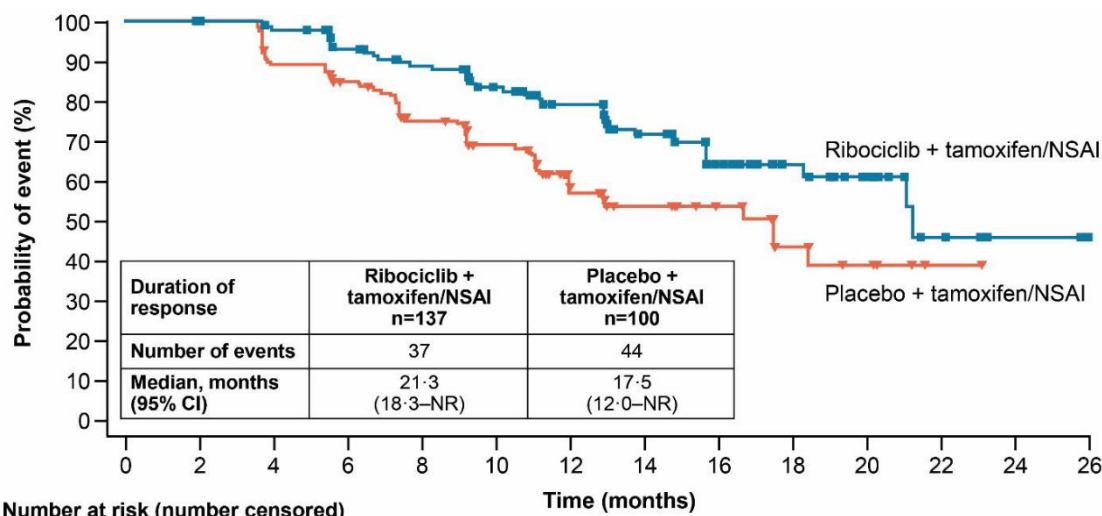
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-



Number at risk (number censored)

Ribociclib	335 (0)	263 (12)	222 (16)	203 (19)	194 (20)	184 (23)	179 (24)	162 (39)	147 (52)	128 (70)	110 (88)	105 (93)	98 (100)	90 (108)	90 (108)	90 (108)	90 (108)	0 (198)
Placebo	337 (0)	290 (13)	249 (18)	235 (23)	222 (24)	213 (28)	210 (30)	193 (45)	182 (56)	165 (72)	153 (84)	147 (90)	143 (94)	139 (98)	139 (98)	139 (98)	139 (98)	0 (237)

Źródło: Tripathy 2018a. Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

Wykres 21.**Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-**

Number at risk (number censored)		Time (months)												
Ribociclib	137 (0)	135 (2)	129 (5)	113 (15)	104 (19)	87 (30)	69 (44)	49 (58)	32 (71)	21 (82)	14 (88)	5 (95)	2 (98)	0 (100)
Placebo	100 (0)	100 (0)	88 (1)	79 (6)	67 (9)	57 (14)	37 (26)	28 (32)	20 (40)	11 (46)	8 (48)	1 (55)	0 (56)	0 (56)

Źródło: Tripathy 2018a. Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

4.3.4. Zmniejszenie objętości guza

Wyniki dotyczące zmniejszenia objętości guza dostępne są wyłącznie w populacji ogółem, niezależnie od przypisanej HTH (IA, TMX). Odsetek pacjentek w populacji ogółem, u których odnotowano zmniejszenie objętości guza w 8 tygodniu leczenia był istotnie statystycznie wyższy w grupie RBC + HTH w porównaniu z ramieniem HTH (58% vs 48%). W grupie pacjentek otrzymujących RBC + HTH więcej pacjentek uzyskało najlepszą zmianę procentową dotyczącą zmniejszenia objętości guza względem wartości początkowej niż w grupie HTH (83% vs 71%, Tabela 81).

Tabela 81.**Zmniejszenie objętości guza względem wartości początkowej dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-**

Parametr	RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
Zmniejszenie objętości guza w 8 tyg.	193/335 (58%)	163/337 (48%)	1,19 [1,03; 1,37]	11 [6; 58]
Najlepsza zmiana procentowa	278/335 (83%)	239/337 (71%)	1,17 [1,08; 1,27]	9 [6; 18]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Harbeck 2018a.

4.3.5. Zaprzeszanie terapii

Odsetek pacjentek zaprzestających terapii z powodu progresji choroby był niższy w grupie RBC + IA w porównaniu z ramieniem IA (35% vs 51%, Tabela 82).

Pozostałe wyniki dotyczące zaprzestania terapii dostępne są wyłącznie w populacji ogółem, niezależnie od przypisanej HTH (IA, TMX). Odsetek pacjentek zaprzestających leczenia niezależnie od przyczyny

był istotnie statystycznie niższy w grupie RBC + HTH w porównaniu z grupą kontrolną (65% vs 83%). W grupie RBC + HTH niższe niż w grupie HTH było ryzyko zaprzestania terapii z powodu progresji choroby, zarówno w przypadku pacjentek otrzymujących IA, jak i TMX. Różnica na korzyść terapii RBC + HTH nad HTH utrzymuje się w czasie (Tabela 83).

Tabela 82.
Zaprzestanie terapii dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Przyczyna zaprzestania terapii	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Progresja choroby (PD)	87/248 (35%)*	126/247 (51%)*	0,69 [0,56; 0,85]	NNT = 7 [5; 14]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Bardia 2018.

Tabela 83.
Zaprzestanie terapii dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Przyczyna zaprzestania terapii	RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.				
Ogółem	161/335 (48%)	216/337 (64%)	0,75 [0,65; 0,86]	NNT = 7 [5; 12]
Progresja choroby (PD)	Ogółem	122/335 (36%)	174/337 (52%)	0,71 [0,59; 0,84]
	Przypisana HTH: IA	87/248 (35%)*	126/247 (51%)*	0,69 [0,56; 0,85]
	Przypisana HTH: TMX	34/87 (39%)*	49/90 (54%)*	0,72 [0,52; 0,99]
Zdarzenia niepożądane (AE)	12/335 (4%) ^a	10/337 (3%) ^b	1,21 [0,53; 2,76]	0,01 [-0,02; 0,03]
Decyzja pacjentki	14/335 (4%)	8/337 (2%)	nd	nd
Decyzja lekarza	8/335 (2%)	19/337 (6%)	nd	nd
Utrata z badania	2/335 (1%)	0/337 (0%)	1,76 [0,75; 4,14]	0,02 [-0,01; 0,04]
Naruszenie protokołu badania	0/335 (0%)	2/337 (1%)	nd	nd
Zgon	3/335 (1%)	3/337 (1%)	1,01 [0,20; 4,95]	0,0001 [-0,01; 0,01]
Mediana okresu obserwacji: 34,6 mies.**				
Ogółem	219/335 (65%)	280/337 (83%)	0,79 [0,72; 0,86]	NNT = 6 [5; 9]
Progresja choroby (PD)	173/335 (52%)	230/337 (68%)	0,76 [0,67; 0,86]	NNT = 7 [5; 11]
Zdarzenia niepożądane (AE)	11/335 (3%)	13/337 (4%)	0,85 [0,39; 1,87]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Decyzja pacjentki	20/335 (6%)	10/337 (3%)	nd	nd
Decyzja lekarza	10/335 (3%)	22/337 (7%)	nd	nd
Utrata z badania	2/335 (1%)	0/337 (0%)	5,03 [0,24; 104,37]	0,01 [-0,004; 0,02]
Naruszenie protokołu badania	0/335 (0%)	2/337 (1%)	nd	nd
Zgon	3/335 (1%)	3/337 (1%)	1,01 [0,20; 4,95]	0,0001 [-0,01; 0,01]

nd – nie dotyczy

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Bardia 2018. ** Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

a) Najczęstsze AE, które mogły mieć związek z leczeniem (ang. *suspected to be related to study treatment*) w grupie RBC + HTH: zwiększenie stężenia ALT – 7 pacjentek (2%), zwiększenie stężenia AST – 4 pacjentki (1%), polekowe uszkodzenie wątroby – 3 pacjentki (1%), wydłużenie odstępu QT – 1 pacjentka (<1%).

b) Najczęstsze AE, które mogły mieć związek z leczeniem (ang. *suspected to be related to study treatment*) w grupie HTH: zwiększenie stężenia AST – 1 pacjen ka (<1%), polekowe uszkodzenie wątroby – 1 pacjentka (<1%), wydłużenie odstępu QT – 2 pacjentki (1%).

4.3.6. Jakość życia

Mediana czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia była dłuższa w ramieniu RBC + IA niż w grupie kontrolnej (34,2 mies. vs 23,3 mies.), a różnica ta była istotna statystycznie (Tabela 84).

Pozostałe wyniki dotyczące jakości życia pacjentek dostępne są wyłącznie w populacji ogółem, niezależnie od przypisanej HTH (IA, TMX). Ocenę jakości życia przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz WPAI-GH. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania odnośnie do średniej zmiany wyników w ocenie ogólnej jakości życia, bólu oraz aktywności i produktywności zawodowej (Tabela 85, Tabela 86, Tabela 88, Wykres 22, Wykres 23, Wykres 24).

Mediana czasu do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej była także istotnie statystycznie dłuższa w grupie RBC + HTH w porównaniu z ramieniem HTH w: ocenie ogólnej jakości życia, bólu, zmęczenia, funkcjonowania emocjonalnego, a także w ocenie bólu w wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analog scale*, Tabela 86).

Tabela 84.

Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% od wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Komponent / Skala	Mediana okresu obserwacji	RBC + IA		IA		RBC + IA vs IA	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30							
Ogólna jakość życia							bd
	34,6 mies.	248	34,2 mies. [bd; bd]**	247	23,3 mies. [bd; bd]**	0,69 [0,52; 0,91]**	bd

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*).

** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Lu 2019.

Tabela 85.

Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali bólu względem wartości początkowej dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zmiana względem wartości początkowej	Parametr	RBC + HTH N = 335	HTH N = 337	RBC + HTH vs HTH, MD [95% CI]*
W 8 tyg. leczenia	Średnia redukcja bólu (%)	20%**	14%**	nd
	Mediana zmiany procentowej (%)	-33%**	-17%**	nd
W momencie <i>cut-off</i> ^a	Średnia (SD)	-5,1 (25,2)	-3,5 (23,8)	-1,6 [-5,31; 2,11]

nd – nie dotyczy

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

* Obliczenia własne. ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Harbeck 2018a.

a) Stan na dzień 20 sierpnia 2017 roku (*cut-off*).

Tabela 86.

Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% od wartości początkowej dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Komponent / Skala	RBC + HTH		HTH		RBC + HTH vs HTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30						
Ogółem	335	24 mies. [bd]*	337	19,4 mies. [bd]*	0,759 [0,561; 1,028]*	bd
Ogólna jakość życia	335	NR [22,2; NR]	337	21,2 mies. [15,4; 23,0]	0,70 [0,53; 0,92]	0,004
Ból	335	bd [bd; bd]	337	bd [bd; bd]	0,63 [0,44; 0,91]**	bd
Zmęczenie	335	bd [bd; bd]	337	bd [bd; bd]	0,69 [0,51; 0,93]**	bd
Funkcjonowanie fizyczne	335	bd [bd; bd]	337	bd [bd; bd]	0,742 [0,542; 1,017]***	0,031***
Funkcjonowanie emocjonalne	335	bd [bd; bd]	337	bd [bd; bd]	0,723 [0,551; 0,951]***	0,010***
Funkcjonowanie społeczne	335	bd [bd; bd]	337	bd [bd; bd]	0,912 [0,679; 1,226]***	0,274***
Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23						
Objawy ze strony piersi	335	bd [bd; bd]	337	bd [bd; bd]	0,678 [0,446; 1,031]***	0,034***
Kwestionariusz EQ-5D-5L						
Ból w skali VAS	335	bd [bd; bd]	337	bd [bd; bd]	0,675 [0,514; 0,888]***	0,002***
Klasyfikacja ECOG						
Stan sprawności (PS)	335	bd [bd; bd]	337	bd [bd; bd]	0,781 [0,524; 1,166]****	0,113****

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*)

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies., chyba że zaznaczono inaczej.

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Beck 2019 (brak danych o okresie obserwacji). ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Harbeck 2018c. *** Dane pochodzą z raportu FDA 2018. **** Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

Tabela 87.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz WPAI-GH względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

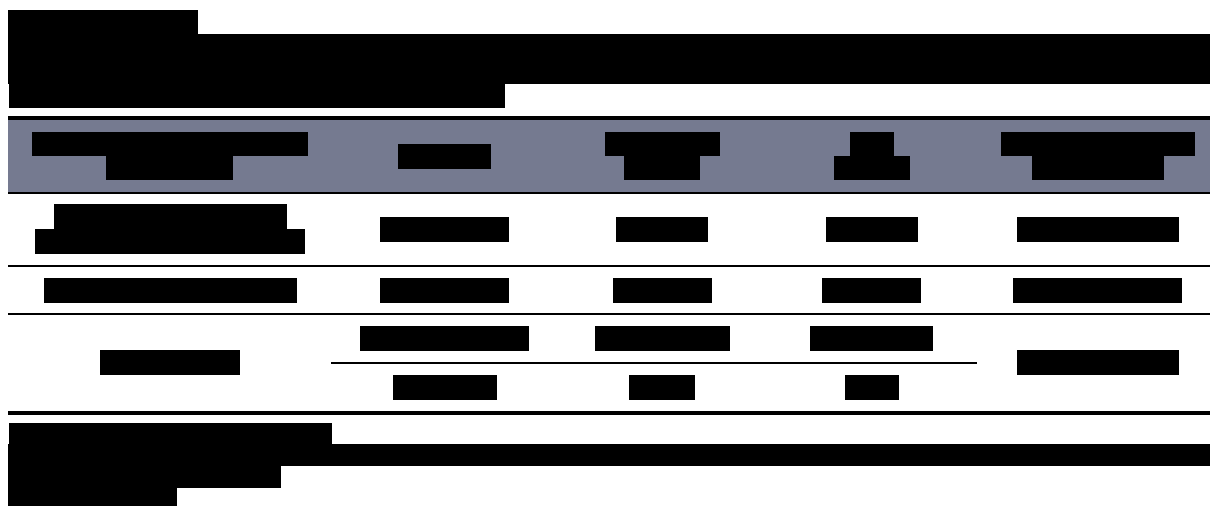
Kwestionariusz	Zmiana względem wartości początkowej	RBC + HTH		HTH		RBC + HTH vs HTH
		N	LSM (SEM)	N	LSM (SEM)	Różnica LSM [95% CI]*
EORTC QLQ-C30 – ogólna jakość życia	Cykl 19, dzień 1	128	4,05 (1,81)	85	1,00 (2,24)	3,05 [-2,59; 8,69]
	Zakończenie leczenia	129	-4,03 (2,24)	179	-2,42 (2,02)	-1,61 [-7,52; 4,30]
WPAI-GH – wykonywanie codziennych czynności	Cykl 19, dzień 1	118	-1,87 (3,09)	79	-4,65 (3,62)	2,78 [-6,55; 12,11]
	Zakończenie leczenia	114	6,14 (3,04)	149	0,24 (2,67)	5,90 [-2,03; 13,83]
WPAI-GH – wydajność pracy	Cykl 28, dzień 1	5	-16,99 (14,66)	3	5,94 (11,35)	-22,93 [-59,27; 13,41]
	Zakończenie leczenia	25	-4,70 (6,15)	31	-12,27 (6,62)	7,57 [-10,14; 25,28]

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*), SEM – błąd standardowy średniej (ang. *standard error of the mean*); WPAI-GH – kwestionariusz pogorszenia wydajności pracy i wykonywania codziennych czynności – ogólne poczucie zdrowia (ang. *work productivity and activity impairment – general health*)

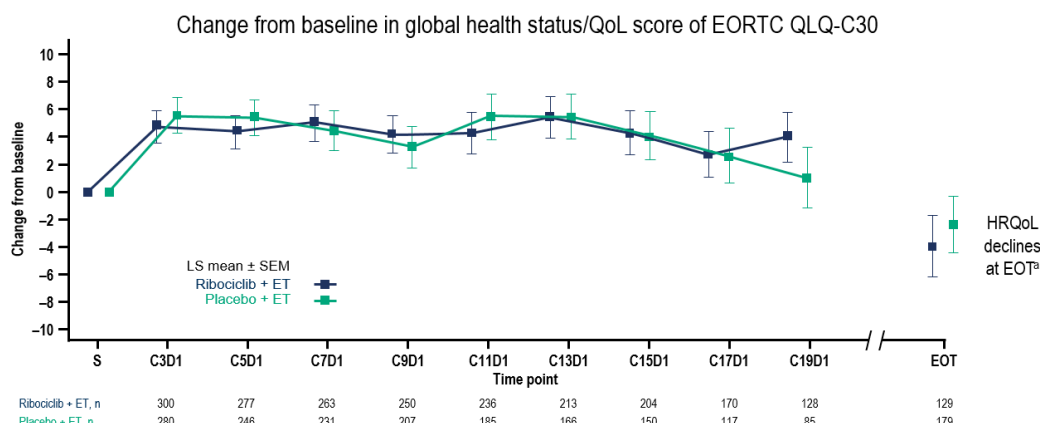
Dane odczytano z wykresu i pochodzą z doniesienia konferencyjnego Harbeck 2018c. Wartość SEM liczona jako średnia arytmetyczna obu wąsów odczytanych z wykresu. Wyższa wartość oznacza lepszą jakość życia w danym punkcie pomiaru, przy czym wyższy wynik o wartości ujemnej oznacza pogorszenie jakości życia.

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

* Obliczenia własne.

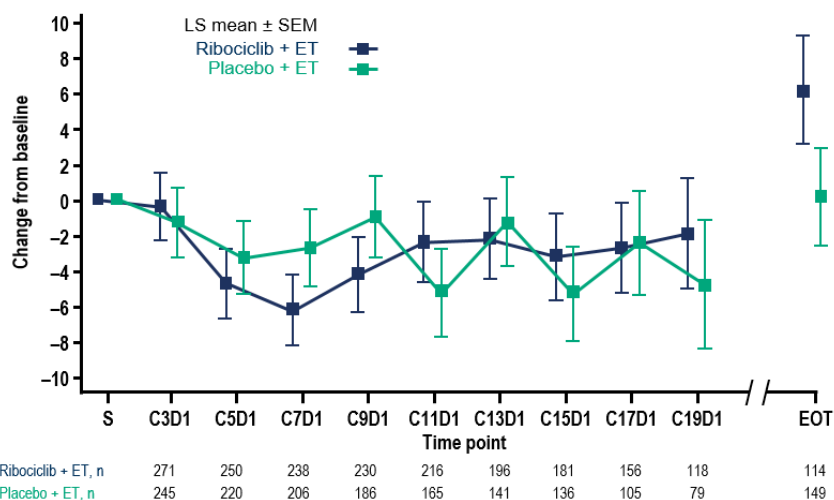


Wykres 22. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-



Źródło: Harbeck 2018c. Stan na dzień 20 sierpnia 2017 roku (*cut-off*). Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies. EOT – zakończenie leczenia (ang. *end of treatment*). W analizie zastosowano model efektów liniowych. Wyniki dla EOT dotyczą oceny, która miała miejsce w ciągu 15 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

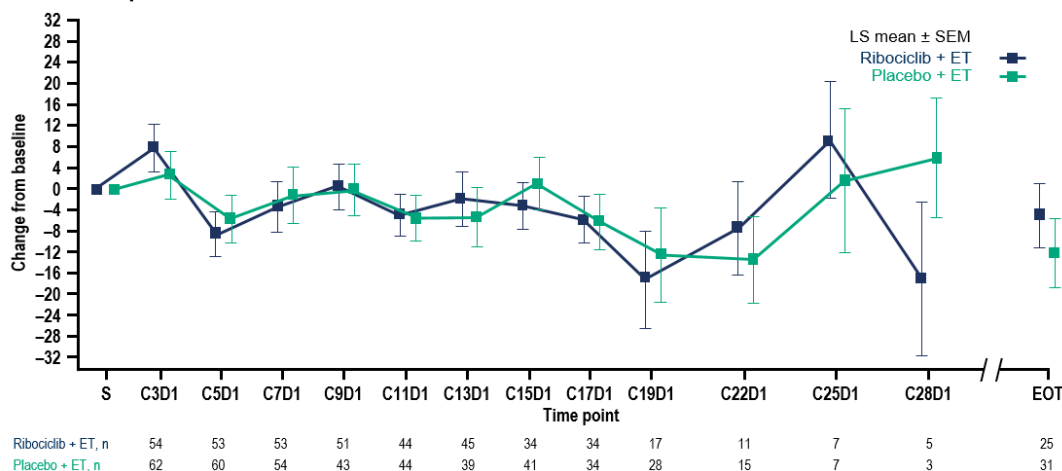
Wykres 23. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników kwestionariusza WPAI-GH w ocenie aktywności względem wartości początkowej dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-



Źródło: Harbeck 2018c. Stan na dzień 20 sierpnia 2017 roku (*cut-off*). Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies. EOT – zakończenie leczenia (ang. *end of treatment*). W analizie zastosowano model efektów liniowych. Wyniki dla EOT dotyczą oceny, która miała miejsce w ciągu 15 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Wykres 24.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników kwestionariusza WPAI-GH w ocenie produktywności zawodowej względem wartości początkowej dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-



Źródło: Harbeck 2018c. Stan na dzień 20 sierpnia 2017 roku (*cut-off*). Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

EOT – zakończenie leczenia (ang. *end of treatment*)

W analizie zastosowano model efektów liniowych. Wyniki dla EOT dotyczą oceny, która miała miejsce w ciągu 15 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

4.3.7. Zdarzenia niepożądane

Dodanie RBC do terapii IA, w porównaniu z terapią IA, wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem,
- AE 3–4. stopnia (Tabela 87).

Przewaga RBC + IA nad IA była niejednoznaczna odnośnie do SAE podejrzewanych o związek z leczeniem, dla których wynik parametru względnego (RR) jest na granicy istotności statystycznej, natomiast wartość NNH wynosi 31 [15; 838] (Tabela 89).

W grupie RBC + IA istotnie statystycznie wyższe niż w grupie IA było ryzyko wystąpienia:

- neutropenii (ogółem, 3. oraz 4. stopnia),
- nudności (ogółem),
- łysienia (ogółem),
- zmniejszenia liczby neutrofilów (ogółem, 3. oraz 4. stopnia),
- anemii (ogółem),
- zmniejszenia liczby białych krwinek (ogółem oraz 3. stopnia),
- leukopenii (ogółem oraz 3. Stopnia),

- gorączki (ogółem),
- bezsenności (ogółem),
- świądu (ogółem),
- zwiększenia stężenia ALT i GGT (3. stopnia, Tabela 91, Tabela 92).

Zwiększone ryzyko wystąpienia biegunki 3. stopnia w grupie RBC + IA w porównaniu z ramieniem kontrolnym pozostaje niejasne. Wynik parametru względnego (RR) dla tego zdarzenia niepożądanego wskazuje na brak istotności statystycznej, natomiast wartość NNH wynosi 49 [25; 933] (Tabela 92).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami odnośnie do występowania poszczególnych SAE (Tabela 93).

Tabela 89.
Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE ogółem	242/248 (98%)	229/247 (93%)	1,05 [1,01; 1,10]	NNH = 20 [11; 90]
AE 3–4. stopnia	191/248 (77%)	77/247 (31%)	2,47 [2,03; 3,01]	NNH = 2 [1; 2]
SAE ogółem	42/248 (17%)	33/247 (13%)	1,27 [0,83; 1,93]	0,04 [-0,03; 0,10]
SAE 3–4. stopnia	34/248 (14%)	27/247 (11%)	1,25 [0,78; 2,01]	0,03 [-0,03; 0,09]
SAE podejrzewane o związek z leczeniem^a	12/248 (5%)	4/247 (2%)	2,99 [0,98; 9,14]	NNH = 31 [15; 838]
Zgony ogółem^b	1/248 (<1%)	5/247 (2%)	0,20 [0,02; 1,69]	-0,02 [-0,04; 0,003]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

a) Ang. *suspected to be drug-related*.

b) W trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniej przyjętej dawki. Żaden zgon nie był związany z leczeniem (ang. *treatment related*).

Tabela 90.
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – wydłużenie odstępu QT dla ramienia RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
QTcF >480 msek.	12/248 (5%)*	2/247 (1%)*	5,98 [1,35; 26,42]	NNH = 24 [14; 88]
Wzrost QTcF o >60 msek. od wartości początkowej	18/245 (7%)	0/247 (0%)	37,30 [2,26; 615,53]	NNH = 13 [9; 24]

QTcF – odstęp QT skorygowany o tętno według wzoru Fridericia

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Bardia 2018.

Tabela 91.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) jakiegokolwiek stopnia dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia	140/248 (57%)	12/247 (5%)	11,62 [6,62; 20,40]	NNH = 1 [1; 2]
Nudności	78/248 (32%)	50/247 (20%)	1,55 [1,14; 2,11]	NNH = 8 [5; 28]
Zmęczenie	58/248 (23%)	62/247 (25%)	0,93 [0,68; 1,27]	-0,02 [-0,09; 0,06]
Ból stawów	83/248 (34%)	71/247 (29%)	1,16 [0,89; 1,52]	0,05 [-0,03; 0,13]
Biegunka	49/248 (20%)	46/247 (19%)	1,06 [0,74; 1,52]	0,01 [-0,06; 0,08]
Łysienie	51/248 (21%)	33/247 (13%)	1,54 [1,03; 2,30]	NNH = 13 [7; 160]
Uderzenia gorąca	77/248 (31%)	75/247 (30%)	1,02 [0,78; 1,33]	0,01 [-0,07; 0,09]
Wymioty	43/248 (17%)	42/247 (17%)	1,02 [0,69; 1,50]	0,003 [-0,06; 0,07]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	83/248 (34%)	5/247 (2%)	16,53 [6,82; 40,07]	NNH = 3 [2; 3]
Ból głowy	58/248 (23%)	59/247 (24%)	0,98 [0,71; 1,34]	-0,005 [-0,08; 0,07]
Zaparcie	40/248 (16%)	30/247 (12%)	1,33 [0,86; 2,06]	0,04 [-0,02; 0,10]
Ból pleców	45/248 (18%)	44/247 (18%)	1,02 [0,70; 1,48]	0,003 [-0,06; 0,07]
Anemia	44/248 (18%)	18/247 (7%)	2,43 [1,45; 4,09]	NNH = 9 [6; 21]
Kaszel	36/248 (15%)	25/247 (10%)	1,43 [0,89; 2,32]	0,04 [-0,01; 0,10]
Wysypka	34/248 (14%)	21/247 (9%)	1,61 [0,96; 2,70]	0,05 [-0,00; 0,11]
Zmniejszenie liczby krwinek białych	34/248 (14%)	3/247 (1%)	11,29 [3,51; 36,27]	NNH = 8 [5; 12]
Zwiększenie stężenia ALT	33/248 (13%)	22/247 (9%)	1,49 [0,90; 2,49]	0,04 [-0,01; 0,10]
Leukopenia	41/248 (17%)	5/247 (2%)	8,17 [3,28; 20,32]	NNH = 6 [5; 10]
Zwiększenie stężenia AST	32/248 (13%)	25/247 (10%)	1,27 [0,78; 2,09]	0,03 [-0,03; 0,08]
Zmniejszenie apetytu	16/248 (7%)	18/247 (7%)	0,89 [0,46; 1,70]	-0,01 [-0,05; 0,04]
Gorączka	41/248 (17%)	16/247 (7%)	2,55 [1,47; 4,42]	NNH = 9 [6; 22]
Astenia	30/248 (12%)	27/247 (11%)	1,11 [0,68; 1,80]	0,01 [-0,04; 0,07]
Ból kończyn	25/248 (10%)	20/247 (8%)	1,24 [0,71; 2,18]	0,02 [-0,03; 0,07]
Zapalenie jamy ustnej	26/248 (11%)	19/247 (8%)	1,36 [0,77; 2,40]	0,03 [-0,02; 0,08]
Nadciśnienie	16/248 (7%)	19/247 (8%)	0,84 [0,44; 1,59]	-0,01 [-0,06; 0,03]
Bezsenność	29/248 (12%)	31/247 (13%)	2,89 [1,44; 5,80]	NNH = 13 [8; 33]
Świąd	23/248 (9%)	10/247 (4%)	2,29 [1,11; 4,71]	NNH = 19 [10; 116]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	32/248 (13%)	23/247 (9%)	1,39 [0,84; 2,30]	0,04 [-0,02; 0,09]
Ból brzucha	25/248 (10%)	19/247 (8%)	1,31 [0,74; 2,32]	0,02 [-0,03; 0,07]
Zawroty głowy	14/248 (6%)	14/247 (6%)	1,00 [0,49; 2,05]	-0,0002 [-0,04; 0,04]
Duszność	13/248 (5%)	15/247 (6%)	0,86 [0,42; 1,78]	-0,01 [-0,05; 0,03]
Ból mięśniowo-szkieletowy	24/248 (10%)	31/247 (13%)	0,77 [0,47; 1,28]	-0,03 [-0,08; 0,03]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA 2019. W raporcie EMA 2019 dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowano w postaci analizy łącznej 2 badań RCT oraz 1 badania nRCT, a także osobno dla każdego badania. W tabeli przedstawiono AE z badania MONALEESA-7 występujące u $\geq 10\%$ pacjentek z analizy łącznej.

Tabela 92.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. oraz 4. stopnia dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	RBC + IA, n/N (%)	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH/NTT [95%CI]	RBC + IA, n/N (%)	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia	97/248 (39%)	4/247 (2%)	24,15 [9,03; 64,63]	NNH = 2 [2; 3]	15/248 (6%)	0/247 (0%)	30,88 [1,86; 513,18]	NNH = 16 [10; 33]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	58/248 (23%)	2/247 (1%)	28,88 [7,13; 116,96]	NNH = 4 [3; 5]	11/248 (4%)	1/247 (<1%)	10,96 [1,43; 84,22]	NNH = 24 [14; 74]
Zmniejszenie liczby krwinek białych	19/248 (8%)	0/247 (0%)	38,84 [2,36; 639,79]	NNH = 13 [9; 23]	0/248 (0%)	0/247 (0%)	nd	nd
Nadciśnienie	6/248 (2%)	7/247 (3%)	0,85 [0,29; 2,50]	-0,004 [-0,03; 0,02]	0/248 (0%)	0/247 (0%)	nd	nd
Zwiększenie stężenia ALT	12/248 (5%)	3/247 (1%)	3,98 [1,14; 13,94]	NNH = 27 [15; 160]	0/248 (0%)	0/247 (0%)	nd	nd
Leukopenia	14/248 (6%)	1/247 (<1%)	13,94 [1,85; 105,23]	NNH = 19 [12; 44]	1/248 (<1%)	0/247 (0%)	2,99 [0,12; 72,99]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zwiększenie stężenia AST	9/248 (4%)	3/247 (1%)	2,99 [0,82; 10,91]	0,02 [-0,003; 0,05]	0/248 (0%)	0/247 (0%)	nd	nd
Zmniejszenie liczby limfocytów	3/248 (<1%)	1/247 (<1%)	2,99 [0,31; 28,53]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/248 (0%)	0/247 (0%)	nd	nd
Wymioty	2/248 (1%)	0/247 (0%)	4,98 [0,24; 103,20]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/248 (0%)	0/247 (0%)	nd	nd
Limfopenia	6/248 (2%)	1/247 (<1%)	5,98 [0,72; 49,27]	0,02 [-0,001; 0,04]	1/248 (<1%)	0/247 (0%)	2,99 [0,12; 72,99]	0,004 [-0,01; 0,02]
Anemia	6/248 (2%)	3/247 (<1%)	1,99 [0,50; 7,88]	0,01 [-0,01; 0,04]	0/248 (0%)	0/247 (0%)	nd	nd
Ból pleców	2/248 (1%)	4/247 (2%)	0,50 [0,09; 2,69]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0/248 (0%)	0/247 (0%)	nd	nd
Zmęczenie	2/248 (1%)	0/247 (0%)	4,98 [0,24; 103,20]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/248 (0%)	0/247 (0%)	nd	nd
Biegunka	5/248 (2%)	0/247 (0%)	10,96 [0,61; 197,08]	NNH = 49 [25; 933]	0/248 (0%)	0/247 (0%)	nd	nd
Hipofosfatemia	1/248 (<1%)	3/247 (1%)	0,33 [0,03; 3,17]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/248 (0%)	0/247 (0%)	nd	nd
Gośćka neutropeniczna	6/248 (2%)	2/247 (1%)	2,99 [0,61; 14,66]	0,02 [-0,01; 0,04]	0/248 (0%)	0/247 (0%)	nd	nd
Zwiększenie stężenia GGT	1/248 (<1%)*	10/247 (4%)*	0,10 [0,01; 0,77]	NNT = 27 [16; 93]	bd	bd	nd	nd

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparagininowa; bd – brak danych; GGT – gamma-glutamylotransferaza; nd – nie dotyczy

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA 2019, chyba że zaznaczono inaczej. W raporcie EMA 2019 dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowano w postaci analizy łącznej 2 badań RCT oraz 1 badania nRCT, a także osobno dla każdego badania. W tabeli przedstawiono AE z badania MONALEESA-7 występujące u ≥2% pacjentek z analizy łącznej.

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Bardia 2018. W tabeli przedstawiono AE z badania MONALEESA-7 raportowane u ≥5% pacjentek.

Tabela 93.
Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ból brzucha	3/248 (1%)	0/247 (0%)	6,97 [0,36; 134,27]	0,01 [-0,004; 0,03]
Duszność	3/248 (1%)	2/247 (1%)	1,49 [0,25; 8,86]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	0/248 (0%)	1/247 (<1%)	0,33 [0,01; 8,11]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Wymioty	1/248 (<1%)	1/247 (<1%)	1,00 [0,06; 15,83]	-0,00002 [-0,01; 0,01]
Anemia	2/248 (1%)	0/247 (0%)	4,98 [0,24; 103,20]	0,01 [-0,01; 0,02]
Gorączka neutropeniczna	3/248 (1%)	1/247 (<1%)	2,99 [0,31; 28,53]	0,01 [-0,01; 0,02]
Ból pleców	3/248 (1%)	1/247 (<1%)	2,99 [0,31; 28,53]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zwiększenie stężenia ALT	1/248 (<1%)	1/247 (<1%)	1,00 [0,06; 15,83]	-0,00002 [-0,01; 0,01]
Wysięk opłucnowy	2/248 (1%)	4/247 (2%)	0,50 [0,09; 2,69]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Biegunka	2/248 (1%)	1/247 (<1%)	1,99 [0,18; 21,83]	0,004 [-0,01; 0,02]
Nudności	0/248 (0%)	1/247 (<1%)	0,33 [0,01; 8,11]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Neutropenia	1/248 (<1%)	0/247 (0%)	2,99 [0,12; 72,99]	0,004 [-0,01; 0,02]
Gorączka	2/248 (1%)	2/247 (1%)	1,00 [0,14; 7,01]	-0,00003 [-0,02; 0,02]
Polekowe uszkodzenie wątroby	4/248 (2%)	1/247 (<1%)	3,98 [0,45; 35,39]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zwiększenie stężenia AST	1/248 (<1%)	1/247 (<1%)	1,00 [0,06; 15,83]	-0,00002 [-0,01; 0,01]
Zator tętnicy płucnej	1/248 (<1%)	1/247 (<1%)	1,00 [0,06; 15,83]	-0,00002 [-0,01; 0,01]
Hepatotoksyczność	0/248 (0%)	1/247 (<1%)	0,33 [0,01; 8,11]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Zakażenie płuc	2/248 (1%)	0/247 (0%)	4,98 [0,24; 103,20]	0,01 [-0,01; 0,02]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA 2019. W raporcie EMA 2019 dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowano w postaci analizy łącznej 2 badań RCT oraz 1 badania nRCT, a także osobno dla każdego badania. W tabeli przedstawiono SAE z badania MONALEESA-7 występujące u $\geq 0,5\%$ pacjentek z analizy łącznej.

4.4. Rybocyklib + IA vs TMX (MONALEESA-7 vs PO25/Bonneterre 2001)

Interwencję ocenianą w niniejszej analizie stanowiło skojarzenie RBC + IA stosowane w terapii HR+ HER2- raka piersi. W badaniu MONALEESA-7, w ramach hormonoterapii pacjentki otrzymywały IA lub TMX, jednak zdecydowana większość była leczona IA (74%). W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa badania MONALEESA-7 dla populacji pacjentek otrzymujących IA w ramach przypisanej HTH, chyba że zaznaczono inaczej.

W badaniach PO25 oraz Bonneterre 2001 obecność ER+ i/lub PR+ stwierdzono u 60–67% pacjentek. Prezentowane wyniki dotyczą populacji pacjentek ogółem, bez względu na status HR i HER2. Analizę w podgrupach ze względu na status HR i HER2 przedstawiono w rozdziale 4.4.7, a szczegółowe wyniki dostępne są w Aneksie E.1.8. Szczegółowe wyniki badań PO25 oraz Bonneterre 2001 przedstawiono w Aneksie D.2.1.

4.4.1. Przeżycie wolne od progresji

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano, że przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne statystycznie dłuższe wśród pacjentek leczonych RBC + IA w porównaniu z grupą otrzymującą TMX. Wyniki takie odnotowano zarówno dla badania w którym grupę referencyjną stanowiło leczenie LTR (PO25), jak i leczenie ANS (Bonneterre 2001), a także dla metaanalizy obu badań (Tabela 94).

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie RBC + IA była znacząco dłuższa niż mediana czasu do progresji (TTP) w ramieniu otrzymującym TMX (Tabela 95).

Tabela 94.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz czas do progresji choroby (TTP) dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	PFS, HR [95%CI]	TTP, HR [95%CI]	PFS/TTP, HR [95%CI]
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
	18 mies.	LTR		1,43 [1,22; 1,67]*	0,40 [0,29; 0,54]
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	0,57 [0,44; 0,74]	1,19 [0,82; 1,71] ^a	0,48 [0,31; 0,75]
		MA: IA		1,39 [1,20; 1,61]	0,41 [0,30; 0,55]

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonneterre 2001. MA – metaanaliza

* Wartość HR w publikacji była raportowana dla porównania IA vs TMX. Obliczenia własne dla porównania TMX vs IA.

a) Ze względu na brak wyników dla [95% CI] w badaniu Bonneterre 2001, w tabeli przedstawiono wynik metaanalizy składowych badania Bonneterre 2001 (TARGET, North American; obliczenia własne).

Tabela 95.

Mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu do progresji choroby (TTP) dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	OS, mediana [95% CI]	
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA	TMX
19,2 mies.	18 mies.	LTR	27,5 mies. [19,1; NR]	6,0 mies. [bd]
	18,2 mies.	ANS		7,0 mies. [bd]

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonneterre 2001. MA – metaanaliza

4.4.2. Przeżycie całkowite

Wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) w pierwszej analizie pośredniej dla badania MONALEESA-7 (mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.) były niedojrzałe. W badaniach dla TMX vs IA, dla okresu obserwacji (18,2 mies., 18 mies.) zbliżonego do długości okresu obserwacji w badaniu MONALEESA-7 (19,2 mies.), wyniki odnośnie do przeżycia całkowitego również były niedojrzałe. Dostępne są natomiast wyniki pochodzące z aktualizacji badań MONALEESA-7, PO25 oraz Bonneterre 2001, dla dłuższych okresów obserwacji, które wskazują na istotną statystycznie przewagę RBC + IA nad TMX odnośnie do przeżycia całkowitego. Zgodnie z danymi pochodzącymi z aktualizacji badań, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w ramieniu RBC + IA, natomiast w grupie TMX wynosiła 30 mies. oraz 40,1 mies., odpowiednio dla badań PO25 oraz Bonneterre 2001 (Tabela 96, Tabela 97).

Tabela 96.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji			OS, HR [95%CI]		
RBC + IA vs IA	TMX vs IA	Zastosowany IA	RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
	bd	LTR		1,04 [0,92; 1,19]**	0,77 [0,46; 1,27]
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	0,798 [0,491; 1,295]*	bd	nd
	MA: IA			nd	nd
	bd**	LTR		1,04 [0,92; 1,19]**	0,67 [0,47; 0,96]
	32 mies.	LTR		bd	nd
34,6 mies.	43,7 mies.	ANS	0,70 [0,50; 0,98]***	1,03 [0,87; 1,19]****	0,68 [0,47; 0,99]
	MA: IA			nd	nd

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonnetterre 2001. MA – metaanaliza

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

** Dane pochodzą z publikacji Riemsma 2010. Wartość HR w publikacji była raportowana dla porównania IA vs TMX. Obliczenia własne dla porównania TMX vs IA.

*** Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

**** Autorzy badania raportowali jedynie wartość HR oraz dolny przedział ufności [95% CI] dla porównania ANS vs TMX. Górny przedział ufności obliczono zakładając, że przedział ufności jest symetryczny względem wartości średniej. Obliczenia własne dla porównania TMX vs ANS.

Tabela 97.

Mediany przeżycia całkowitego (OS) dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji			OS, mediana [95% CI]	
RBC + IA vs IA	TMX vs IA	Zastosowany IA	RBC + IA	TMX
	18 mies.	LTR		bd
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	NR [bd]*	bd
	32 mies.	LTR		30 mies. [bd]
34,6 mies.	43,7 mies.	ANS	NR [bd]**	40,1 mies. [bd]

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonnetterre 2001. MA – metaanaliza

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

** Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

4.4.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie RBC + IA w porównaniu z TMX wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz korzyści klinicznej (Tabela 98, Tabela 99).

Tabela 98.

Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + IA vs TMX w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji			RR [95%CI]		
RBC + IA vs IA	TMX vs IA	Zastosowany IA	RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)					
	18 mies.	LTR		0,67 [0,53; 0,84]	2,00 [1,43; 2,81]
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	1,34 [1,05; 1,72]*	0,93 [0,77; 1,14]	1,44 [1,05; 1,97]
	MA: IA			0,80 [0,57; 1,10]	1,69 [1,12; 2,54]

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	RR [95%CI]		
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
Korzyść kliniczna (CBR)^a					
	18 mies.	LTR		0,78 [0,67; 0,91]	1,53 [1,27; 1,84]
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	1,19 [1,07; 1,33]*	0,91 [0,82; 1,02]	1,31 [1,12; 1,53]
	MA: IA			0,86 [0,78; 0,94]	1,40 [1,21; 1,61]
Całkowita odpowiedź (CR)					
	18 mies.	LTR		0,38 [0,20; 0,71]	4,57 [1,16; 17,93]
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	1,74 [0,52; 5,88]*	0,77 [0,44; 1,36]	2,26 [0,59; 8,66]
	MA: IA			0,55 [0,36; 0,83]	3,17 [0,88; 11,45]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)					
	18 mies.	LTR		0,77 [0,59; 0,995]	1,72 [1,19; 2,50]
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	1,32 [1,02; 1,71]*	0,95 [0,76; 1,19]	1,38 [0,98; 1,95]
	MA: IA			0,87 [0,73; 1,03]	1,52 [1,11; 2,07]
Stabilna choroba (SD)^b					
	18 mies.	LTR		bd	nd
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	0,94 [0,72; 1,21]*	trwająca ≥24 tyg.: 0,90 [0,73; 1,10]	1,04 [0,75; 1,45]
	MA: IA			trwająca <24 tyg.: 0,67 [0,30; 1,47]	1,40 [0,61; 3,22]
	MA: IA			nd	nd

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonneterre 2001. MA – metaanaliza

* Obliczono na podstawie danych z raportu EMA 2019.

a) W badaniu MONALEESA-7 oraz PO25 CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak CR lub PD trwający co najmniej 24 tyg.; w badaniu Bonneterre 2001 CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwająca co najmniej 24 tyg.

b) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

Tabela 99.

Odsetki pacjentek z odpowiedzią na leczenie dla porównania RBC + IA vs IA w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	n/N (%)	
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)				
	18 mies.	LTR		92/454 (20%)
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	97/248 (39%)*	138/510 (27%)
	MA: IA			230/964 (24%)
Korzyść kliniczna (CBR)^a				
	18 mies.	LTR		173/454 (38%)
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	199/248 (80%)*	265/510 (52%)
	MA: IA			438/964 (45%)
Całkowita odpowiedź (CR)				
	18 mies.	LTR		13/454 (3%)
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	7/248 (3%)*	20/510 (4%)

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	n/N (%)	
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA
		MA: IA	33/964 (3%)	
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)				
	18 mies.	LTR	79/454 (17%)	
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	90/248 (36%)*	117/510 (23%)
		MA: IA	196/964 (20%)	
Stabilna choroba (SD) ^b				
	18 mies.	LTR	bd	
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	77/248 (31%)*	trwająca ≥24 tyg.: 128/510 (25%)
		MA: IA	trwająca <24 tyg.: 10/510 (2%) nd	

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonnetterre 2001. MA – metaanaliza

* Obliczono na podstawie danych z raportu EMA 2019.

a) W badaniu MONALEESA-7 oraz PO25 CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak CR lub PD trwający co najmniej 24 tyg.; w badaniu Bonnetterre 2001 CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg.

b) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

4.4.4. Zaprzestanie terapii

W grupie pacjentek otrzymujących RBC + IA ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z pacjentkami leczonymi TMX (Tabela 100).

Tabela 100.

Zaprzestanie terapii ogółem dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	Zaprzestanie terapii ogółem, RR [95%CI]		
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
	18 mies.	LTR	bd		nd
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	0,75 [0,65; 0,86]^a	1,07 [0,996; 1,16]	0,70 [0,60; 0,82]
		MA: IA	nd	nd	nd
34,6 mies.	32 mies.	LTR	0,79 [0,72; 0,86]*	1,06 [1,02; 1,11]	0,74 [0,67; 0,82]

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonnetterre 2001. MA – metaanaliza

* Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

a) Dotyczy populacji ogółem niezależnie od przypisanej HTH.

4.4.5. Zdarzenia niepożądane

W porównaniu pośrednim wykazano znamienne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (AE ogółem) w grupie pacjentek leczonych RBC + IA w porównaniu z ramieniem TMX (porównanie wyłącznie z badaniem PO25, Tabela 101).

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami RBC + IA oraz TMX odnośnie do wyników:

- SAE ogółem,
- zgonów ogółem,
- szczegółowych AE,
- szczegółowych SAE (Tabela 101, Tabela 102, Tabela 103).

Tabela 101.

Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	RR [95%CI]		
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
AE ogółem					
	18 mies.	LTR		0,97 [0,92; 1,01]	1,09 [1,02; 1,16]
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	1,05 [1,01; 1,10]*	bd	nd
	MA: IA			nd	nd
SAE ogółem					
	18 mies.	LTR		1,05 [0,83; 1,33]**	1,21 [0,74; 1,96]
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	1,27 [0,83; 1,93]*	bd	nd
	MA: IA			nd	nd
Zgony ogółem					
	18 mies.	LTR		bd	nd
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	0,20 [0,02; 1,69]*	0,69 [0,27; 1,81]	0,29 [0,03; 3,00]
	MA: IA			nd	nd

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonneterre 2001. MA – metaanaliza

* Obliczono na podstawie danych z raportu EMA 2019.

** Obliczono na podstawie danych z raportu FDA 2001.

Tabela 102.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE)* niezależnie od stopnia nasilenia dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	RR [95%CI]		
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
Nudności					
	18 mies.	LTR		1,09 [0,80; 1,48]	1,42 [0,92; 2,20]
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	1,55 [1,14; 2,11]	1,12 [0,87; 1,43]	1,39 [0,94; 2,07]
	MA: IA			1,11 [0,91; 1,34]	1,40 [0,98; 2,02]
Zmęczenie					
	18 mies.	LTR		1,06 [0,73; 1,54]	0,88 [0,54; 1,42]
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	0,93 [0,68; 1,27]	bd	nd
	MA: IA			nd	nd
Ból stawów					
	18 mies.	LTR		0,92 [0,66; 1,28]	1,26 [0,83; 1,93]
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	1,16 [0,89; 1,52]	1,00 [0,76; 1,33]	1,16 [0,79; 1,71]

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	RR [95%CI]		
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
		MA: IA		0,97 [0,78; 1,20]	1,20 [0,86; 1,70]
Biegunka					
	18 mies.	LTR		bd	nd
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	1,06 [0,74; 1,52]	0,82 [0,52; 1,27]	1,30 [0,73; 2,30]
		MA: IA		nd	nd
Uderzenia gorąca					
	18 mies.	LTR		0,86 [0,65; 1,16]	1,18 [0,80; 1,76]
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	1,02 [0,78; 1,33]	0,87 [0,70; 1,08]	1,17 [0,83; 1,65]
		MA: IA		0,87 [0,73; 1,03]	1,18 [0,86; 1,61]
Wymioty					
	18 mies.	LTR		bd	nd
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	1,02 [0,69; 1,50]	0,94 [0,60; 1,46]	1,09 [0,61; 1,95]
		MA: IA		nd	nd
Ból pleców					
	18 mies.	LTR		1,03 [0,77; 1,37]	0,99 [0,62; 1,59]
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	1,02 [0,70; 1,48]	bd	nd
		MA: IA		nd	nd
Kaszel					
	18 mies.	LTR		0,96 [0,66; 1,40]	1,50 [0,81; 2,75]
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	1,43 [0,89; 2,32]	bd	nd
		MA: IA		nd	nd
Duszność					
	18 mies.	LTR		1,06 [0,77; 1,47]	0,81 [0,37; 1,79]
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	0,86 [0,42; 1,78]	bd	nd
		MA: IA		nd	nd

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonneterre 2001. MA – metaanaliza

* MONALEESA-7: obliczono na podstawie danych z raportu EMA 2019, w którym dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowano w postaci analizy łącznej 2 badań RCT oraz 1 badania nRCT, a także osobno dla każdego badania. W tabeli przedstawiono AE z badania MONALEESA-7 występujące u $\geq 10\%$ pacjentek z analizy łącznej; PO25: raportowane u $\geq 10\%$ pacjentek danych grup, z wyjątkiem zakrzepów zatorowych oraz zatorowości płucnej (raportowane u $< 10\%$ populacji); Bonneterre 2001: predefiniowane zdarzenia niepożądane.

Tabela 103.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)* niezależnie od stopnia nasilenia dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	RR [95%CI]		
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
Nudności					
	18 mies.	LTR		bd	nd
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	0,33 [0,01; 8,11]	0,85 [0,31; 2,32]	0,39 [0,01; 11,19]
		MA: IA		nd	nd

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	RR [95%CI]		
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
Duszność					
	18 mies.	LTR		bd	nd
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	1,49 [0,25; 8,86]	0,73 [0,03; 20,91]	2,06 [0,05; 92,24]
	MA: IA			nd	nd

ANS z badania Bonneterre 2001. MA – metaanaliza

* MONALEESA-7: obliczono na podstawie danych z raportu EMA 2019, w którym dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowano w postaci analizy łącznej 2 badań RCT oraz 1 badania nRCT, a także osobno dla każdego badania. W tabeli przedstawiono AE z badania MONALEESA-7 występujące u $\geq 10\%$ pacjentek z analizy łącznej; Bonneterre 2001: obliczono na podstawie danych z raportu FDA 2000, SAE raportowane u $\geq 1\%$ pacjentek danych grup. W niniejszej analizie przedstawiono jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły także w badaniu MONALEESA-7.

a) Ze względu na brak wyników dla [95% CI] w badaniu Bonneterre 2001, w tabeli przedstawiono wynik metaanalizy składowych badania Bonneterre 2001 (TARGET, North American; obliczenia własne).

4.4.6. Jakość życia

W badaniach PO25 oraz Bonneterre 2001 nie oceniano jakości życia pacjentek, w związku z czym przeprowadzenie porównania pośredniego RBC + IA vs TMX nie było możliwe.

4.4.7. Analiza w podgrupach

Wszystkie pacjentki włączone do badania MONALEESA-7 charakteryzowały się obecnością HR+ (ER+/PR+) oraz brakiem nadekspresji HER2 (HER2-). W badaniach PO25 (LTR vs TMX) oraz Bonneterre 2001 (ANS vs TMX) obecność ER+ i/lub PR+ stwierdzono u 60–67% pacjentek. Dla obu badań dostępne są wybrane wyniki dla podgrupy pacjentek HR+.

Ponadto dla badania PO25, w ramach dodatkowych analiz opartych na próbkach krwi pobranych przez rozpoczęciem terapii dokonano oceny stężenia poziomu HER2/neu (publikacja Lipton 2003). Ze względu na dostępność próbek ocena ta była możliwa u 62% spośród 902 pacjentek włączonych do badania (283 pacjentki w ramieniu LTR oraz 279 w ramieniu TMX). Brak nadekspresji HER2 (czyli stężenie HER2/neu w normie) występował u 71% pacjentek poddanych ocenie, natomiast u pozostałych chorych stwierdzono podwyższony poziom HER2/neu. Brak jest dostępnych danych dotyczących statusu HER2 u pacjentek włączonych do badania Bonneterre 2001.

Na podstawie wyników dostępnych dla badań PO25 oraz Bonneterre w populacji pacjentek ze statusem HR+ oraz HER2- przeprowadzono analizę wrażliwości.

4.4.7.1. Przeżycie wolne od progresji

W porównaniu pośrednim wykazano, że przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne statystycznie dłuższe wśród pacjentek leczonych RBC + IA w porównaniu z grupą otrzymującą TMX również w populacji pacjentek z rakiem piersi HR+ lub HER2/neu w normie (Tabela 104).

Tabela 104.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz czas do progresji choroby (TTP) dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi – analiza w podgrupach HR+ oraz HER2- (HER2/neu w normie)

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	PFS, HR [95%CI]		TTP, HR [95%CI]		PFS/TTP, HR [95%CI]	
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX	
HR+								
	18 mies.	LTR			1,43 [1,19; 1,72]*		0,40 [0,29; 0,55]	
19,2 mies.	18,2 mies.	ANS	0,57 [0,44; 0,74]		1,26 [1,03; 1,49] ^a		0,45 [0,33; 0,62]	
		MA: IA			1,34 [1,18; 1,53]		0,43 [0,32; 0,57]	
HER2/neu w normie								
19,2 mies.	32 mies.	LTR	0,57 [0,44; 0,74]		1,43 [1,14; 1,79]*		0,40 [0,28; 0,56]	

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonneterre 2001. MA – metaanaliza

* Wartość HR w publikacji była raportowana dla porównania IA vs TMX. Obliczenia własne dla porównania TMX vs IA.

a) Dane odczytane z wykresu (analiza retrospektywna).

4.4.7.2. Przeżycie całkowite

Różnica w przeżyciu całkowitym w populacji pacjentek z HR+ rakiem piersi dla porównania RBC + IA vs TMX nie była istotna statystycznie, jednak wynik ten jest na granicy istotności statystycznej z tendencją dla przewagi RBC + IA nad TMX (Tabela 105).

Tabela 105.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi – analiza w podgrupach HR+

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	OS, HR [95%CI]		
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
HR+					
34,6 mies.	43,7 mies.	ANS	0,70 [0,50; 0,98]*	1,00 [0,80; 1,20]**	0,70 [0,47; 1,04]

ANS z badania Bonneterre 2001.

* Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

** Autorzy badania raportowali jedynie wartość HR oraz dolny przedział ufności [95% CI] dla porównania ANS vs TMX. Górny przedział ufności obliczono zakładając, że przedział ufności jest symetryczny względem wartości średniej. Obliczenia własne dla porównania TMX vs ANS.

4.4.7.3. Odpowiedź na leczenie

Podobnie jak w populacji ogółem, również wśród pacjentek z rakiem piersi HR+ lub HER2/neu w normie, istotnie statystycznie wyższe było prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz korzyści klinicznej w grupie pacjentek leczonych RBC + IA w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi TMX (porównanie wyłącznie z badaniem PO25, Tabela 106).

Tabela 106.
Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi – analiza w podgrupach HR+ oraz HER2- (HER2/neu w normie)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	RR [95%CI]		
	RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
HR+						
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	19,2 mies.	18 mies.	LTR	1,34 [1,05; 1,72]*	0,66 [0,50; 0,87]	2,03 [1,40; 2,95]
HER2/neu w normie						
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	19,2 mies.	32 mies.	LTR	1,34 [1,05; 1,72]*	0,68 [0,51; 0,90]	1,98 [1,35; 2,91]
Korzyść kliniczna (CBR)^a	19,2 mies.	32 mies.	LTR	1,19 [1,07; 1,33]*	0,79 [0,65; 0,96]	1,51 [1,21; 1,89]

LTR z badania PO25.

* Obliczono na podstawie danych z raportu EMA 2019.

a) Definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak CR lub PD trwający co najmniej 24 tyg.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.6.2. Przeżycie całkowite

W badaniu PALOMA-2 dla PALB + IA nie raportowano wartości HR dla OS (dane niedojrzałe), zatem nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z RBC + IA.

Wyłącznie dla OS, warunkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie pośrednie z użyciem wyników z wykluczonego z analizy głównej niezaślepionego badania RCT II fazy PALOMA-1. Uzyskane wyniki należy traktować z dużą ostrożnością. Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic odnośnie do OS pomiędzy RBC + IA i PALB + IA (Tabela 110). Należy jednak wskazać, że mediana OS została osiągnięta dla terapii PALB + IA, podczas gdy mediana dla RBC + IA dalej nie została osiągnięta mimo dłuższego okresu obserwacji w badaniu MONLALEESA-7 względem PALOMA-1 (Tabela 111).

Tabela 110.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		OS, HR [95% CI]		
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs PALB + IA
19,2 mies.	29,6 mies.	0,798 [0,491; 1,295]*	0,813 [0,492; 1,345]	0,98 [0,49; 1,97]
34,6 mies.		0,70 [0,50; 0,98]**		0,86 [0,47; 1,58]
19,2 mies.	bd	0,798 [0,491; 1,295]*	0,897 [0,623; 1,294]	0,89 [0,48; 1,63]
34,6 mies.		0,70 [0,50; 0,98]**		0,78 [0,47; 1,28]

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

** Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

Wyniki dla PALBO + IA pochodzą z badania PALOMA-1.

Tabela 111.
Mediany przeżycia całkowitego (OS) dla porównania RBC + IA + GOS vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		OS, mediana [95% CI]	
RBC + IA + GOS vs IA + GOS	PALB + IA vs IA	RBC + IA + GOS	PALB + IA
19,2 mies.	29,6 mies.	NR [bd]*	37,5 [28,5; NR]
34,6 mies.		NR [bd]**	

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019. ** Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

Wyniki dla PALBO + IA pochodzą z badania PALOMA-1.

4.6.3. Odpowiedź na leczenie

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami RBC + IA oraz PALB + IA odnośnie do odsetka pacjentek, u których uzyskano ogólną, całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, a także odnośnie do odsetka pacjentek, u których odnotowano korzyść kliniczną (Tabela 112, Tabela 113).

Tabela 112.

Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs PALB + IA
Odpowiedź na leczenie (ORR)^a				
19,2 mies.	23 mies.	1,34 [1,05; 1,72]*	1,19 [0,97; 1,47]	1,13 [0,81; 1,56]
Korzyść kliniczna (CBR)^b				
19,2 mies.	23 mies.	1,19 [1,07; 1,33]*	1,22 [1,11; 1,34]	0,98 [0,85; 1,13]
Całkowita odpowiedź (CR)				
19,2 mies.	23 mies.	1,74 [0,52; 5,88]*	0,90 [0,31; 2,65]**	1,94 [0,38; 9,86]
Częściowa odpowiedź (PR)				
19,2 mies.	23 mies.	1,32 [1,02; 1,71]*	1,24 [0,99; 1,54]**	1,07 [0,76; 1,50]
Stabilna choroba (SD)^c				
19,2 mies.	23 mies.	0,94 [0,72; 1,21]*	Trwająca ≥24 tyg.: 1,20 [0,98; 1,48]**	0,78 [0,56; 1,08]
			Trwająca <24 tyg.: 0,59 [0,31; 1,10]**	1,59 [0,81; 3,13]

* Obliczono na podstawie danych z raportu EMA 2019. ** Obliczono na podstawie danych z raportu EMA 2016.

a) ORR obejmuje CR oraz PR.

b) W badaniu MONALEESA-7 definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak CR lub PR trwający co najmniej 24 tyg. W badaniu PALOMA-2 definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg.

c) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

Tabela 113.

Odsetki pacjentek z odpowiedzią na leczenie dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem

Mediana okresu obserwacji		n/N (%)	
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA
Odpowiedź na leczenie (ORR)^a			
19,2 mies.	23 mies.	97/248 (39%)*	186/444 (42%)
Korzyść kliniczna (CBR)^b			
19,2 mies.	23 mies.	199/248 (80%)*	377/444 (85%)
Całkowita odpowiedź (CR)			
19,2 mies.	23 mies.	7/248 (3%)*	9/444 (2%)**
Częściowa odpowiedź (PR)			
19,2 mies.	23 mies.	90/248 (36%)*	178/444 (40%)**
Stabilna choroba (SD)^c			
19,2 mies.	23 mies.	77/248 (31%)*	Trwająca ≥24 tyg.: 190/444 (43%)**
			Trwająca <24 tyg.: 20/444 (5%)**

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019. ** Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

a) ORR obejmuje CR oraz PR.

b) W badaniu MONALEESA-7 definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak CR lub PR trwający co najmniej 24 tyg. W badaniu PALOMA-2 definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg.

c) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

4.6.4. Zaprzeszanie terapii

Przeprowadzone porównanie pośrednie z dostosowaniem nie wykazało znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami RBC + IA oraz PALB + IA w odniesieniu do odsetka pacjentek zaprzestających terapii niezależnie od przyczyny oraz z powodu zdarzeń niepożądanych (Tabela 114).

Tabela 114.
Zaprzeszanie terapii dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs PALB + IA
Ogółem				
19,2 mies.	23 mies.	0,75 [0,65; 0,86] ^a	0,76 [0,68; 0,85]	0,99 [0,82; 1,18]
34,6 mies.	37,3–37,6 mies.	0,79 [0,72; 0,86] ^{a*}	0,82 [0,76; 0,89]	0,96 [0,85; 1,08]
Z powodu zdarzeń niepożądanych (AE)				
19,2 mies.	23 mies.	1,21 [0,53; 2,76] ^a	1,65 [0,83; 3,29]	0,73 [0,25; 2,14]
34,6 mies.	37,3–37,6 mies.	0,85 [0,39; 1,87] ^{a*}	2,09 [1,10; 3,96]	0,41 [0,15; 1,12]

* Obliczono na podstawie danych z publikacji Im 2019.

** Obliczono na podstawie danych z doniesienia konferencyjnego Bardia 2018.

a) Dotyczy populacji ogółem niezależnie od przypisanej HTH.

4.6.5. Zdarzenia niepożądane

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami RBC + IA oraz PALB + IA odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem, w tym AE 3–4. stopnia,
- SAE ogółem,
- zgonów ogółem,
- szczegółowych AE (z wyjątkiem zmęczenia, uderzeń gorąca i bezsenności ogółem),
- szczegółowych SAE (Tabela 115, Tabela 116, Tabela 117, Tabela 118, Tabela 119).

W ramieniu RBC + IA wykazano istotnie statystycznie niższe niż w grupie PALB + IA ryzyko wystąpienia zmęczenia ogółem. Z kolei istotnie statystycznie wyższe w ramieniu RBC + IA niż w ramieniu PALB + IA było ryzyko wystąpienia uderzeń gorąca ogółem oraz bezsenności ogółem (Tabela 116).

Tabela 115.
Zdarzenia niepożądane (AE), zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent AE*) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs PALB + IA
AE ogółem				
19,2 mies.	23 mies.	1,05 [1,01; 1,10] [*]	1,04 [1,005; 1,07]	1,02 [0,97; 1,07]

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs PALB + IA
	37,3–37,6 mies.		TEAE: 1,03 [1,004; 1,06]	1,02 [0,97; 1,07]
AE 3–4. stopnia				
19,2 mies.	23 mies.	2,47 [2,03; 3,01]*	TEAE: 3,07 [2,44; 3,87]**	0,80 [0,59; 1,09]
SAE ogółem				
19,2 mies.	23 mies.	1,27 [0,83; 1,93]*	TESAE: 1,55 [1,05; 2,30]**	0,82 [0,46; 1,45]
	37,3–37,6 mies.		TESAE: 1,62 [1,14; 2,31]	0,78 [0,45; 1,36]
Zgony ogółem				
19,2 mies.	23 mies.	0,20 [0,02; 1,69]* ^a	1,25 [0,40; 3,94]	0,16 [0,01; 1,81]

* Obliczono na podstawie wartości z raportu EMA 2019. ** Obliczono na podstawie wartości z raportu EMA 2016.

a) W trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniej przyjętej dawki. Żaden zgon nie był związany z leczeniem (ang. *treatment related*).

Tabela 116.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem* dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs PALB + IA
Neutropenia				
19,2 mies.	23 mies.	11,62 [6,62; 20,40]	12,61 [7,58; 20,98] ^a	0,92 [0,43; 1,97]
	37,3–37,6 mies.		12,96 [7,79; 21,57] ^a	0,90 [0,42; 1,91]
Nudności				
19,2 mies.	23 mies.	1,55 [1,14; 2,11]	1,34 [1,04; 1,74]	1,16 [0,77; 1,72]
	37,3–37,6 mies.		1,37 [1,07; 1,76]	1,13 [0,76; 1,68]
Zmęczenie				
19,2 mies.	23 mies.	0,93 [0,68; 1,27]	1,36 [1,06; 1,74]	0,64 [0,46; 1,02]
	37,3–37,6 mies.		1,40 [1,10; 1,77]	0,67 [0,45; 0,99]
Ból stawów				
19,2 mies.	23 mies.	1,16 [0,89; 1,52]	0,99 [0,79; 1,24]	1,18 [0,83; 1,67]
	37,3–37,6 mies.		1,04 [0,84; 1,29]	1,12 [0,80; 1,56]
Biegunka				
19,2 mies.	23 mies.	1,06 [0,74; 1,52]	1,35 [0,99; 1,84]	0,79 [0,49; 1,27]
	37,3–37,6 mies.		1,34 [0,999; 1,80]	0,79 [0,50; 1,26]
Łysienie				
19,2 mies.	23 mies.	1,54 [1,03; 2,30]	2,09 [1,50; 2,91]	0,74 [0,44; 1,24]
	37,3–37,6 mies.		2,07 [1,49; 2,87]	0,74 [0,44; 1,25]

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs PALB + IA
Uderzenia gorąca				
19,2 mies.	23 mies.	1,02 [0,78; 1,33]	0,68 [0,52; 0,89]	1,50 [1,03; 2,18]
	37,3–37,6 mies.		0,70 [0,53; 0,91]	1,47 [1,01; 2,14]
Wymioty				
19,2 mies.	23 mies.	1,02 [0,69; 1,50]	0,93 [0,65; 1,34]	1,09 [0,64; 1,86]
	37,3–37,6 mies.		0,99 [0,69; 1,41]	1,03 [0,61; 1,75]
Ból głowy				
19,2 mies.	23 mies.	0,98 [0,71; 1,34]	0,82 [0,62; 1,09]	1,20 [0,78; 1,83]
	37,3–37,6 mies.		0,86 [0,65; 1,13]	1,14 [0,75; 1,73]
Zaparcia				
19,2 mies.	23 mies.	1,33 [0,86; 2,06]	1,26 [0,88; 1,82]	1,05 [0,59; 1,86]
	37,3–37,6 mies.		1,37 [0,96; 1,95]	0,97 [0,55; 1,70]
Ból pleców				
19,2 mies.	23 mies.	1,02 [0,70; 1,48]	1,00 [0,74; 1,36]	1,02 [0,63; 1,66]
	37,3–37,6 mies.		1,04 [0,77; 1,40]	0,98 [0,61; 1,58]
Anemia				
19,2 mies.	23 mies.	2,43 [1,45; 4,09]	2,68 [1,71; 4,19]^b	0,91 [0,46; 1,81]
	37,3–37,6 mies.		2,79 [1,80; 4,31]^b	0,87 [0,44; 1,72]
Kaszel				
19,2 mies.	23 mies.	1,43 [0,89; 2,32]	1,32 [0,96; 1,81]	1,09 [0,61; 1,93]
	37,3–37,6 mies.		1,31 [0,97; 1,78]	1,09 [0,62; 1,93]
Wysypka				
19,2 mies.	23 mies.	1,61 [0,96; 2,70]	1,52 [1,01; 2,30]^c	1,06 [0,55; 2,05]
	37,3–37,6 mies.		1,57 [1,06; 2,33]^c	1,03 [0,54; 1,96]
Zwiększenie stężenia ALT				
19,2 mies.	37,3–37,6 mies.	1,49 [0,90; 2,49]	2,15 [1,20; 3,85]	0,69 [0,32; 1,50]
Leukopenia				
19,2 mies.	23 mies.	8,17 [3,28; 20,32]	17,30 [7,22; 41,47]^d	0,47 [0,13; 1,67]
	37,3–37,6 mies.		17,90 [7,47; 42,90]^d	0,46 [0,13; 1,61]
Zwiększenie stężenia AST				
19,2 mies.	37,3–37,6 mies.	1,27 [0,78; 2,09]	2,04 [1,14; 3,66]	0,63 [0,29; 1,34]
Zmniejszenie apetytu				
19,2 mies.	23 mies.	0,89 [0,46; 1,70]	1,65 [1,03; 2,65]	0,54 [0,24; 1,20]
	37,3–37,6 mies.		1,88 [1,18; 2,99]	0,47 [0,21; 1,05]

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs PALB + IA
Gorączka				
19,2 mies.	23 mies.	2,55 [1,47; 4,42]	1,45 [0,88; 2,38]	1,76 [0,84; 3,70]
	37,3–37,6 mies.		1,48 [0,91; 2,39]	1,73 [0,83; 3,59]
Astenia				
19,2 mies.	23 mies.	1,11 [0,68; 1,80]	1,44 [0,95; 2,19]	0,77 [0,40; 1,46]
	37,3–37,6 mies.		1,48 [0,99; 2,22]	0,75 [0,40; 1,41]
Ból kończyn				
19,2 mies.	23 mies.	1,24 [0,71; 2,18]	0,87 [0,61; 1,25]	1,43 [0,73; 2,78]
	37,3–37,6 mies.		1,00 [0,71; 1,40]	1,25 [0,65; 2,40]
Zapalenie jamy ustnej				
19,2 mies.	23 mies.	1,36 [0,77; 2,40]	2,62 [1,48; 4,63]	0,52 [0,23; 1,16]
	37,3–37,6 mies.		2,12 [1,50; 2,99] ^e	0,64 [0,33; 1,24]
Bezsennaść				
19,2 mies.	23 mies.	2,89 [1,44; 5,80]	1,27 [0,83; 1,94]	2,28 [1,01; 5,15]
	37,3–37,6 mies.		1,23 [0,82; 1,85]	2,34 [1,05; 5,26]
Zakażenie górnych dróg oddechowych				
19,2 mies.	23 mies.	1,39 [0,84; 2,30]	1,18 [0,76; 1,83]	1,17 [0,60; 2,29]
Ból brzucha				
19,2 mies.	23 mies.	1,31 [0,74; 2,32]	2,08 [1,13; 3,83]	0,63 [0,27; 1,45]
	37,3–37,6 mies.		1,97 [1,14; 3,39]	0,67 [0,30; 1,46]
Zawroty głowy				
19,2 mies.	23 mies.	1,00 [0,49; 2,05]	0,95 [0,65; 1,41]	1,04 [0,46; 2,36]
	37,3–37,6 mies.		1,04 [0,72; 1,52]	0,95 [0,42; 2,15]
Duszność				
19,2 mies.	23 mies.	0,86 [0,42; 1,78]	1,10 [0,74; 1,64]	0,78 [0,34; 1,79]
	37,3–37,6 mies.		1,07 [0,74; 1,56]	0,80 [0,36; 1,81]
Ból mięśniowo-szkieletowy				
19,2 mies.	37,3–37,6 mies.	0,77 [0,47; 1,28]	1,24 [0,74; 2,06]	0,62 [0,31; 1,27]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparaginianowa.

* W badaniu MONALEESA-7: Dane pochodzą z raportu EMA 2019. W raporcie EMA 2019 dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowano w postaci analizy łącznej 2 badań RCT oraz 1 badania nRCT, a także osobno dla każdego badania. W tabeli przedstawiono AE z badania MONALEESA-7 występujące u ≥10% pacjentek z analizy łącznej; w badaniu PALOMA-2: AE raportowane u ≥10% pacjentek (dla mediany okresu obserwacji: 23 mies.) / TEAE raportowane u >10% pacjentek (dla mediany okresu obserwacji: 37,3–37,6 mies.).

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

b) Dotyczy: anemia, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

c) Dotyczy: zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem, wykwity skórne o podłożu toksycznym.

d) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby białych krwinek.

e) Dotyczy: afta, zapalenie warg, zapalenie języka, zespół piekących ust, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.

Tabela 117.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. stopnia* dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs PALB + IA
Neutropenia				
19,2 mies.	23 mies.	24,15 [9,03; 64,63]	62,25 [15,63; 247,96] ^a	0,39 [0,71; 2,12]
	37,3–37,6 mies.		63,75 [16,01; 253,90] ^a	0,38 [0,07; 2,07]
Zwiększenie stężenia ALT				
19,2 mies.	37,3–37,6 mies.	3,98 [1,14; 13,94]	11,53 [0,68; 194,70]	0,35 [0,02; 7,61]
Leukopenia				
19,2 mies.	23 mies.	13,94 [1,85; 105,23]	107,74 [6,73; 1725,59] ^b	0,13 [0,004; 4,00]
	37,3–37,6 mies.		108,74 [6,79; 1741,54] ^b	0,13 [0,004; 3,97]
Zwiększenie stężenia AST				
19,2 mies.	37,3–37,6 mies.	2,99 [0,82; 10,91]	3,25 [0,74; 14,28]	0,92 [0,13; 6,57]
Wymioty				
19,2 mies.	23 mies.	4,98 [0,24; 103,20]	0,33 [0,06; 1,98]	14,94 [0,44; 502,89]
	37,3–37,6 mies.		0,67 [0,15; 2,95]	7,47 [0,26; 218,71]
Anemia				
19,2 mies.	23 mies.	1,99 [0,50; 7,88]	2,88 [1,01; 8,21] ^c	0,69 [0,12; 3,91]
	37,3–37,6 mies.		3,12 [1,10; 8,87] ^c	0,64 [0,11; 3,58]
Ból pleców				
19,2 mies.	23 mies.	0,50 [0,09; 2,69]	6,51 [0,37; 115,12]	0,08 [0,002; 2,14]
	37,3–37,6 mies.		7,52 [0,43; 131,02]	0,07 [0,002; 1,83]
Zmęczenie				
19,2 mies.	23 mies.	4,98 [0,24; 103,20]	4,00 [0,50; 31,78]	1,24 [0,03; 48,97]
	37,3–37,6 mies.		1,67 [0,46; 6,00]	2,99 [0,11; 80,24]
Biegunka				
19,2 mies.	23 mies.	10,96 [0,61; 197,08]	1,00 [0,25; 3,96]	10,96 [0,45; 268,97]
	37,3–37,6 mies.		1,00 [0,25; 3,96]	10,96 [0,45; 268,97]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparaginianowa.

* W badaniu MONALEESA-7: Dane pochodzą z raportu EMA 2019. W raporcie EMA 2019 dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowano w postaci analizy łącznej 2 badań RCT oraz 1 badania nRCT, a także osobno dla każdego badania. W tabeli przedstawiono AE z badania MONALEESA-7 występujące u ≥10% pacjentek z analizy łącznej; w badaniu PALOMA-2: AE raportowane u ≥10% pacjentek (dla mediany okresu obserwacji: 23 mies.) / TEAE raportowane u >10% pacjentek (dla mediany okresu obserwacji: 37,3–37,6 mies.).

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

b) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby białych krwinek.

c) Dotyczy: anemia, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

Tabela 118.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 4. stopnia* dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs PALB + IA
Neutropenia				
19,2 mies.	23 mies.	30,88 [1,86; 513,18]	23,00 [3,19; 165,68] ^a	0,91 [0,03; 28,16]
	37,3–37,6 mies.		26,00 [3,62; 186,84] ^a	0,80 [0,03; 24,88]
Leukopenia				
19,2 mies.	23 mies.	2,99 [0,12; 72,99]	3,51 [0,18; 67,61] ^b	0,85 [0,01; 66,34]
	37,3–37,6 mies.		4,51 [0,24; 83,40] ^b	0,66 [0,01; 50,17]

* W badaniu MONALEESA-7: Dane pochodzą z raportu EMA 2019. W raporcie EMA 2019 dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowano w postaci analizy łącznej 2 badań RCT oraz 1 badania nRCT, a także osobno dla każdego badania. W tabeli przedstawiono AE z badania MONALEESA-7 występujące u ≥10% pacjentek z analizy łącznej; w badaniu PALOMA-2: AE raportowane u ≥10% pacjentek (dla mediany okresu obserwacji: 23 mies.) / TEAE raportowane u >10% pacjentek (dla mediany okresu obserwacji: 37,3–37,6 mies.).

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

b) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby białych krwinek.

Tabela 119.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)* dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs PALB + IA
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)				
19,2 mies.	23 mies.	0,33 [0,01; 8,11]	1,00 [0,18; 5,42]**	0,33 [0,01; 12,33]
Wymioty				
19,2 mies.	23 mies.	1,00 [0,06; 15,83]	0,50 [0,07; 3,53]**	1,99 [0,07; 58,90]
Anemia				
19,2 mies.	23 mies.	4,98 [0,24; 103,20]	2,51 [0,12; 51,97]**	1,99 [0,03; 144,66]
Gorączka neutropeniczna				
19,2 mies.	23 mies.	2,99 [0,31; 28,53]	7,52 [0,43; 131,02]**	0,40 [0,01; 15,16]
Zwiększenie stężenia ALT				
19,2 mies.	23 mies.	1,00 [0,06; 15,83]	2,51 [0,12; 51,97]**	0,40 [0,01; 24,10]
Wysięk opłucnowy				
19,2 mies.	23 mies.	0,50 [0,09; 2,69]	2,00 [0,22; 17,79]**	0,25 [0,02; 3,94]
Gorączka				
19,2 mies.	23 mies.	1,00 [0,14; 7,01]	3,51 [0,18; 67,61]**	0,28 [0,01; 9,83]
Zwiększenie stężenia AST				
19,2 mies.	23 mies.	1,00 [0,06; 15,83]	2,51 [0,12; 51,97]**	0,40 [0,01; 24,10]
Zator tętnicy płucnej				
19,2 mies.	23 mies.	1,00 [0,06; 15,83]	0,67 [0,15; 2,95]**	1,49 [0,06; 34,57]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa. * W badaniu MONALEESA-7: Dane pochodzą z raportu EMA 2019. W raporcie EMA 2019 dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowano w postaci analizy łącznej 2 badań RCT oraz 1 badania nRCT, a także osobno dla każdego badania. W tabeli przedstawiono SAE z badania MONALEESA-7 występujące u ≥0,5% pacjentek z analizy łącznej; w badaniu PALOMA-2: SAE raportowane u ≥2 pacjentek. ** Obliczono na podstawie wartości z raportu EMA 2016.

4.6.6. Jakość życia

W obu badaniach (MONALEESA-7, PALOMA-2) do oceny jakości życia zastosowano kwestionariusz EQ-5D (ocena wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analog scale*)), jednak raportowane wyniki dotyczyły różnych parametrów w związku z czym przeprowadzenie porównanie pośredniego RBC + IA vs PALB + IA było niemożliwe: w badaniu MONALEESA-7 raportowano czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% od wartości początkowej, natomiast w badaniu PALOMA-3 przedstawiono numeryczne wyniki skali VAS (wartość początkowa, w trakcie terapii, w momencie zakończenia terapii).

5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania:

- rybocyklibu,
- palbocyklibu,
- fulwestrantu,
- letrozolu,
- anastrozol,
- eksemestanu,
- tamoksyfenu,
- gosereliny.

W tym celu przeszukano strony internetowe:

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

Rybocyklib

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rybocyklibu na stronach URPL, EMA, MHRA.

Na stronie FDA znaleziono komunikat dotyczący stosowania inhibitorów CDK4/6 (rybocyklibu, palbocyklibu i abemacyklibu). W komunikacie tym przedstawiono informację, że leki z tej grupy mogą powodować rzadkie lub ciężkie zapalenie płuc [95].

Palbocyklib

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania palbocyklibu na stronach URPL, EMA, MHRA.

Na stronie FDA znaleziono komunikat dotyczący stosowania inhibitorów CDK4/6 (rybocyklibu, palbocyklibu i abemacyklibu). W komunikacie tym przedstawiono informację, że leki z tej grupy mogą powodować rzadkie lub ciężkie zapalenie płuc [95].

Fulwestrant

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

Na stronie internetowej URPL znaleziono 2 komunikaty dotyczące wpływu fulwestranu na wyniki testów estradiolu. Fulwestrant może powodować interferencje w testach diagnostycznych, powodując uzyskiwanie zawyżonych wyników dotyczących oznaczenia estradiolu [96, 97].

Letrozol

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

Na stronie internetowej EMA znaleziono komunikat o zmianie w drukach informacyjnych produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w ramach procedur narodowych. Zmiany wprowadzone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) oraz w ulotce dla pacjenta przedstawiono poniżej (Tabela 120) [98].

Tabela 120.
Zmiany wprowadzone w ChPL oraz ulotce dla pacjenta [98]

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania	Wprowadzona zmiana
ChPL		
Hiperbilirubinemia, żółtaczką	Niezbyt często	Dodanie do zdarzeń niepożądanych w kategorii klasyfikacji układów i narządów (SOC) „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych”
Ból w klatce piersiowej	Często	Dodanie do zdarzeń niepożądanych w kategorii klasyfikacji układów i narządów (SOC) „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”
Zapalenie stawów		Zmiana częstości występowania z „niezbyt często”
Kołatanie serca		Zmiana częstości występowania z „niezbyt często”
Ulotka dla pacjenta		
Zażółcenie skóry i oczu, wysokie stężenie bilirubiny (produktu rozpadu krwinek czerwonych) we krwi	Niezbyt często	Dodanie do zdarzeń niepożądanych
Ból w klatce piersiowej	Często	Dodanie do zdarzeń niepożądanych
Sztywność stawów (zapalenie stawów)		Zmiana częstości występowania z „niezbyt często”
Kołatanie serca, przyspieszona akcja serca		Zmiana częstości występowania z „niezbyt często”

Anastrozol

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

Eksemestan

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

Tamoksyfen

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

Na stronie internetowej MHRA znaleziono komunikat o możliwym wpływie genetycznych wariantów genu CYP2D6 oraz interakcji między lekami na odpowiedź na leczenie tamoksyfenem. U pacjentek z dysfunkcją alleli genu CYP2D6 lub pacjentek równocześnie leczonych inhibitorami enzymu CYP2D6, może nastąpić obniżenie stężenia metabolitów tamoksyfenu, które najmocniej wiążą się z receptorem estrogeny. Należy unikać silnych inhibitorów CYP2D6, do których przede wszystkim zalicza się: paroksetynę, fluoksetynę, bupropion, chinidynę oraz cynakalcet. Jednocześnie podkreśla się, że dowody, które wskazują na wpływ genotypu na wyniki leczenia tamoksyfenem są niejednoznaczne, dlatego obecnie nie zaleca się przeprowadzenia testów genetycznych przed rozpoczęciem leczenia tamoksyfenem [99].

Goserelina

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

Zdarzenie niepożądane raportowane przez EMA (EudraVigilance)

W aneksie (E.4) zostały przedstawione dane agencji EMA, które zostały pobrane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek:

- rybocyklibu (rok 2017) zgłoszono 1333 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- palbocyklibu (rok 2016) zgłoszono 13 431 rekordów dotyczących zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- fulwestrantu (rok 2004) zgłoszono 4009 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,

- letrozolu (rok 2004) zgłoszono 10 295 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- anastrozolu (rok 1998) zgłoszono 6747 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu;
- eksamestanu (rok 2010) zgłoszono 4734 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- tamoksyfenu (rok 1992) zgłoszono 10 858 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- gosereliny (rok 1994) zgłoszono 3839 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu.

Zdarzenia niepożądane raportowane przez WHO

Ponadto w aneksie (E.4) przedstawiono dane pozyskiwane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich (od czasu rozpoczęcia zgłaszania tych zdarzeń) dla :

- rybocyklibu (rok 2014) zgłoszono 3707 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu; najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych,
- palbocyklibu (rok 2012) zgłoszono 33 314 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu; najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych,
- fulwestrantu (rok 1999) zgłoszono 6019 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu; najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów),
- letrozolu (rok 1997) zgłoszono 17 975 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu; najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej,
- anastrozolu (rok 1996) zgłoszono 14 243 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu; najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej oraz do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania,
- eksamestanu (rok 2000) zgłoszono 8506 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu; najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych,

- tamoksyfenu (rok 1976) zgłoszono 19 817 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu; najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej,
- gosereliny (rok 1986) zgłoszono 5933 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu; najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz do nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów).

6. Opracowania wtórne

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 10 przeglądów systematycznych (Deng 2018, Hecht 2018, Lee 2018, Messina 2018, Rascon 2018, Zhang 2018, Petrelli 2019, Patterson-Lomba 2019, Toss 2019, Giuliano 2019) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów CDK4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią (w tym schematów RBC + FLV oraz RBC + IA) w leczeniu zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w populacji pacjentek przed lub po menopauzie [37–46]. Wiarygodność wszystkich opracowań oceniono jako krytycznie niską zgodnie z AMSTAR II. Charakterystykę i główne wnioski z przeglądów przedstawiono poniżej (Tabela 121).

Tabela 121.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentek)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR II
Deng 2018 [37]					
Ocena skuteczności oraz toksyczności inhibitorów CDK4/6 (RBC, PALB, abemacykl b) w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	Cochrane Library (2018*), PubMed, EMBASE via Ovid (1946–24.03.2018**), Web of Science (1900–24.03.2018**) / Przegląd systematyczny, metaanaliza	PALB + LTR vs LTR, PALB + FLV vs FLV, abemacyklib + FLV vs FLV, abemacyklib + IA vs IA, RBC + LTR vs LTR, RBC + TMX/IA + GOS vs TMX/IA + GOS	7 badań RCT (3 854), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 4 RCT (1 992) dotyczyły pacjentek po menopauzie, • 1 RCT (672) dotyczyło pacjentek przed menopauzą, • 2 RCT (1 190) dotyczyły pacjentek przed lub po menopauzie, • 5 RCT (2 664) dotyczyło I linii leczenia (1 RCT (672) dotyczył 1 linii HTH), • 2 RCT dotyczyły >I linii leczenia 	<p>Dodanie inhibitorów CDK4/6 (w tym RBC) do standardowej HTH znacznie wydłuża PFS oraz zwiększa szansę na ORR u pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- w porównaniu ze standardową HTH niezależnie od linii leczenia.</p> <p>W ramionach eksperymentalnych odnotowano wyższe ryzyko wystąpienia AE ogółem oraz AE 3/4. stopnia</p>	Krytycznie niska
Hecht 2018 [38]					
Ocena skuteczności oraz toksyczności inhibitorów CDK4/6 (RBC, PALB, abemacykl b) w leczeniu pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	PubMed (2014-06.2018**), clinicaltrials.gov / Przegląd systematyczny	PALB + LTR vs LTR, abemacyklib + IA vs IA, RBC + LTR vs LTR, RBC + HTH (IA/TMX) + GOS vs HTH (IA/TMX) + GOS, PALB + FLV vs FLV, abemacyklib + FLV vs FLV, RBC + FLV vs FLV, abemacyklib (w monoterapii)	8 badań RCT (4 470), 1 badanie nRCT (132), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 5 RTC (2 664) dotyczyło terapii skojarzonej z IA jako I linii leczenia HTH z powodu zaawansowanej choroby, • 3 RCT (1 916) dotyczyło terapii skojarzonej z FLV z powodu zaawansowanej choroby opornej na wcześniejszą HTH, • 1 nRCT (132) dotyczyło monoterapii z powodu zaawansowanej choroby opornej na wcześniejszą HTH 	<p>W badaniu MONALEESA-7 mediana PFS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie RBC + HTH + GOS niż w grupie HTH + GOS (23,8 mies. vs 13 mies.). CBR także był wyższy w grupie badanej w porównaniu z kontrolną. W grupie badanej większe natomiast było ryzyko wystąpienia neutropenii, leukopenii oraz nudności.</p> <p>W badaniu MONALEESA-3 mediana PFS była istotnie statystycznie dłuższa w grupie RBC + FLV niż w grupie FLV (20,5 mies. vs 12,8 mies.). CBR oraz ORR były wyższe w grupie badanej w porównaniu z kontrolną. W grupie badanej większe natomiast było ryzyko wystąpienia neutropenii (ogółem oraz 3/4. stopnia), nudności, zwiększenia stężenia ALT/AST 3/4. stopnia oraz wydłużenia odstępu QTcF >480 msek.</p>	Krytycznie niska

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentek)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR II
Messina 2018 [39]					
Ocena skuteczności oraz toksyczności inhibitorów CDK4/6 (RBC, PALB, abemacykl b) w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	PubMed (30.06.2018*), EMBASE (30.06.2018*), the Cochrane Library (30.06.2018*), ASCO (2004–06.2018**), ESMO (2004–06.2018**), San Antonio Breast Cancer Symposium (2004-06.2018**) / Przegląd systematyczny, metaanaliza	PALB + LTR vs LTR, RBC + LTR vs LTR, abemacyklil + IA vs IA, PALB + FLV vs FLV, abemacyklil + FLV vs FLV, RBC + FLV vs FLV, RBC + HTH (IA/TMX) + GOS vs HTH (IA/TMX) + GOS	8 badań RCT (4 578), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 5 RCT (2 718) dotyczyło pacjentek po menopauzie, • 1 RCT (672) dotyczyło pacjentek przed menopauzą, • 2 RCT (1 190) dotyczyło pacjentek przed lub po menopauzie 	Dodanie inhibitorów CDK4/6 (w tym RBC) do standardowej HTH znacznie wydłuża PFS oraz zwiększa szansę na ORR u pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- niezależnie od linii leczenia oraz miejsca przerzutów. W grupie pacjentek otrzymujących inhibitory CDK4/6 w skojarzeniu z HTH zaobserwowano większe w porównaniu do grupy kontrolnej ryzyko wystąpienia AE 3/4. stopnia (w szczególności neutropenii).	Krytycznie niska
Lee 2018 [40]					
Ocena wpływu etniczności na skuteczność oraz toksyczność inhibitorów CDK4/6 (RBC, PALB, abemacykl b) w leczeniu pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	PubMed, MEDLINE, EMBASE (do 01.2018**), ASCO, ESMO, AACR, San Antonio Breast Cancer Symposium / Przegląd systematyczny, metaanaliza	RBC + LTR vs LTR, RBC + HTH (IA/TMX) + GOS vs HTH (IA/TMX) + GOS, PALB + LTR vs LTR, abemacyklil + IA vs IA	4 badania RCT (2 499), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 3 RCT (1 827) dotyczyło pacjentek po menopauzie (w tym populacja azjatycka stanowiła 8–30%), • 1 RCT (672) dotyczyło pacjentek przed menopauzą (w tym populacja azjatycka stanowiła 29%) 	Metaanaliza wykazała istotną statystycznie interakcję pomiędzy podgrupami populacji azjatyckiej oraz nie-azjatyckiej w ocenie PFS, jednak zarówno w populacji azjatyckiej, jak i nie-azjatyckiej dodanie inhibitorów CDK4/6 do standardowej HTH istotnie statystycznie wydłuża PFS. Nie wykazano różnic pomiędzy populacją azjatycką i nie-azjatycką odnośnie do oceny toksyczności związanej z leczeniem.	Krytycznie niska
Rascon 2018 [41]					
Ocena farmakologii, farmakokinetyki, bezpieczeństwa oraz skuteczności RBC w leczeniu pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	PubMed (05.2018-11.2018*) / Przegląd systematyczny	RBC (w monoterapii), RBC + LTR vs LTR, RBC + FLV vs FLV, RBC + HTH (IA/TMX) + GOS vs HTH (IA/TMX) + GOS	4 badania RCT (2 080), 4 badania nRCT (287), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 3 RCT (1 408) dotyczyło pacjentek po menopauzie, • 1 RCT (672) dotyczyło pacjentek przed menopauzą, • 3 nRCT (181) stanowiły badania I fazy, • 1 nRCT (106) stanowiło badanie II fazy 	Dodanie RBC do standardowej HTH znacznie wydłuża PFS oraz zwiększa szansę na ORR oraz CBR w populacji pacjentek przed oraz po menopauzie z rakiem piersi HR+ HER2-. RBC wykazuje akceptowalną toksyczność, a do najczęstszych AE należą neutropenia oraz leukopenia. Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej, nudności, biegunki, wymiotów oraz zmęczenia.	Krytycznie niska

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentek)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR II
Zhang 2018 [42]					
Ocena skuteczności terapii celowanej (PALB, abemacykl b, buparlizyb, dowitynib, RBC, wandetanib, EWE, p ktilisib, bortezomib, selumetin b) w skojarzeniu z FLV w II linii leczenia pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	PubMed, EMBASE, Cochrane Library (05.06.2018*) / Przegląd systematyczny, metaanaliza sieciowa	abemacyklib + FLV vs FLV, dowitynib + FLV vs FLV, EWE + FLV vs FLV, buparlizyb + FLV vs FLV, piktilisib + FLV vs FLV, PALB + FLV vs FLV, wandetanib + FLV vs FLV, bortezomib + FLV vs FLV, RBC + FLV vs FLV, selumetinib + FLV vs FLV	11 badań RCT (4 178), w tym: • 9 RCT (2 988) dotyczyło pacjentek po menopauzie, • 2 RCT (1 190) dotyczyły pacjentek przed lub po menopauzie	W ocenie PFS najlepszą skuteczność wykazała terapia PALB + FLV, przy czym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami leczenia: RBC + FLV , abemacyklib + FLV, PALB + FLV (w metaanalizie sieciowej porównywano wyłącznie schematy oparte na FLV). Bezpieczeństwo nie było oceniane w ramach przeglądu Zhang 2018.	Krytycznie niska
Petrelli 2019 [43]					
Ocena skuteczności inhibitorów CDK4/6 (PALB, RBC, abemacykl b) w leczeniu pacjentek z rakiem piersi ER+	PubMed, EMBASE, Cochrane Library (14.10.2018*) / Przegląd systematyczny, porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera	PALB + LTR vs LTR, RBC + LTR vs LTR, abemacyklib + IA vs IA, PALB + FLV vs FLV, RBC + FLV vs FLV, abemacyklib + FLV vs FLV	6 badań RCT(3 743), w tym: • 6 RCT (3 743) dotyczyło pacjentek po menopauzie, • 3 RCT (1 827) dotyczyło I linii leczenia, • 3 RCT (1 916) dotyczyło II linii leczenia	W ocenie PFS oraz ORR wszystkie analizowane inhibitory CDK4/6 (PALB, abemacyklib, RBC) wykazywały podobną skuteczność, zarówno w terapii I, jak i II linii leczenia (w porównaniu pośrednim porównywano wyłącznie schematy oparte na inhibitorach CDK4/6). Profil bezpieczeństwa był porównywalny pomiędzy wszystkimi analizowanymi inhibitorami CDK4/6 (PALB, abemacyklib, RBC), z wyjątkiem: • I linia leczenia: niższe ryzyko wystąpienia biegunki 3–4. stopnia w grupie pacjentek leczonych PALB w porównaniu z abemacyklibem oraz niższe ryzyko wystąpienia wydłużenia odcinka QT w grupie pacjentek leczonych PALB w porównaniu z RBC , • II linia leczenia: niższe ryzyko wystąpienia biegunki 3–4. stopnia w grupie pacjentek leczonych PALB lub RBC w porównaniu z abemacyklibem oraz niższe ryzyko wystąpienia anemii 3–4. stopnia w grupie pacjentek leczonych RBC w porównaniu z abemacyklibem.	Krytycznie niska

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentek)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR II
Patterson-Lomba 2019 [45]					
Ocena skuteczności terapii opartych na HTH u pre- i peri-menopauzalnych kobiet z przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, ASCO, ESMO, AACR, SABCS (grudzień 2017)*/ Przegląd systematyczny, porównanie pośrednie ^a	RBC + ns-IA/TMX + GOS vs ns-IA + GOS PALB + FLV + GOS vs FLV + GOS FLV + GOS vs ANS + GOS vs GOS	4 badania RCT (1032 pacjentek) • 1 RCT (672) dotyczyło pacjentek leczonych w I linii • 3 RCT (360) dotyczyło pacjentek leczonych w II linii	Porównanie pośrednie było niemożliwe do przeprowadzenia z powodu istotnych różnic pomiędzy badaniami	Krytycznie niska
Toss 2019 [46]					
Ocena skuteczności inhibitorów CDK4/6 (PALB, RBC, ABEMA) w I linii leczenia pacjentek z rakiem piersi ER+ HER2+ u których występują przerzuty ograniczone do kości	PubMed, EMBASE, Cochrane Library (30.09.2018*) / przegląd systematyczny, metaanaliza	PALB + LTR vs LTR, RBC + LTR vs LTR, RBC + IA vs IA, abemacyklib + IA vs IA, RBC + FLV vs FLV, abemacyklib + ns-IA vs ns-IA	6 badań RCT 743; w tym 801 pacjentów leczonych w I linii, u których występowały przerzuty ograniczone do kości	Wyniki metaanalizy wykazały istotną statystycznie przewagę każdego ze schematów zawierających inhibitory CDK4/6 (RBC , PALB, ABEMA) w ocenie PFS w porównaniu z ramionami kontrolnymi (IA, ns-IA lub FLV). Analiza ogólnego bezpieczeństwa nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy leczeniem skojarzonym z inhibitorami CDK4/6 i ramionami kontrolnymi	Krytycznie niska

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentek)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR II
Giuliano 2019 [44]					
<p>Porównanie schematów CTH z hormonoterapią oraz schematów HTH zawierających inhibitor CDK4/6 ze schematami HTH bez inhibitorów CDK4/6 u pomenopauzalnych pacjentek z przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2-</p>	<p>PubMed, EMBASE, Cochrane Library (styczeń 2018)*/przegląd systematyczny, metaanaliza sieciowa</p>	<p>Porównania***: PALB + FLV vs FLV RBC + FLV vs FLV PALB + LTR vs LTR, RBC + LTR vs LTR abemacyklid + IA vs IA abemacyklid + FLV vs FLV</p>	<p>140 (w tym także badania dotyczące schematów z CTH), bd na temat liczby badań dotyczących wyłącznie HTH</p>	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały w ocenie PFS istotną statystycznie przewagę każdego ze schematów HTH zawierających inhibitory CDK4/6 (w tym RBC) nad grupą kontrolną (HTH bez inhibitora CDK4/6)</p> <p>Wszystkie schematy leczenia (HTH ± inhibitor CDK4/6) zostały porównane względem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANS (najczęściej stosowany komparator w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej): odnośnie do PFS wykazano istotną statystycznie przewagę 23 schematów terapii (w tym: PALB + LTR, RBC + LTR, abemacyklid + IA, PALB + FLV, RBC + FLV, abemacyklid + FLV) nad ANS, • PALB + LTR (pierwsze połączenie inhibitora CDK4/6 + HTH w praktyce klinicznej): odnośnie do PFS nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnego schematu terapii nad PALB + LTR, natomiast wykazano istotną statystycznie przewagę PALB + LTR nad FLV, ANS, LTR, EXE oraz TMX. <p>Nie wykazano różnic odnośnie do PFS oraz odsetka pacjentek, które uzyskały ogólną odpowiedź na leczenie pomiędzy poszczególnymi schematami zawierającymi inhibitory CDK4/6 (RBC, PALB i abemacyklid) w skojarzeniu z IA / FLV.</p>	<p>Krytycznie niska</p>

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparaginianowa, CBR – korzyść kliniczna (ang. *clinical benefit rate*); nRCT – nierandomizowane badanie kliniczne (ang. *non-randomized controlled trial*); ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*); QTcF – odstęp QT skorygowany o tętno według wzoru Fridericia; RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)

* Data przeszukania.

** Zakres dat zastosowany w trakcie przeszukania.

***Przedstawiono porównania wyłącznie w obrębie HTH.

a) W publikacji zaplanowano przeprowadzenie porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej lub z dostosowaniem, jednak ocena włączonych badań wykazała brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (w zakresie obu metod),

7. Wnioski

Oceniana interwencja tj. rybocyklib w skojarzeniu z FLV oraz rybocyklib w skojarzeniu z IA wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w terapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym (HR+) rakiem piersi bez obecności nadekspresji HER2 (HER2-). Podkreślenia wymaga fakt, że oceniana technologia wykazuje znamiennej statystycznie przewagę nad komparatorami (odpowiednio FLV i IA w monoterapii) nie tylko w ramach surogatów takich jak przeżycie wolne od progresji choroby i odpowiedź na leczenie, ale i w obrębie twardego punktu końcowego jakim jest wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentek.

Rybocyklib skojarzony z fulwestranem

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że terapia skojarzona RBC + FLV przyczynia się do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z monoterapią FLV, zarówno w I, jak i w kolejnej linii leczenia zaawansowanego raka piersi. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w ramieniu RBC + FLV, w przeciwieństwie do ramienia FLV, a uzyskana różnica pomiędzy grupami wskazała na istotną statystycznie przewagę RBC + FLV nad FLV. Ponadto dodanie RBC do FLV pozwoliło zwiększyć odsetek pacjentek uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz odsetek pacjentek, u których zaobserwowano zmniejszenie objętości guza w porównaniu z monoterapią FLV. W grupie otrzymującej terapię skojarzoną RBC + FLV w porównaniu z grupą kontrolną FLV niższe było ryzyko zaprzestania terapii z powodu progresji choroby, natomiast wyższe było ryzyko zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. W grupie pacjentek otrzymujących terapię RBC + FLV wyższe niż w ramieniu FLV było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym 3. oraz 4. stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym 3. stopnia oraz tych przypisanych do schematu leczenia/podejrzewanych o związek z leczeniem. Dodanie RBC do terapii FLV względem monoterapii FLV nie wpłynęło jednak negatywnie na jakość życia pacjentek – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami odnośnie do jakości życia chorych.

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy RBC + FLV oraz PALB + FLV odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie. Warto jednak wskazać, że w przypadku RBC + FLV porównanego z FLV różnice odnośnie do przeżycia całkowitego osiągnęły znamienność statystyczną na korzyść terapii z RBC, podczas gdy w przypadku PALB + FLV różnica względem FLV nie była istotna statystycznie. W ramieniu RBC + FLV istotnie statystycznie wyższe niż w ramieniu PALB + FLV było ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym 3. stopnia. Ze względu na różnice w dostępności danych porównanie obu terapii w odniesieniu do

jakości życia pacjentek jest utrudnione, aczkolwiek dostępne wyniki wskazują na brak różnic pomiędzy RBC + FLV i PALB + FLV.

[Redacted text block]

Rybocyklib skojarzony z inhibitorem aromatazy

Wyniki porównania bezpośredniego wykazały, że dodanie RBC do terapii IA prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego w porównaniu z terapią IA. Terapia skojarzona RBC + IA przyczyniła się także do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentek uzyskujących odpowiedź na leczenie. Ponadto odsetek pacjentek zaprzestających leczenia z powodu progresji choroby był istotnie statystycznie niższy w grupie RBC + IA w porównaniu z grupą IA. W ramieniu RBC + IA wyższe niż w ramieniu IA było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz 3.–4. stopnia. Nie wykazano natomiast różnic pomiędzy grupami odnośnie

3 [Redacted footnote text]

do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Jakość życia pacjentek leczonych RBC + IA była wyższa niż wśród stosujących IA – mediana czasu do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej w ocenie ogólnej jakości życia była istotnie statystycznie dłuższa w grupie RBC + IA w porównaniu z ramieniem IA.

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera wykazały, że terapia skojarzona RBC + IA pozwala zwiększyć odsetek pacjentek uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego w porównaniu z monoterapią TMX. W ramieniu RBC + IA znamienne statystycznie wyższe niż w grupie TMX było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. [REDACTED]

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera pomiędzy terapią RBC + IA oraz PALB + IA wskazały na brak istotnych statystycznie różnic odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie. Trzeba jednak wskazać, że w głównym badaniu PALOMA-2 dla PALB + IA nie raportowano wartości HR dla OS⁴, podczas gdy dla porównania w ramach badania MONALEESA-7 wykazano znamienne statystycznie przewagę RBC + IA nad IA.

Ponadto wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RBC + IA oraz PALB + IA odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Pomimo przeprowadzonej zarówno w badaniu dla porównania RBC + IA vs IA, jak i w badaniu dla porównania PALB + IA vs IA oceny jakości życia pacjentek, ze względu na brak wspólnych punktów końcowych porównanie obu terapii nie było możliwe.

⁴ W związku z tym wyłącznie dla OS, warunkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie pośrednie z użyciem wyników z wykluczonego z analizy głównej niezaślepionego badania RCT II fazy PALOMA-1.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

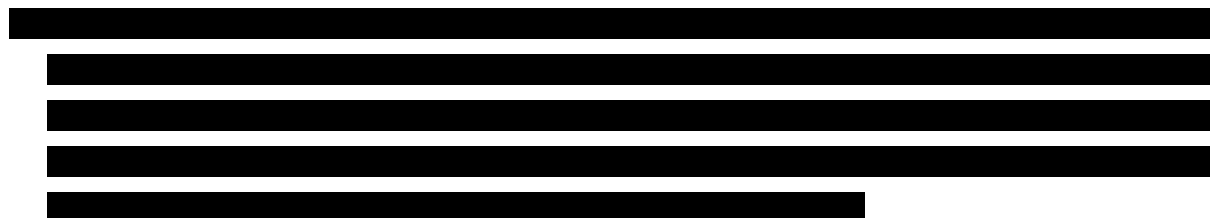
[Redacted text block]

5 [Redacted text block]

8. Ograniczenia

Przedstawione w powyższych rozdziałach wyniki oraz wnioski należy interpretować, mając na uwadze ograniczenia, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak porównania bezpośredniego z częścią komparatorów (RBC + IA vs TMX, RBC + FLV vs PALB + FLV oraz RBC + IA vs PALB + IA), co spowodowało konieczność przeprowadzenie wnioskowania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera:
 - a. Odnotowano różnice pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego RBC + IA vs TMX, z których najważniejsze dotyczyły populacji pacjentek (status menopauzalny, HR oraz HER2), definicji punktów końcowych, mediany okresu obserwacji oraz kryteriów oceny progresji choroby. Jednak przeprowadzone analizy w podgrupach odnośnie do HR oraz HER2 wykazały że wyniki badania są spójne zarówno w populacjach ogólnych badań dla TMX jak i w również w populacji pacjentek z rakiem piersi HR+ lub HER2/neu w normie.
 - b. Odnotowano różnice pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV. Przyczyną różnic mogły być rozbieżności związane z populacjami pacjentek w badaniach (██████████████████, wiek, wcześniejsze leczenie) oraz dostępne okresy obserwacji. Trzeba jednak podkreślić, że badania MONALEESA-3 oraz PALOMA-3 stanowią najlepsze dostępne źródło danych dla RBC i PALB skojarzonych z FLV. A podobne podejście (porównanie pośrednie na bazie badań PALOMA-3 i MONALEESA-3) przyjęto w innych opublikowanych przeglądach systematycznych (Zhang 2018 [42], Petrelli 2019 [43]).



3. Badanie MONALEESA-7 obejmuje stosowanie w ramach HTH jednego z IA (LTR lub ANS) lub TMX. Interwencją ocenianą w ramach niniejszej analizy było skojarzenie RBC + IA, które otrzymywała większość pacjentek włączonych do badania (74%). Co więcej, rodzaj przypisanej HTH, tj. IA lub TMX był jednym z czynników względem którego przeprowadzono stratyfikację w badaniu, a znaczna większość wyników badania MONALEESA-7 obejmująca skuteczność i bezpieczeństwo terapii jest dostępna dla wnioskowanej interwencji RBC + IA (OS, PFS, odpowiedź na leczenie, toksyczność terapii, ogólna jakość życia pacjentek).

9. Dyskusja

Rak piersi (sutka, ICD-10: C50) to nowotwór złośliwy, który ma swoje źródło w nabłonku przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego [107, 108]. W Polsce wśród kobiet rak piersi zajmuje I miejsce pod względem zachorowań na nowotwory złośliwe (22,8%) oraz II miejsce (za rakiem płuca) pod względem zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi (14,5%) [109, 110]. Wybór ścieżki leczenia w znacznym stopniu zależy od klasyfikacji molekularnej, w szczególności wskazana jest ocena obecności receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR), które określają hormonowrażliwość nowotworu oraz analiza nadekspresji białka receptorowego HER2. Szacuje się, że około 63% pacjentek z rakiem piersi wykazuje obecność receptorów estrogenowych lub progesteronowych (ER+/PR+) i jednoczesny brak nadekspresji HER2 (HER2-) [111–113]. Przed rozpoczęciem leczenia, istotne jest także określenie statusu menopauzalnego chorych, ze względu na różnice w poziomie hormonów płciowych na różnych etapach życia kobiety, które wpływają na skuteczność hormonoterapii. Co istotne, u kobiet przed menopauzą można stosować takie samo leczenie, jak u kobiet po menopauzie, jednak konieczne jest równoczesne zapewnienie skutecznej supresji czynności jajników (wprowadzenie w stan menopauzy), z wykorzystaniem kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej (analog gonadoliberyny LHRH, np. goserelina) [114–116].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, zalecaną terapią zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- jest hormonoterapia, w ramach której najczęściej stosuje się inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol, eksemestan), tamoksyfen lub fulwestrant. Ponadto pacjentki w okresie przed- lub okołomenopauzalnym powinny stosować analog LHRH (w Polsce refundowana jest goserelina [103]). Szansą dla pacjentek z rakiem piersi są nowoczesne terapie celowane, ukierunkowane na zablokowanie odpowiednich szlaków molekularnych [100, 117]. Zdarza się, że hormonowrażliwy rak piersi przestaje być podatny na leczenie terapią hormonalną, np. z powodu aktywacji szlaku CDK4/CDK6/E2F, prowadzącej do uniezależnienia się komórek nowotworowych od sygnału receptorów hormonalnych [117]. Zablokowanie tego mechanizmu jest celem terapii ukierunkowanych, m.in. rybocyklibu, będącego inhibitorem kinazy zależnej od cyklin CDK4/6.

Dwa inhibitory CDK4/6 (rybocyklib, palbocyklib) są od niedawna (1 września 2019 roku) finansowane w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.9, jednak w przypadku rybocyklibu dostępna jest jedynie terapia RBC w skojarzeniu z IA, którą mogą otrzymać wyłącznie pacjentki po menopauzie, uprzednio nieleczone systemowo (w tym HTH) z powodu zaawansowanej choroby [103]. W grudniu 2018 roku wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Kisqali® zostało poszerzone i aktualnie obejmuje leczenie miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi HR+ HER2- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne. Ponadto w charakterystyce produktu leczniczego aktualnie znajduje się zapis wskazujący, że u kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym hormonoterapię należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (LHRH), w związku z czym rybocyklib może być stosowany niezależnie od statusu menopauzalnego

chorych [118].

Analiza kliniczna została oparta o przeszukanie systematyczne ukierunkowane na identyfikację badań klinicznych umożliwiających porównanie terapii RBC z HTH stosowaną w Polsce – FLV, TMX oraz IA, a także innym inhibitorem CDK4/6 – palbocyklibem skojarzonym z IA oraz z FLV. Zidentyfikowano 2 badania kliniczne z randomizacją, z których jedno bezpośrednio porównywało schemat RBC + FLV z monoterapią FLV (MONALEESA-3), natomiast drugie dotyczyło porównania RBC + IA vs IA (MONALEESA-7). Wnioskowanie dla RBC + IA vs TMX oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera, wykorzystując wspomniane badanie MONALEESA-7 dla schematu RBC + IA oraz badania oceniające IA względem TMX (PO25 dla LTR vs TMX oraz Bonneterre 2001 dla ANS vs TMX). Z kolei wnioskowanie o różnicach RBC + FLV / IA vs PALB + FLV / IA także oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera, wykorzystując badania MONALEESA-3 oraz PALOMA-3 (PALB + FLV vs FLV) do porównania RBC + FLV vs PALB + FLV oraz badania MONALEESA-7 oraz PALOMA-2 (PALB + IA vs IA) do porównania RBC + IA vs PALB + IA.

Pierwsze zidentyfikowane w ramach niniejszej AKL badanie randomizowane MONALEESA-3 [7] dotyczyło terapii RBC w skojarzeniu z FLV w populacji pacjentek po menopauzie. Z kolei badanie MONALEESA-7 przeprowadzone zostało wśród pacjentek uprzednio nieleczonych HTH z powodu zaawansowanej choroby, będących w okresie około- lub przedmenopauzalnym,

W badaniu randomizowanym MONALEESA-7 [23] pacjentki w wieku przed- lub okołomenopauzalnym otrzymywały RBC w skojarzeniu z IA (anastrozolem lub letrozolem) lub TMX, stosując przy tym równocześnie analog LHRH (goserelinę). W badaniu nie stosowano trzeciego z dostępnych IA, czyli eksemestanu, jednak przeglądy systematyczne oraz metaanalizy sieciowe potwierdzają, że w przypadku tej grupy leków istnieje tzw. „efekt klasy” i wszystkie inhibitory aromatazy charakteryzują się porównywalną skutecznością [42, 57]. Podobne podejście przyjmują klinicyści oraz autorzy wytycznych praktyki klinicznej, zalecając stosowanie IA, nie preferując jednak konkretnego typu IA [100, 101, 119]. Pacjentki w badaniu MONALEESA-7 mogły zostać przypisane do hormonoterapii z zastosowaniem TMX, opcji niezarejestrowanej w UE. Należy jednak zwrócić uwagę, że zdecydowana większość chorych otrzymywała jednak IA w ramach hormonoterapii (74%). Ponadto w badaniu zastosowano stratyfikację ze względu na rodzaj przypisanej HTH (IA vs TMX) oraz dostępne są analizy w podgrupach uwzględniające otrzymywaną HTH (IA vs TMX) dla najważniejszych punktów końcowych obejmujących skuteczność, bezpieczeństwo i jakość życia chorych.

W badaniu MONALEESA-3 wykazano, że terapia skojarzona RBC + FLV w porównaniu z monoterapią FLV pozwala uzyskać wyraźną przewagę wyrażoną wydłużeniem przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji zarówno w I, jak i w II linii leczenia pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-. Ryzyko progresji choroby było o 51% niższe w ramieniu RBC + FLV niż w grupie otrzymującej monoterapię FLV. Przewaga RBC + FLV nad FLV utrzymuje się w czasie, co potwierdzają dane dostępne dla dłuższego okresu obserwacji (mediana PFS: 20,6 mies. vs 12,8 mies.). W odniesieniu do przeżycia całkowitego zaobserwowano istotną statystycznie przewagę RBC + FLV nad FLV (mediana OS: NR vs 40,0 mies.). W zakresie aktywności przeciwnowotworowej terapia dwulekowa wykazała także wyższą skuteczność w porównaniu z monoterapią FLV odnośnie do ogólnej odpowiedzi na leczenie (ocena badacza: 32% vs 22%, ocena zaślepionej niezależnej komisji: 28% vs 16%).

W badaniu MONALEESA-7 wykazano, że dodanie RBC do terapii IA istotnie statystycznie wydłuża przeżycia wolne od progresji oraz przeżycie całkowite pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-. Mediana PFS w ocenie badacza wynosiła w grupie badanej 27,5 mies., podczas gdy w ramieniu kontrolnym wartość ta wynosiła 13,8 mies. Z kolei mediana OS nie została osiągnięta w ramieniu RBC + IA, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 40,7 mies. Ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek otrzymujących RBC + IA było o 43% niższe niż w grupie kontrolnej. Wyższa skuteczność terapii RBC + IA w porównaniu z IA wyrażona była także w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ocena badacza: 39% vs 29%).

W badaniach klinicznych wykazano przewagę IA nad TMX zarówno odnośnie przeżycia wolnego od progresji, jak również przeżycia całkowitego. Jednak zgodnie z polską aktualną praktyką kliniczną oprócz IA często stosowaną opcję terapeutyczną dla pacjentek z rakiem piersi w I linii leczenia stanowi właśnie TMX. Wobec powyższego przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną (IA), w którym wykazano, że schemat RBC + IA w porównaniu z TMX przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz pozwala zwiększyć odsetek pacjentek uzyskujących odpowiedź na leczenie. Z kolei wyniki odnośnie do przeżycia całkowitego wskazują na znamienne statystycznie (porównanie pośrednie metodą Buchera) lub na bardzo bliską znamienności statystycznej (porównanie chorych leczonych w badaniu MONALEESA-7) przewagę RBC + IA nad TMX.

Od 1 września 2019 roku refundacją we wskazaniu zaawansowany rak piersi objęto inny inhibitor CDK 4/6 – palbocyklib stosowany w skojarzeniu z IA lub z FLV. Przeprowadzono więc porównania pośrednie RBC z PALBO, w których nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy tymi lekami odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentek jak i przeżycia wolnego od progresji choroby.

Wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy klinicznej są spójne z odnalezionymi opublikowanymi przeglądami systematycznymi (Rozdz. 6). Dodanie inhibitorów CDK4/6 (w tym także i RBC) do standardowej HTH znacznie wydłuża PFS oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- w porównaniu ze standardową HTH, niezależnie od linii leczenia. Nie wykazano natomiast różnic odnośnie do PFS oraz odsetka pacjentek, które uzyskały

ogólną odpowiedź na leczenie pomiędzy poszczególnymi schematami zawierającymi inhibitory CDK4/6 (RBC, PALB i abemacyklib) w skojarzeniu z IA lub z FLV.

Do tej pory jednym z głównych ograniczeń w ocenie skuteczności terapii RBC + IA/FLV w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- była niedojrzałość danych odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentek. Trzeba więc bardzo mocno podkreślić, że najnowsze dane dla blisko 35–40 miesięcznych okresów obserwacji z badań MONALEESA-7 i MONALEESA-3 wskazują na przewagę terapii z RBC dodanym do IA lub FLV nad monoterapią IA / FLV odnośnie do twardego punktu końcowego jakim jest wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentek. Obserwacje dla krótszych okresów obserwacji wskazujące na bardzo dobrą skuteczność RBC oparte o wyniki dla PFS i odpowiedzi na leczenie zyskały potwierdzenie w najważniejszym obszarze oceny leczenia zaawansowanego raka piersi – wpływie na przeżycie chorych.

Warto zwrócić uwagę, że częstość raportowania działań niepożądanych nie zawsze przekłada się na istotne pogorszenie komfortu pacjentów. Nawet częste działania niepożądane jeśli nie powodują wyraźnego spadku jakości życia i mogą być skutecznie kontrolowane, są akceptowalne, zwłaszcza jeśli przynoszą wyraźną korzyść kliniczną. Wydaje się, że taka sytuacja ma miejsce w przypadku RBC, który dodany do FLV zwiększa wprawdzie odsetek chorych doświadczających działań niepożądanych, ale nie prowadzi jednak do pogorszenia jakości życia, co zostało jednoznacznie wykazane w ramach badania MONALEESA-3. Natomiast w przypadku stosowania RBC dodanego do IA odnotowano, że terapia skojarzona w porównaniu z monoterapią IA wydłuża czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej (HR = 0,69 [0,52; 0,91]).

Podsumowując, terapia skojarzona obejmująca nowoczesny lek celowany RBC i IA/FLV, stosowana w ramach leczenia systemowego ██████████ ██████████, z zaawansowanym, hormonowrażliwym rakiem piersi bez nadekspresji HER2 jest bardzo skuteczną opcją terapeutyczną pozwalającą na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, a także czasu bez progresji choroby nowotworowej bez pogorszenia jakości życia.


10. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Tabela 122.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	2.3.2, 3.1, Aneks A.1., A.2.	24, 28–36, 173–186
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	APD: 2	8–34
2. opis technologii opcjonalnych	APD: 7	65–70
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2, 3.1, Aneks A.1., A.2.	19–27, 28–36, 173–186
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2.	19–22 (Tabela 1, Tabela 2)
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	6	139–144
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	2.2, 3.2, Aneks C	19–22, 36–42, 211–245
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2, 3.2, Aneks C APD: 7	19–22, 36–42, 211–245 APD: 65–70
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	1.2, 2.2.	16–18, 19–22
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1	28–36
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1.	64–69
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1	173–184
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2, 3.3, 3.4, 3.5, Aneks C	36–56, 211–245
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	4, Aneks D, E	57–113, 246–315
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	5	134–138
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [3].

11. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (19.9.2017).
2. MZ. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (19.9.2017).
3. 
4. AOTMiT. (2017) Ibrance, Palbociclibum 107/2017 ZLC (PALB + FLV). Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5097-107-2017-zlc> (19.9.2017).
5. AOTMiT. (2017) Ibrance, Palbociclibum 106/2017 ZLC (PALB + LTR). Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5095-106-2017-zlc>.
6. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 50(6):683–691.
7. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, i in. (2018) Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J. Clin. Oncol.* 36(24):2465–2472.
8. Dennis J. Slamon PN, UCLA Medical Center SM, Multidisciplinary Breast Centre UZ, BC Cancer Agency V, Seoul National University Hospital SNUC of M, University Hospital Erlangen CCCE-E, Institute NC, Pascale FG, Napoli I, Masaryk Memorial Cancer Institute B, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori M, NYU Langone Medical Center NY, Hospital General Universitario Gregorio Marañon M, Besan C de, On F, i in. (2018) Ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL) in postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Results from MONALEESA-3. (2018 ASCO Annual Meeting, Chicago, Illinois, USA; abstract: 1000). *J Clin Oncol* Dostęp: <https://meetinglibrary.asco.org/record/158547/abstract> (23.11.2018).
9. Neven P. (2018) Ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL) in hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ESMO 2018 Congress, Munich Germany). ESMO Dostęp: <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/Ribociclib-RIB-fulvestrant-FUL-in-hormone-receptor-positive-HR-human-epidermal-growth-factor-receptor-2-negative-HER2-advanced-breast-cancer-ABC-MONALEESA-3-biomarker-analyses>.
10. Fasching PA. (2018) Patient-reported outcomes (PROs) in advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3 (ESMO 2018 Congress, Munich, Germany). ESMO Dostęp: <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/Patient-reported-outcomes-PROs-in-advanced-breast-cancer-ABC-treated-with-ribociclib-fulvestrant-results-from-MONALEESA-3>.
11. Jerusalem G, Fasching PA, Martín M, Pivot X, Petrakova K, Bianchi GV, Nusch A, Sonke GS, De La Cruz Merino L, Vagnon E, Alam J, Kong O, Chandiwana D, De Laurentiis M. (2018) 331PRibociclib (RIB) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): Progression-free survival (PFS) subgroup and tumor response analyses from MONALEESA-3 (abstract P331). Dostęp: https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl_8/mdy272.321/5141354 (14.2.2019).
12. Beck JT, Neven P, Esteva FJ, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz S, O'Shaughnessy J, Verma S, Lanoue B, Alam J, Kong O, Chandiwana D, Chia S. (2019) Patient-reported outcomes with ribociclib-based therapy in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the phase III MONALEESA-2, -3, and -7 trials (2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, Texas; Abstract P6-18-14). Dostęp: https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/4_Supplement/P6-18-14 (26.9.2019).
13. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De La Cruz Merino L, Beck JT, Pivot X, i in. (2019) Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), HER2- (ESMO 2019 Congress, Barcelona, Spain). ESMO Dostęp: <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2019-Congress/Overall-survival-OS-results-of-the-Phase-III-MONALEESA-3-trial-of-postmenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-HR-human-epidermal-growth-factor-2-negative-HER2-advanced-breast-cancer-ABC-treated-with-fulvestrant-FUL-ribociclib>.
14. Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer (MONALEESA-3). NCT02422615. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422615> (23.11.2018).

15. EU Clinical Trials register. Clinical Trials register. MONALEESA-3 2015-000617-43. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000617-43> (23.11.2018).
 16. WHO. (2019) EUCTR2015-000617-43. Dostęp: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000617-43-SE> (10.4.2019).
 17. (2019) KISQALI (rybocyklib). FDA label. MONALEESA-3, MONALEESA-7. FDA Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209092s004lbl.pdf.
 18. Novartis. (2018) MONALEESA-3. Raport Novartis. Dostęp: <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=17200> (23.11.2018).
 19. EMA. (2019) Assessment report. Kisqali. Procedure No. EMEA/H/C/004213/II/0004. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/kisqali-h-c-4213-ii-0004-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 20. FDA. (2018) Approval Package for: Application number: 209092Orig1s001. Kisqali. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/209092Orig1s001.pdf.
 21. NICE. (2019) Ribociclib in combination with fulvestrant for treating advanced hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer [ID1318] Committee papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10285/documents/committee-papers>.
-
23. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz SA, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Babu KG, Wheatley-Price P, i in. (2018) Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 19(7):904–915.
 24. Tripathy D. (2018) First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a nonsteroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial (2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5-9, 2017; San Antonio, Texas; abstract: GS2-05). *Cancer Research* Dostęp: https://cancerres.aacrjournals.org/content/78/4_Supplement/GS2-05.
 25. Harbeck N, Vázquez RV, Tripathy D, Lu Y, Laurentiis MD, Kümmel S, Taylor D, Bardia A, Hurvitz S, Chow L, Im S, Franke F, Hughes G, Miller M, Kong O, i in. (2018) Ribociclib (RIB) plus tamoxifen (TAM) or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): additional results from the MONALEESA-7 trial (European Journal of Cancer Plenary Session Wednesday 21 March 2018, abstract: 1LBA). Dostęp: [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(18\)30260-0/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(18)30260-0/fulltext) (23.11.2018).
 26. Harbeck N. (2018) Ribociclib (RIB) + tamoxifen (TAM) or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) in premenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ESMO 2018 Congress, Munich, Germany). *ESMO* Dostęp: <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/Ribociclib-RIB-tamoxifen-TAM-or-a-non-steroidal-aromatase-inhibitor-NSAI-in-premenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-HR-HER2-negative-HER2-advanced-breast-cancer-ABC-MONALEESA-7-patient-reported-outcomes-PROs>.
 27. Sara A. Hurvitz PW-P, UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center LA, University of Ottawa O, Department of Breast Medical Oncology TU of TMACC, National Taiwan University Hospital T, Organisation for Oncology and Translational Research HK, Department of Medical Oncology CL, Rard L, Paulo B o, British Columbia Cancer Agency V, Sarah Cannon Research Institute and Tennessee Oncology PLLC N, Novartis Pharmaceuticals Corporation EH, Novartis Pharma AG B, Novartis Pharmaceutical Corporation EH, Massachusetts General Hospital Cancer Center B. Ribociclib (RIB) + tamoxifen (TAM) or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) who received prior chemotherapy (CT): MONALEESA-7 subgroup analysis. (2018 ASCO Annual Meeting, Chicago, Illinois, USA; abstract: 1047). 2018.
 28. Bardia A. (2018) Tamoxifen (TAM) or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) with ribociclib (RIB) in premenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ESMO 2018 Congress, Munich, Germany). *ESMO* Dostęp: <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/Tamoxifen-TAM-or-a-non-steroidal-aromatase-inhibitor-NSAI-with-ribociclib-RIB-in-premenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-HR-HER2-negative-HER2-advanced-breast-cancer-ABC-MONALEESA-7-subgroup-analysis>.
 29. Hurvitz SA, Im S-A, Lu Y-S, Colleoni M, Franke FA, Bardia A, Harbeck N, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos Gomez S, Villanueva R, Jung KH, Chakravartty A, Hughes G, i in. (2019) Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results (abstract LBA1008). Dostęp: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA1008 (26.9.2019).
 30. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, Chow L, Sohn J, Lee K-S, Campos-Gomez S, Villanueva-Vazquez R, Jung K-H, Chakravartty A, Hughes G, Gounaris I, i in. (2019) Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 381(4):307–316.

31. Lu Y-S, Bardia A, Vazquez RV, Colleoni M, Wheatley-Price P, Im Y-H, Babu G, Tripathy D, Lanoue B, Chandiwana D, Ridolfi A, Hughes G, Zarate JP, Gounaris I, Harbeck N. (2019) Updated overall survival (OS) and quality of life (QoL) in premenopausal patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) who received ribociclib (ESMO 2019 Congress, Barcelona, Spain). ESMO Dostęp: <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2019-Congress/Updated-overall-survival-OS-and-quality-of-life-QoL-in-premenopausal-patients-pts-with-advanced-breast-cancer-ABC-who-received-ribociclib-RIB-or-placebo-PBO-plus-goserelin-and-a-nonsteroidal-aromatase-inhibitor-NSAI-in-the-MONALEESA-7-ML-7>.
 32. Study of Efficacy and Safety in Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer (MONALEESA-7). NCT02278120. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02278120> (23.11.2018).
 33. EU Clinical Trials register. Clinical Trials register. MONALEESA-7 2014-001931-36. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001931-36> (23.11.2018).
 34. WHO. (2019) EUCTR2014-001931-36. Dostęp: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001931-36-HU> (10.4.2019).
 35. Novartis. MONALEESA-7. Raport Novartis. Dostęp: <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=17201>.
- [REDACTED]
37. Deng Y, Ma G, Li W, Wang T, Zhao Y, Wu Q. (2018) 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* 18(5):e943–e953.
 38. Hecht KA, Selby C. (2018) Review of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Ann Pharmacother* 1–9.
 39. Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, Cerbone L, Zanardi E, Messina M, Boccardo F. (2018) 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.* 172(1):9–21.
 40. Lee KWC, Lord S, Finn RS, Lim E, Martin A, Loi S, Lynch J, Friedlander M, Lee CK. (2018) The impact of ethnicity on efficacy and toxicity of cyclin D kinase 4/6 inhibitors in advanced breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.*
 41. Rascon K, Flajc G, De Angelis C, Liu X, Trivedi MV, Ekinci E. (2018) Ribociclib in HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer Patients. *Ann Pharmacother* 1–9.
 42. Zhang T, Feng F, Zhao W, Yao Y, Tian J, Zhou C, Zang C, Liu C, Wang X, Sun C. (2018) Comparative efficacy of different targeted therapies plus fulvestrant for advanced breast cancer following progression on prior endocrine therapy: a network meta-analysis. *Cancer Manag Res* 10:5869–5880.
 43. Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R, Cabiddu M, Borgonovo K, Parati MC, Ghilardi M, Amoroso V, Berruti A, Barni S. (2019) Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res. Treat.*
 44. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, Laurentis MD, Thomas G, Placido PD, Arpino G, Placido SD, Cristofanilli M, Giordano A, Puglisi F, Pistilli B, i in. (2019) 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* 1–10.
 45. Patterson-Lomba O, Dalal AA, Ayyagari R, Liu O, Dervishi E, Platt E, Chandiwana D, O'Shaughnessy JA. (2019) Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer. *Breast J* 25(5):880–888.
 46. Toss A, Venturelli M, Sperduti I, Molinaro E, Isca C, Barbieri E, Piacentini F, Omarini C, Cortesi L, Cascinu S, Moscetti L. (2019) First-Line Treatment for Endocrine-Sensitive Bone-Only Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Breast Cancer*.
 47. Smith R, Sun Y, Garin A, Fein A, Sleeboom H, Chaudri H, Dugan M, Staffler B, Brady C. (2000) Femara (letrozole) showed significant improvement in efficacy over tamoxifen as first-line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer. Abstract 8. *Breast cancer research and treatment* 64(1):27.
 48. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jänicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, i in. (2001) Superior Efficacy of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *JCO* 19(10):2596–2606.
 49. Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M, Perez-Carrion R, Smith R, Chaudri-Ross H, Lang R, Brady C, Dugan M. (2001) Final survival analysis of the double-blind, randomized, multinational phase III trial of letrozole (Femara) compared to tamoxifen as first-line hormonal therapy for advanced breast cancer. Abstract 9. *Breast cancer research and treatment* 69(3):211.
 50. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jaenicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, i in. (2003) Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis

- of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 21(11):2101–2109.
51. Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M, Perez-Carrion R, Becquart D, Chaudri-Ross HA, Lang R. (2004) Superiority of letrozole to tamoxifen in the first-line treatment of advanced breast cancer: evidence from metastatic subgroups and a test of functional ability. *Oncologist* 9(5):489–496.
 52. Mouridsen H, Chaudri-Ross HA. (2004) Efficacy of First-Line Letrozole Versus Tamoxifen as a Function of Age in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer. *The Oncologist* 9(5):497–506.
 53. Mouridsen HT. (2007) Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. *Breast Cancer Res Treat* 105(Suppl 1):19–29.
 54. Irish W, Sherrill B, Cole B, Gard C, Glendenning GA, Mouridsen H. (2005) Quality-adjusted survival in a crossover trial of letrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 16(9):1458–1462.
 55. Henriksen KL, Rasmussen BB, Lykkesfeldt AE, Møller S, Ejlersen B, Mouridsen HT. (2009) An ER activity profile including ER, PR, Bcl-2 and IGF-1R may have potential as selection criterion for letrozole or tamoxifen treatment of patients with advanced breast cancer. *Acta Oncologica* 48(4):522–531.
 56. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Harvey HA, Chaudri-Ross HA, Brady C, Wyld P, Carney W. (2003) Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. *J. Clin. Oncol.* 21(10):1967–1972.
 57. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lykopoulos K, Amonkar MM, Rea DW, Kleijnen J. (2010) Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 123(1):9–24.
 58. FDA. (2018) FEMARA (letrozole). FDA label. PO25. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020726s035lbl.pdf.
 59. FDA. (2001) FDA Center for drug evaluation and research. Femara NDA 20-726/S-006. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/20-726S006_Femara_medr_P1.pdf.
 60. Bonnetterre J. Preliminary results of a large comparative multi-centre clinical trial comparing the efficacy and tolerability of Arimidextm (Anastrozole) and Tamoxifen (TAM) in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). 1999; 35:313.
 61. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, Vergote I, Webster A, Steinberg M, Euler M von. (2000) Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J. Clin. Oncol.* 18(22):3748–3757.
 62. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz J-MA, Robertson JFR, Thürlimann B, Euler M von, Sahmoud T, Webster A, Steinberg M. (2001) Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 92(9):2247–2258.
 63. Nabholz JM, Bonnetterre J, Buzdar A, Thuerlimann B, Robertson JFR, Webster A, Stainberg M, Euler M von. Preliminary results of two multi-center trials comparing the efficacy and tolerability of ArimidexTM (anastrozole) and Tamoxifen (Tam) in postmenopausal (PM) women with advanced breast cancer (ABC). 1999; 57:31.
 64. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, Steinberg M, Webster A, Euler M von. (2000) Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J. Clin. Oncol.* 18(22):3758–3767.
 65. Nabholz JM, Bonnetterre J, Buzdar A, Robertson JFR, Thürlimann B. (2003) Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur. J. Cancer* 39(12):1684–1689.
 66. Nabholz JM, Arimidex Study Group. (2003) Advanced breast cancer updates on anastrozole versus tamoxifen. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 86(3–5):321–325.
 67. Robertson JFR. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as 1st-line therapy for advanced breast cancer (ABC) in post-menopausal (PM) women - combined analysis from two identically designed multicenter trials. 2000; 83:39.
 68. Robertson JFR, Buzdar A, Nabholz JM, Thuerlimann B, Bonnetterre J, Euler M von, Steinberg M, Webster A. Anastrozole (ArimidexTM) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer (ABC) in postmenopausal (PM) women - Prospective combined analysis from two international trials. 2000; Brussels. 36:88.
 69. FDA. (2018) ARIMIDEX (anastrozole). FDA label. NORTH AMERICAN, TARGET. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020541s031lbl.pdf.
 70. FDA. (2000) FDA Center for drug evaluation and research. Arimidex NDA 20-541/S-006. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/20-541S006_Arimidex_medr_P1.pdf.
 71. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, Solano V. Anastrozole vs tamoxifen in hormone-dependent advanced breast cancer. A phase II randomized trial. 2000; 64:54.

72. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L. (2001) Phase III trial of Anastrozole (AN) vs Tamoxifen (TAM) in Postmenopausal (PM) Patients (PTS) with hormone-dependent Advanced Breast Cancer (ABC). *European Journal of Cancer* 37:4.
73. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L. Phase III trial of anastrozole (AN) vs tamoxifen (TAM) in postmenopausal (PM) patients (pts) with hormone-dependent advanced breast cancer (ABC). 2002; 38:67.
74. Milla-Santos A, Milla L, Portella J, Rallo L, Pons M, Rodes E, Casanovas J, Puig-Gali M. (2003) Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. *Am. J. Clin. Oncol.* 26(3):317–322.
75. AOTMiT. (2017) Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z letrozolem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/AWA/106_OT.4351.34.2017_IBRANCE_\[palbocyklib\]+letrozol_C50_2017.11.02_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/AWA/106_OT.4351.34.2017_IBRANCE_[palbocyklib]+letrozol_C50_2017.11.02_BIP.pdf).
76. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M. (2015) Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 373(3):209–219.
77. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Zhang K, Theall KP, Jiang Y, i in. (2016) Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 17(4):425–439.
78. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Bhattacharyya H, Puyana Theall K, Bartlett CH, Loibl S. (2016) Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann. Oncol.* 27(6):1047–1054.
79. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, Colleoni M, Iwata H, Harbeck N, Cristofanilli M, Zhang K, Thiele A, Turner NC, Rugo HS. (2016) Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist* 21(10):1165–1175.
80. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S-A, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, i in. (2018) Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 379(20):1926–1936.
81. Loibl S, Demichele A, Turner NM, Cristofanilli M, Loi S, Verma S, Bhattacharyya H, Ke Z, Giorgetti C, Bartlett CH, Iyer S, Colleoni M, Masuda N, Im S-A, Harbeck N. Impact of palbociclib plus fulvestrant on patient reported general health status compared with fulvestrant alone in HR + , HER2- metastatic breast cancer (abstract 260P). 2016; *Annals of Oncology*, 27 (suppl 6):
82. Palbociclib (PD-0332991) Combined With Fulvestrant In Hormone Receptor+ HER2-Negative Metastatic Breast Cancer After Endocrine Failure (PALOMA-3) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01942135> (1.10.2019).
83. Pfizer Inc. (2015) Public Disclosure Synopsis Protocol A5481023 - Final - 26 October 2015 (PALOMA-3). Dostęp: <https://pfe-pfizer.com-prod.s3.amazonaws.com/clinical%20trials/csr%20synopsis/A5481023%20Public%20Disclosure%20Synopsis.pdf>.
84. EMA. (2016) Assessment report. Ibrance. Procedure No. EMEA/H/C/003853/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report_en.pdf.
85. TGA. (2018) Australian Public Assessment Report for Palbociclib. Proprietary Product Name: Ibrance. Sponsor: Pfizer Australia Pty Ltd. Dostęp: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-palbociclib-180430.pdf>.
86. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. (2016) Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 375(20):1925–1936.
87. Rugo H, Dieras V, Gelmon KA, Finn R, Slamon D, Miguel M, Neven P, Ettl J, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CH, Iyer S, Johnston S, i in. Impact of palbociclib plus letrozole on health related quality of life (HRQOL) compared with letrozole alone in treatment naïve postmenopausal patients with ER+ HER2- metastatic breast cancer (MBC): results from PALOMA-2 (abstract 225PD). 2016; *Annals of Oncology*, 27 (suppl 6):
88. Ruiz A, Gauthier E, Durairaj C, Huang X, Hoffman J, Finn RS, Moulder S, Joy AA, Ettl J, Rugo HS, Wang D. Abstract P4-22-10: Evaluation of the effects of palbociclib (PAL) + letrozole (LET) on QTc. 2016; *Cancer Research*, 77:P4-22-10-P4-22–10.

89. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, Neven P, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CH, Iyer S, Johnston S, Ettl J, i in. (2018) Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann. Oncol.* 29(4):888–894.
90. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, Harbeck N, Castrellon A, Iyer S, Lu DR, Mori A, Gauthier ER, Bartlett CH, Gelmon KA, Slamon DJ. (2019) 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. *Breast Cancer Res Treat* 174(3):719–729.
91. Harbeck N, Dieras V, Finn R, Gelmon KA, Walshe JM, Shparyk Y, Mori A, Lui DR, Bhattacharyya H, Iyer S, Johnston S, Rugo HS. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported general health status compared with letrozole alone in ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer (abstract P5-19-01). 2018; 78 (4):
92. A Study of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole vs. Letrozole For 1st Line Treatment Of Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer (PALOMA-2) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01740427> (1.10.2019).
93. FDA. (2014) FDA Center for drug evaluation and research. Ibrance. Application number: 207103Orig1s000. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207103Orig1s000MedR.pdf.
94. NICE. (2017) Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor -positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer [TA495]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495>.
95. FDA C for DE and. (2019) FDA warns about rare but severe lung inflammation with Ibrance, Kisqali, and Verzenio for breast cancer. *FDA*.
96. URPL. (2016) Pilna notatka bezpieczeństwa. Korekta produktu. Fulwestrant (Faslodex). Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/FSN_Abbott_Ireland_Diagnostics_Division_07.04.016.pdf.
97. URPL. (2016) Informacja dotycząca bezpieczeństwa produktu. VIDAS Estradiol II. Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/FSN_bioMerieux_21.07.2016.b.pdf.
98. EMA. (2017) Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych. Letrozol. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/psusa/letrozole-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001842/201610_pl.pdf (30.8.2017).
99. MHRA. (2010) MHRA. Tamoxifen for breast cancer. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tamoxifen-for-breast-cancer> (12.12.2018).
100. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B. (2018) Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 4(4):209–256.
101. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, Harbeck N, Aguilar Lopez B, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Boers-Doets CB, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, i in. (2018) 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann. Oncol.* 29(8):1634–1657.
102. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, i in. (2016) Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 375(18):1738–1748.
103. (2019) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/cf0b0753-4ac3-49c0-9951-e68f0799b6dd>.
104. NCCN guideline Breast Cancer Vesrion 3.2019. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
105. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, Fallowfield L, Fowble B, Ingle JN, Jahanzeb M, Johnston SRD, Korde LA, Khatcheressian JL, Mehta RS, Muss HB, i in. (2016) Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *JCO* 34(25):3069–3103.
106. AGO. (2018) Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO), Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Dostęp: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/EN/Gesamt_PDF_Englisch/Updated_Guidelines_2018.pdf.
107. Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A, Wysocki WM. Rak piersi W: *Gajewski P. Interna Szczeklika 2018* Kraków 2018.
108. (2017) ICD-10-CM Diagnosis Codes C50: Malignant neoplasm of breast. Dostęp: <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C50-C50/C50-> (1.8.2017).
109. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Didkowska J. (2016) Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf.
110. KRN. (2016) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty z 2016 roku. Rak piersi. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor.

111. Pinhel I, Hills M, Drury S, Salter J, Sumo G, A'Hern R, Bliss JM, Sestak I, Cuzick J, Barrett-Lee P, Harris A, Dowsett M. (2012) ER and HER2 expression are positively correlated in HER2 non-overexpressing breast cancer. *Breast Cancer Research* 14(1–12):R46.
112. Iqbal N, Iqbal N. (2014) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Molecular Biology International* 2014:1–9.
113. Cho N. (2016) Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography, Ultrasonography* 35(4):281–288.
114. Ostrowska A. (2015) Raport Polki 50 plus. Zdrowie i jego zagrożenia. Fundacja MSD dla Zdrowia Kobiet Dostęp: http://fzk.org.pl/pdf/RAPORT_Polki_50plus_fin_web.pdf.
115. Pertyński T, Stachowiak G. (2006) [Menopause - facts and controversies]. *Endokrynol Pol* 57(5):525–534.
116. ChPL Zoladex (Goserelina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7472> (27.9.2019).
117. Dubiański R, Jagiełło-Gruszfeld A, Nowecki Z. (2016) Inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin w leczeniu zaawansowanego raka piersi z dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 2(6):239–245.
118. (2019) ChPL Kisqali (Rybocyklib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pl.pdf.
119. NCCN. (2019) NCCN guideline Breast Cancer Vesrion 3.2019. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
120. CADTH. (2016) pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report Palbociclib (Ibrance) for Advanced Breast Cancer - Resubmission. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_resub_abc_fn_cgr.pdf.
121. IQWiG. (2017) Palbociclib (breast cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a16-74-palbociclib-mammakarzinom-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7749.html>.
122. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, i in. (2015) The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 16(1):25–35.
123. Bell T, Crown JP, Lang I, Bhattacharyya H, Zanotti G, Randolph S, Kim S, Huang X, Huang Bartlett C, Finn RS, Slamon D. (2016) Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment. *Curr Med Res Opin* 32(5):959–965.
124. Finn RS, Crown J, Lang I, Boer K, Bondarenko I, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk YV, Thummala A, Voytko NL, Fowst C, Huang X, i in. Overall survival results from the randomized phase II study of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) vs letrozole alone for frontline treatment of ER+/HER2–advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). 2017; *Journal of Clinical Oncology*,35:1001–1001.
125. Study Of Letrozole With Or Without Palbociclib (PD-0332991) For The First-Line Treatment Of Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00721409> (1.10.2019).
126. EMA. (2019) EudraVigilance [ADRREPORTS]. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html>.
127. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (12.12.2018).

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

Tabele

Tabela 1.	Zakres analizy klinicznej (PICOS) – przeszukanie dla RBC+ FLV	20
Tabela 2.	Zakres analizy klinicznej (PICOS) – przeszukanie dla RBC + IA ^a	21
Tabela 3.	Zakres analizy klinicznej (PICOS) – przeszukanie do porównania pośredniego RBC + IA z TMX	22
Tabela 4.	Zakres analizy klinicznej (PICOS) – przeszukanie do porównania pośredniego RBC + IA z PALB + IA oraz RBC + FLV z PALB + FLV	22
Tabela 5.	Publikacje dla RBC włączone do analizy klinicznej	30
Tabela 6.	Badania dla tamoksyfenu porównanego z letrozolem włączone do analizy klinicznej	32
Tabela 7.	Badania dla tamoksyfenu porównanego z anastrozolem włączone do analizy klinicznej ..	33
Tabela 8.	Badania dla PALB + IA/FLV włączone do analizy klinicznej	36
Tabela 9.	Podsumowanie statusu terapii pacjentek biorących udział w badaniu MONALEESA-3 ...	39
Tabela 10.	Podsumowanie statusu terapii pacjentek biorących udział w badaniu MONALEESA-7 ...	41
Tabela 11.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs TMX	43
Tabela 12.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs TMX– wiek, status menopauzalny, ER+/PR+, HER2- oraz stan pacjentek	44
Tabela 13.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs TMX – historia wcześniejszego leczenia	45
Tabela 14.	Dawki w schematach terapeutycznych zastosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs TMX	46
Tabela 15.	Ocena homogeniczności wyników skuteczności uzyskanych w grupach referencyjnych (LTR, ANS) w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs TMX	47
Tabela 16.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV	48
Tabela 17.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV– wiek, status menopauzalny, ER+/PR+, HER2- oraz stan pacjentek	49
Tabela 18.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV– historia wcześniejszego leczenia	50
Tabela 19.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV– czas wolny od choroby	50
Tabela 20.	Dawki w schematach terapeutycznych zastosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV	50
Tabela 21.	Ocena homogeniczności wyników skuteczności uzyskanych w grupach referencyjnych (FLV) w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV	51
Tabela 22.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs PALB + IA	53
Tabela 23.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs PALB + IA – wiek, status menopauzalny, ER+/PR+, HER2- oraz stan pacjentek	54
Tabela 24.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs PALB + IA– historia wcześniejszego leczenia	54
Tabela 25.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs PALB + IA – czas wolny od choroby	55
Tabela 26.	Dawki w schematach terapeutycznych zastosowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs PALB + IA	55

Tabela 27.	Ocena homogeniczności wyników skuteczności uzyskanych w grupach referencyjnych (FLV) w badaniach włączonych do porównania pośredniego RBC + IA vs PALB + IA	56
Tabela 28.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	57
Tabela 29.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	58
Tabela 30.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	61
Tabela 31.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	64
Tabela 32.	Liczba zgonów dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	64
Tabela 33.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	64
Tabela 34.	Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	66
Tabela 35.	Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	69
Tabela 36.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	70
Tabela 37.	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	71
Tabela 38.	Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	71
Tabela 39.	Zmniejszenie objętości guza względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	71
Tabela 40.	Zaprzestanie terapii dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	72
Tabela 41.	Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia oraz bólu względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	72
Tabela 42.	Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	73
Tabela 43.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	74
Tabela 44.	Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia (GHS/QOL) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – ocena bezpośrednio przed zakończeniem leczenia i po zakończeniu leczenia.....	74
Tabela 45.	Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	76
Tabela 46.	Zdarzenia niepożądane (AE) specjalnego zainteresowania dla ramienia RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	76
Tabela 47.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz 3. stopnia raportowane u $\geq 15\%$ pacjentek dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	77
Tabela 48.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 4. stopnia raportowane u ≥ 1 pacjentki* dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	79
Tabela 49.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) specjalnego zainteresowania 3–4. stopnia dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	79
Tabela 50.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u $>0,5\%$ pacjentek* z grupy RBC + FLV dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	79
Tabela 51.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	80


Tabela 52.	Mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	81
Tabela 53.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	82
Tabela 54.	Mediany przeżycia całkowitego (OS) dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	82
Tabela 55.	Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem	83
Tabela 56.	Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania	83
Tabela 57.	Odsetki pacjentek z odpowiedzią na leczenie dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem ..	84
Tabela 58.	Odsetki pacjentek z odpowiedzią na leczenie dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania	84
Tabela 59.	Zaprzestanie terapii dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	85
Tabela 60.	Zdarzenia niepożądane (AE), zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>treatment-emergent</i> AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	86
Tabela 61.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem* dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	86
Tabela 62.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. stopnia* dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	88
Tabela 63.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 4. stopnia* dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	90
Tabela 64.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)* dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	91
Tabela 65.	Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	91
Tabela 66.	Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia* (kwestionariusz EORTC QLQ-C30) dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	92
Tabela 67.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	92
Tabela 68.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	93
Tabela 69.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) oraz przeżyciem wolnym od kolejnej progresji (PFS2) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	94
		
Tabela 71.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	98
Tabela 72.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	98
Tabela 73.	Liczba zgonów dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	98
Tabela 74.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	99
Tabela 75.	Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) w ocenie badacza dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	100
Tabela 76.	Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	102
Tabela 77.	Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	103

Tabela 78.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	104
Tabela 79.	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	104
Tabela 80.	Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	104
Tabela 81.	Zmniejszenie objętości guza względem wartości początkowej dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	105
Tabela 82.	Zaprzestanie terapii dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	106
Tabela 83.	Zaprzestanie terapii dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	106
Tabela 84.	Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% od wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	107
Tabela 85.	Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali bólu względem wartości początkowej dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	107
Tabela 86.	Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% od wartości początkowej dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	108
Tabela 87.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz WPAI-GH względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	108
Tabela 89.	Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	111
Tabela 90.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – wydłużenie odstępu QT dla ramienia RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	111
Tabela 91.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) jakiegokolwiek stopnia dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	112
Tabela 92.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. oraz 4. stopnia dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	113
Tabela 93.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	114
Tabela 94.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz czas do progresji choroby (TTP) dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi.....	115
Tabela 95.	Mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu do progresji choroby (TTP) dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi.....	115
Tabela 96.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi.....	116
Tabela 97.	Mediany przeżycia całkowitego (OS) dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi.....	116
Tabela 98.	Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + IA vs TMX w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi.....	116
Tabela 99.	Odsetki pacjentek z odpowiedzią na leczenie dla porównania RBC + IA vs IA w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem.....	117
Tabela 100.	Zaprzestanie terapii ogółem dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi.....	118
Tabela 101.	Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi.....	119
Tabela 102.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE)* niezależnie od stopnia nasilenia dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi.....	119
Tabela 103.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)* niezależnie od stopnia nasilenia dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi.....	120

Tabela 104. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz czas do progresji choroby (TTP) dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi – analiza w podgrupach HR+ oraz HER2- (HER2/neu w normie).....	122
Tabela 105. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi – analiza w podgrupach HR+.....	122
Tabela 106. Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi – analiza w podgrupach HR+ oraz HER2- (HER2/neu w normie).....	123
[REDACTED]	
Tabela 108. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	124
Tabela 109. Mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	124
Tabela 110. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	125
Tabela 111. Mediany przeżycia całkowitego (OS) dla porównania RBC + IA + GOS vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	125
Tabela 112. Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem.....	126
Tabela 113. Odsetki pacjentek z odpowiedzią na leczenie dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem ...	126
Tabela 114. Zaprzeszczenie terapii dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	127
Tabela 115. Zdarzenia niepożądane (AE), zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>treatment-emergent</i> AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	127
Tabela 116. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem* dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	128
Tabela 117. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. stopnia* dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	131
Tabela 118. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 4. stopnia* dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	132
Tabela 119. Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)* dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	132
Tabela 120. Zmiany wprowadzone w ChPL oraz ulotce dla pacjenta [98].....	135
Tabela 121. Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych.....	140
[REDACTED]	
Tabela 123. Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie RBC.....	173
Tabela 124. Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie RBC.....	173
Tabela 125. Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie RBC.....	174
Tabela 126. Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – porównanie pośrednie przez LTR.....	174
Tabela 127. Wynik wyszukiwania w bazie Embase – porównanie pośrednie przez LTR.....	176
Tabela 128. Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – porównanie pośrednie przez LTR.....	177
Tabela 129. Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – porównanie pośrednie przez ANS.....	178
Tabela 130. Wynik wyszukiwania w bazie Embase – porównanie pośrednie przez ANS.....	180
Tabela 131. Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – porównanie pośrednie przez ANS.....	181
Tabela 132. Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie PALB.....	183
Tabela 133. Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie PALB.....	183
134. Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie PALB.....	183
Tabela 135. Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla RBC.....	184
Tabela 136. Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla TMX.....	185

Tabela 137. Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla PALB	185
Tabela 138. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (RBC + IA, RBC + FLV)	187
Tabela 139. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (TMX, porównanie pośrednie przez LTR)	198
Tabela 140. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (TMX, porównanie pośrednie przez ANS).....	200
Tabela 141. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (PALB + IA, PALB + FLV)	202
Tabela 142. Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	206
Tabela 143. Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	207
Tabela 144. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie <i>Cochrane Handbook</i>	243
Tabela 145. Pacjentki biorące udział w badaniu dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	246
Tabela 146. Ekspozycja na leczenie dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	246
Tabela 147. Intensywność dawkowania leków dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	246
Tabela 148. Pierwsza z kolejnych terapii przeciwnowotworowych wśród pacjentek, które zaprzęstały terapii dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	247
Tabela 149. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	247
Tabela 150. Pierwsza z kolejnych terapii przeciwnowotworowych wśród pacjentek, które zaprzęstały terapii dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	250
Tabela 151. Estymowane odsetki pacjentów, którzy nie otrzymali chemioterapii jako pierwszej z kolejnych terapii dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	250
Tabela 152. Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + TMX vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	250
Tabela 153. Pacjentki biorące udział w badaniu dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	251
Tabela 154. Ekspozycja na leczenie dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	251
Tabela 155. Intensywność dawkowania leków dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	251
Tabela 156. Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	252
Tabela 157. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – wydłużenie odstępu QT dla ramienia RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	252
Tabela 158. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – wydłużenie odstępu QT dla ramienia RBC + TMX vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	252
Tabela 159. Najczęstsze szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) jakiegokolwiek stopnia dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	253
Tabela 160. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) specjalnego zainteresowania jakiegokolwiek stopnia dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	253
Tabela 161. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 1–2. oraz 3. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentek dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	254
Tabela 162. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) szczególnego zainteresowania 3. stopnia dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	257
Tabela 163. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 4. stopnia raportowane u ≥ 1 pacjentki* dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	257
Tabela 164. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) specjalnego zainteresowania 4. stopnia dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	257

Tabela 165. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. oraz 4. stopnia dla porównania RBC + TMX vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	259
Tabela 166. Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u >0,5% pacjentek* z grupy RBC + HTH dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	260
Tabela 167. Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) przypisane do schematu leczenia/podejrzewane o związek z leczeniem* raportowane u ≥1 pacjentki** dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	260
Tabela 168. Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania TMX vs IA (ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi – metaanaliza 2 RCT (TARGET, North American) wchodzących w skład badania Bonneterre 2001.....	262
Tabela 169. Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi	262
Tabela 170. Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) dla porównania TMX vs IA (ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi – metaanaliza 2 RCT (TARGET, North American) wchodzących w skład badania Bonneterre 2001.....	263
Tabela 171. Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi.....	263
Tabela 172. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi.....	264
Tabela 173. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + LTR vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi	264
Tabela 174. Odpowiedź na leczenie dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi dla populacji ITT	264
Tabela 175. Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) oraz korzyści klinicznej dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi	265
Tabela 176. Pacjentki z rakiem piersi biorące udział w badaniu dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS)	266
Tabela 177. Zaprzeszczenie terapii ogółem dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi.....	267
Tabela 178. Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi	267
Tabela 179. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem* dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi	269
Tabela 180. Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)* porównania TMX vs IA (ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi – metaanaliza 2 RCT (TARGET, North American) wchodzących w skład badania Bonneterre 2001.....	272
Tabela 181. Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania TMX vs IA – ze względu na status HR	273
Tabela 182. Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania TMX vs IA (ANS) – ze względu na status HR.....	273
Tabela 183. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TMX vs IA (ANS) – ze względu na status HR.....	274
Tabela 184. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania TMX vs IA dla populacji ITT – podgrupy ze względu na status HR.....	274
Tabela 185. Poziom stężenia HER2/neu w surowicy u pacjentek włączonych do badania PO25.....	275
Tabela 186. Czas do progresji choroby (TTP) oraz czas do niepowodzenia leczenia (TTF) dla porównania LTR vs TMX wśród pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu oraz stężeniem w normie	275
Tabela 187. Odpowiedź na leczenie dla porównania LTR vs TMX wśród pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu oraz stężeniem w normie.....	276
Tabela 188. Skuteczność leczenia dla porównania podgrupy pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu vs stężeniem w normie (niezależnie od rodzaju terapii).....	276
Tabela 189. Odpowiedź na leczenie dla porównania podgrupy pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu vs stężeniem w normie (niezależnie od rodzaju terapii).....	277
Tabela 190. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	281
Tabela 191. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	281

Tabela 192. Odpowiedź na leczenie dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	282
Tabela 193. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	283
Tabela 194. Zaprzestanie terapii dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	283
Tabela 195. Zdarzenia niepożądane (AE), zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>treatment-emergent AE</i>) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	284
Tabela 196. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem raportowane u $\geq 10\%$ pacjentek z ramienia PALB + FLV* dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	285
Tabela 197. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem raportowane u $\geq 10\%$ pacjentek dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	286
Tabela 198. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem raportowane u $\geq 10\%$ pacjentek dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	286
Tabela 199. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. i 4. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentek dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	288
Tabela 200. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. i 4. stopnia dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	289
Tabela 201. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. i 4. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentek dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	293
Tabela 202. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 5. stopnia dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	296
Tabela 203. Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u > 1 pacjentki dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	296
Tabela 204. Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	297
Tabela 205. Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10 punktów (kwestionariusz EORTC QLQ-C30) od wartości początkowej dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	297
Tabela 206. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	297
Tabela 207. Odpowiedź na leczenie dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	298
Tabela 208. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	298
Tabela 209. Zaprzestanie terapii dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	299
Tabela 210. Zdarzenia niepożądane (AE), zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>treatment-emergent AE</i>) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	299
Tabela 211. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem raportowane u $\geq 10\%$ pacjentek dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	300
Tabela 212. Szczegółowe zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>treatment-emergent AE</i>) ogółem raportowane u $> 10\%$ pacjentek dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	301
Tabela 213. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. i 4. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentek dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	303
Tabela 214. Szczegółowe zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>treatment-emergent AE</i>) 3. i 4. stopnia spośród TEAE ogółem raportowanych u $> 10\%$ pacjentek dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	304
Tabela 215. Szczegółowe zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>treatment-emergent AE</i>) 5. stopnia dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	307

Tabela 216. Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania PALB + IA vs IA raportowane u ≥ 2 pacjentek z dowolnego ramienia w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	307
Tabela 217. Wyniki kwestionariusza EQ-5D (skala VAS) dla porównania PALB + IA (LTR) vs IA (LTR) w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	308
Tabela 218. Publikacje do badania PALOMA-1	309
Tabela 219. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- (PALOMA-1)	309
Tabela 220. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- (PALOMA-1)	309
Tabela 221. Odpowiedź na leczenie dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- (PALOMA-1).....	310
Tabela 222. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- (PALOMA-1)	310
Tabela 223. Zaprzeszanie terapii dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- (PALOMA-1).....	311
Tabela 224. Zdarzenia niepożądane (AE), i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- (PALOMA-1)	311
Tabela 225. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. i 4. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentek dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- (PALOMA-1)	312
Tabela 226. Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania TMX vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+	313
Tabela 227. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TMX vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+.....	313
Tabela 228. Odpowiedź na leczenie dla porównania TMX vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+	314
Tabela 229. Zaprzeszanie terapii dla porównania TMX vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+.....	314
Tabela 230. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE)* dla porównania TMX vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+	314
Tabela 231. Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 28 września 2019 roku) [126].....	316
Tabela 232. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 30 września 2019 roku) [127]	316

Rysunki

Rysunek 1. Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy – terapia RBC + FLV	17
Rysunek 2. Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy – terapia RBC + IA	18
Rysunek 3. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla RBC).....	29
Rysunek 4. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla porównania pośredniego z tamoksyfenem (przez letrozol)	32
Rysunek 5. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla porównania pośredniego z tamoksyfenem (przez anastrozol)	33
Rysunek 6. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne dla porównania pośredniego z PALB	35
Rysunek 7. Populacje pacjentek włączonych do badania MONALEESA-3 z uwzględnieniem wcześniejszego leczenia	37
Rysunek 8. Schemat badania MONALEESA-3 z uwzględnieniem linii leczenia	39
Rysunek 9. Schemat badania MONALEESA-7 z uwzględnieniem przypisanej hormonoterapii.....	42

Wykresy

Wykres 1.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem	59
Wykres 2.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja pacjentek w I linii leczenia (A)	59
Wykres 3.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja pacjentek z szybkim nawrotem (B) lub w II linii leczenia (C).....	60
Wykres 4.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2)* w ocenie badacza dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	60
Wykres 5.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2.....	62
Wykres 6.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2.....	63
Wykres 7.	Przeżycie całkowite dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem	65
Wykres 8.	Przeżycie całkowite dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja pacjentek w I linii (A).....	65
Wykres 9.	Przeżycie całkowite dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja pacjentek z wczesnym nawrotem (B) i w II linii leczenia (C).....	66
Wykres 10.	Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2.....	68
Wykres 11.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia (GHS/QOL) względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	74
Wykres 12.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	94
Wykres 13.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	94
Wykres 14.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie zaślepionej niezależnej komisji dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	95
Wykres 15.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2)* w ocenie badacza dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	95
Wykres 17.	Przeżycie całkowite dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek w rakiem piersi HR+ HER2-	99
Wykres 18.	Przeżycie całkowite dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	99
Wykres 19.	Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) w ocenie badacza dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	101
Wykres 20.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	104
Wykres 21.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-.....	105
Wykres 22.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	109
Wykres 23.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników kwestionariusza WPAI-GH w ocenie aktywności względem wartości początkowej dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	109
Wykres 24.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników kwestionariusza WPAI-GH w ocenie produktywności zawodowej względem wartości początkowej dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-	110

Wykres 25. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2249

Aneks A. Przeszukanie baz informacji medycznej

A.1. Strategie wyszukiwania badań

A.1.1. Przeszukanie dla RBC + IA i RBC + FLV

Tabela 123.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie RBC

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.	Aktualizacja 3.
#1	Ribociclib	178	207	222	266
#2	"ribociclib" [Supplementary Concept]	60	69	80	105
#3	Kisqali	8	10	10	10
#4	LEE011	187	218	232	277
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	187	218	232	277
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 Filters: Publication date from 2018/11/05	x	35	x	x
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 Filters: Publication date from 2019/02/13	x	x	15	x
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 Filters: Publication date from 2019/04/01	x	x	x	56
Data przeszukania: 5 listopada 2018 roku					
Data aktualizacji 1.: 13 lutego 2019 roku					
Data aktualizacji 2.: 2 kwietnia 2019 roku					
Data aktualizacji 3.: 11 września 2019 roku					

Tabela 124.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie RBC

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.	Aktualizacja 3.
#1	'r bociclib'/exp AND [embase]/lim	626	710	740	906
#2	'ribociclib' AND [embase]/lim	645	738	770	948
#3	Kisqali AND [embase]/lim	28	33	35	42
#4	LEE011 AND [embase]/lim	129	133	134	139
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	657	750	782	961
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND [5-11-2018]/sd	x	112	x	x
#7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND [13-2-2019]/sd	x	x	39	x
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND [1-4-2019]/sd	x	x	x	207
Data przeszukania: 5 listopada 2018 roku					
Data aktualizacji 1.: 13 lutego 2019 roku					

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.	Aktualizacja 3.
Data aktualizacji 2.: 2 kwietnia 2019 roku					
Data aktualizacji 3.: 11 września 2019 roku					

Tabela 125.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie RBC

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.	Aktualizacja 3.
#1	Ribociclib	90	88	114	143
#2	Kisqali	2	0	6	8
#3	LEE011	23	22	41	42
#4	#1 OR #2 OR #3	94	92	130	159
#5	#1 OR #2 OR #3 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to present	x	8	x	x
#6	#1 OR #2 OR #3 with Cochrane Library publication date from Feb 2019 to present	x	x	31	x
#7	#1 OR #2 OR #3 with Cochrane Library publication date from Apr 2019 to present	x	x	x	29
Data przeszukania: 5 listopada 2018 roku					
Data aktualizacji 1.: 13 lutego 2019 roku					
Data aktualizacji 2.: 2 kwietnia 2019 roku					
Data aktualizacji 3.: 11 września 2019 roku					

A.1.2. Przeszukanie dla porównanie pośredniego z TMX

A.1.2.1 Przez letrozol

Tabela 126.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – porównanie pośrednie przez LTR

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	breast	477 371	489 948
#2	mammary	527 820	540 952
#3	#1 OR #2	527 820	540 952
#4	cancer	3 841 149	3 934 245
#5	cancers	3 232 473	3 301 663
#6	carcinoma	905 846	925 880
#7	carcinomas	934 805	955 183
#8	tumor	3 725 466	3 808 352
#9	tumors	3 285 676	3 355 157
#10	tumour	3 725 466	3 808 352

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#11	tumours	3 285 676	3 355 157
#12	neoplasm	3 220 342	3 287 053
#13	neoplasms	3 177 078	3 242 759
#14	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4 330 141	4 435 286
#15	#3 AND #14	415 025	425 805
#16	"Breast Neoplasms"[Mesh]	274 556	281 201
#17	#15 OR #16	415 029	425 809
#18	Letrozole	2 990	3 085
#19	"Letrozole" [Supplementary Concept]	1 857	1 912
#20	Letrozol	3 004	3 099
#21	Femara	2 994	3 089
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	3 007	3 102
#23	Tamoxifen	28 505	28 929
#24	"Tamoxifen"[Mesh]	20 544	20 796
#25	Nolvadex	28 506	28 930
#26	Novaldex	28 505	28 929
#27	Soltamox	28 505	28 929
#28	Tamofen	3	3
#29	Tamoxen	3	3
#30	"CI-47699"	0	0
#31	CI-47699	0	0
#32	"ICI 47699"	1	1
#33	ICI47699	28 505	28 929
#34	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	28 506	28 930
#35	#22 AND #34	1 006	1 020
#36	#17 AND #35	942	953
#37	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1 434 591	1 475 324
#38	#36 AND #37	381	384
#39	#36 AND #37 Publication date from 2019/04/01	x	5
Data przeszukania: 10 kwietnia 2019 roku Data aktualizacji przeszukania: 25 września 2019 roku			

Tabela 127.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase – porównanie pośrednie przez LTR

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki	Aktualizacja
#1	breast AND [embase]/lim	620 111	644 485
#2	mammary AND [embase]/lim	74 850	76 399
#3	#1 OR #2	643 054	667 896
#4	cancer AND [embase]/lim	3 339 265	3 479 981
#5	cancers AND [embase]/lim	324 124	341 832
#6	carcinoma AND [embase]/lim	937 879	968 133
#7	carcinomas AND [embase]/lim	130 869	133 350
#8	tumor AND [embase]/lim	2 067 183	2 150 328
#9	tumors AND [embase]/lim	657 331	683 338
#10	tumour AND [embase]/lim	251 299	259 413
#11	tumours AND [embase]/lim	141 302	145 296
#12	neoplasm AND [embase]/lim	645 697	659 578
#13	neoplasms AND [embase]/lim	146 236	150 847
#14	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4 413 732	4 582 044
#15	#3 AND #14	532 862	554 421
#16	'breast cancer'/exp AND [embase]/lim	423 746	440 784
#17	#15 OR #16	534 888	556 524
#18	letrozole/exp AND [embase]/lim	10 752	11 210
#19	letrozole AND [embase]/lim	10 920	11 387
#20	letrozol AND [embase]/lim	132	136
#21	femara AND [embase]/lim	1 103	1 117
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	10 972	11 442
#23	'tamoxifen'/exp AND [embase]/lim	56 340	57 746
#24	tamoxifen AND [embase]/lim	59 899	61 398
#25	nolvadex AND [embase]/lim	1 437	1 442
#26	novaldex AND [embase]/lim	124	125
#27	soltamox AND [embase]/lim	17	18
#28	tamofen AND [embase]/lim	33	34
#29	tamoxen AND [embase]/lim	7	8
#30	'CI-47699' AND [embase]/lim	0	0
#31	'ICI 47699' AND [embase]/lim	25	25
#32	ICI47699 AND [embase]/lim	0	0
#33	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	59 903	61 402
#34	#22 AND #33	5 561	5 704
#35	#17 AND #34	5 116	5 244

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki	Aktualizacja
#36	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	1 839 484	1 910 379
#37	#35 AND #36	1 961	2002
#38	#35 AND #36 AND [1-4-2019]/sd	x	56
Data przeszukania: 10 kwietnia 2019 roku Data aktualizacji: 25 września 2019 roku			

Tabela 128.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – porównanie pośrednie przez LTR

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	breast	44 358	46 084
#2	mammary	1 371	1 409
#3	#1 OR #2	45 043	46 783
#4	cancer	164 136	171 018
#5	cancers	10 871	11 306
#6	carcinoma	38 016	39 285
#7	carcinomas	2 930	2 994
#8	tumor	60 706	63 265
#9	tumors	21 634	22 590
#10	tumour	60 671	63 228
#11	tumours	21 633	22 589
#12	neoplasm	24 754	25 389
#13	neoplasms	59 262	60 818
#14	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	200 722	208 891
#15	#3 AND #14	35 543	36 877
#16	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11 500	11 818
#17	#15 OR #16	35 543	36 877
#18	Letrozole	1 804	1 895
#19	Letrozol	75	78
#20	Femara	124	129
#21	#18 OR #19 OR #20	1 819	1 910
#22	Tamoxifen	4 843	4 901
#23	MeSH descriptor: [Tamoxifen] explode all trees	2 180	2 202
#24	Nolvadex	99	97

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#25	Novaldex	6	5
#26	Soltamox	3	3
#27	Tamofen	4	4
#28	Tamoxen	0	0
#29	"CI-47699"	0	0
#30	CI47699	0	0
#31	"ICI 47699"	1	1
#32	ICI47699	1	1
#33	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5 312	5 372
#34	#21 AND #33	513	531
#35	#17 AND #34	465	482
#36	#17 AND #34 in trials	449	465
#37	#17 AND #34 with Cochrane Library publication date from Apr 2019 to present, in Trials	x	17
Data przeszukania: 10 kwietnia 2019 roku Data aktualizacji: 25 września 2019 roku			

A.1.2.2 Przez anastrozol

Tabela 129.

Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – porównanie pośrednie przez ANS

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	breast	477 371	489 948
#2	mammary	527 820	540 952
#3	#1 OR #2	527 820	540 952
#4	cancer	3 841 149	3 934 245
#5	cancers	3 232 473	3 301 663
#6	carcinoma	905 846	925 880
#7	carcinomas	934 805	955 183
#8	tumor	3 725 466	3 808 352
#9	tumors	3 285 676	3 355 157
#10	tumour	3 725 466	3 808 352
#11	tumours	3 285 676	3 355 157
#12	neoplasm	3 220 342	3 287 053
#13	neoplasms	3 317 078	3 242 759
#14	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4 330 141	4 435 286
#15	#3 AND #14	415 025	425 805

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#16	"Breast Neoplasms"[Mesh]	274 556	281 201
#17	#15 OR #16	415 029	425 809
#18	Anastrozole	2 095	2 139
#19	"Anastrozole"[Mesh]	1 342	1 365
#20	Anastrozol	2 100	2 144
#21	Arimidex	2 125	2 169
#22	"ICI D1033"	7	7
#23	ICI-D1033	2 102	2 146
#24	ICID1033	0	0
#25	"ZD 1033"	2	2
#26	ZD-1033	2 096	2 140
#27	ZD1033	2 096	2 140
#28	"Zeneca ZD 1033"	2 095	2 139
#29	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	2 137	2 181
#30	Tamoxifen	28 505	28 929
#31	"Tamoxifen"[Mesh]	20 544	20 796
#32	Nolvadex	28 506	28 930
#33	Novaldex	28 505	28 929
#34	Soltamox	28 505	28 929
#35	Tamofen	3	3
#36	Tamoxen	3	3
#37	"CI-47699"	0	0
#38	CI-47699	0	0
#39	"ICI 47699"	1	1
#40	ICI47699	28 505	28 929
#41	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	28 506	28 930
#42	#29 AND #41	1 137	1 155
#43	#17 AND #42	1 095	1 110
#44	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1 434 591	1 475 324
#45	#43 AND #44	422	432
#46	#43 AND #44 Publication date from 2019/04/01	x	12
Data przeszukania: 10 kwietnia 2019 roku Data aktualizacji przeszukania: 25 września 2019 roku			

Tabela 130.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase – porównanie pośrednie przez ANS

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki	Aktualizacja
#1	breast AND [embase]/lim	620 111	644 485
#2	mammary AND [embase]/lim	74 850	76 399
#3	#1 OR #2	643 054	667 896
#4	cancer AND [embase]/lim	3 339 265	3 479 981
#5	cancers AND [embase]/lim	324 124	341 832
#6	carcinoma AND [embase]/lim	937 879	968 133
#7	carcinomas AND [embase]/lim	130 869	133 350
#8	tumor AND [embase]/lim	2 067 183	2 150 328
#9	tumors AND [embase]/lim	657 331	683 338
#10	tumour AND [embase]/lim	251 299	259 413
#11	tumours AND [embase]/lim	141 302	145 296
#12	neoplasm AND [embase]/lim	645 697	659 578
#13	neoplasms AND [embase]/lim	146 236	150 847
#14	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4 413 732	4 582 044
#15	#3 AND #14	532 862	554 421
#16	'breast cancer'/exp AND [embase]/lim	423 746	440 784
#17	#15 OR #16	534 888	556 524
#18	anastrozole AND [embase]/lim	8 991	9 233
#19	'anastrozole'/exp AND [embase]/lim	8 883	9 121
#20	anastrozol AND [embase]/lim	66	68
#21	arimidex AND [embase]/lim	1 684	1 695
#22	'ICI D1033' AND [embase]/lim	23	23
#23	ICID1033 AND [embase]/lim	0	0
#24	'ZD 1033' AND [embase]/lim	27	27
#25	ZD1033 AND [embase]/lim	6	6
#26	'Zeneca ZD 1033' AND [embase]/lim	0	0
#27	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	9 016	9 259
#28	'tamoxifen'/exp AND [embase]/lim	56 340	57 746
#29	tamoxifen AND [embase]/lim	59 899	61 398
#30	nolvadex AND [embase]/lim	1 437	1 442
#31	novaldex AND [embase]/lim	124	125
#32	soltamox AND [embase]/lim	17	18
#33	tamofen AND [embase]/lim	33	34
#34	tamoxen AND [embase]/lim	7	8
#35	'CI-47699' AND [embase]/lim	0	0
#36	'ICI 47699' AND [embase]/lim	25	25

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki	Aktualizacja
#37	ICI47699 AND [embase]/lim	0	0
#38	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	59 903	61 402
#39	#27 AND #38	5 938	6 064
#40	#17 AND #39	5 523	5 642
#41	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	1 839 484	1 910 379
#42	#40 AND #41	2 117	2156
#43	#40 AND #41 AND [1-4-2019]/sd	x	55
Data przeszukania: 10 kwietnia 2019 roku Data aktualizacji przeszukania: 25 września 2019 roku			

Tabela 131.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – porównanie pośrednie przez ANS

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	breast	44 358	46 084
#2	mammary	1 371	1 409
#3	#1 OR #2	45 043	46 783
#4	cancer	164 136	171 018
#5	cancers	10 871	11 306
#6	carcinoma	38 016	39 285
#7	carcinomas	2 930	2 994
#8	tumor	60 706	63 265
#9	tumors	21 634	22 590
#10	tumour	60 671	63 228
#11	tumours	21 633	22 589
#12	neoplasm	24 754	25 389
#13	neoplasms	59 262	60 818
#14	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	200 722	208 891
#15	#3 AND #14	35 543	36 877
#16	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11 500	11 818
#17	#15 OR #16	35 543	36 877
#18	Anastrozole	1 129	1 157
#19	MeSH descriptor: [Anastrozole] explode all trees	258	268

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#20	Anastrozol	35	37
#21	Arimidex	268	265
#22	"ICI D1033"	0	0
#23	ICI-D1033	0	0
#24	ICID1033	0	0
#25	"ZD 1033"	1	1
#26	ZD-1033	1	1
#27	ZD1033	11	11
#28	"Zeneca ZD 1033"	0	0
#29	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	1 199	1 222
#30	Tamoxifen	4 843	4 901
#31	MeSH descriptor: [Tamoxifen] explode all trees	2 180	2 202
#32	Nolvadex	99	97
#33	Novaldex	6	5
#34	Soltamox	3	3
#35	Tamofen	4	4
#36	Tamoxen	0	0
#37	"CI-47699"	0	0
#38	CI47699	0	0
#39	"ICI 47699"	1	1
#40	ICI47699	1	1
#41	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	5 312	5 372
#42	#29 AND #41	566	580
#43	#17 AND #42	528	542
#44	#17 AND #42 in trials	507	520
#45	#17 AND #42 with Cochrane Library publication date from Apr 2019 to present, in Trials	x	17
Data przeszukania: 10 kwietnia 2019 roku Data aktualizacji: 25 września 2019			

A.1.3. Przeszukanie dla PALB + IA i PALB + FLV

Niniejsze przeszukanie stanowi aktualizację przeszukań opublikowanych w ramach oceny leku Ibrance na stronach AOTMiT i zostało zawężone wyłącznie do poszukiwania badań RCT dla PALB [4, 5].

Tabela 132.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie PALB

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	palbociclib[al]	769
#2	metastatic[all] OR advanced[all]	1 510 640
#3	breast cancer[all]	391 663
#4	#1 AND #2 AND #3	340
#5	randomized controlled trial[pt]	489 915
#6	random allocation[mh]	100 428
#7	random*[tiab]	1 074 176
#8	controlled[tiab]	730 777
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	1 660 582
#10	#4 AND #9	85
Data aktualizacji przeszukania: 13 września 2019 roku		

Tabela 133.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie PALB

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'palbociclib'/exp OR palbociclib AND [embase]/lim	2885
#2	metastatic OR advanced AND [embase]/lim	953 924
#3	'breast cancer'/exp AND [embase]/lim	439 234
#4	#1 AND #2 AND #3	1077
#5	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	450 405
#6	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1 213 824
#7	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	781 635
#8	randomization:de AND [embase]/lim	53 887
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	1 703 377
#10	#4 AND #9	248
Data aktualizacji przeszukania 13 września 2019 roku		

134.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie PALB

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	palbociclib in Trials	285

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#2	metastatic or advanced inTrials	68 602
#3	breast cancer in Trials	34 975
#4	#1 AND #2 AND #3	203
Data aktualizacji przeszukania: 13 września 2019 roku		

A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

A.2.1. Przeszukanie dla RBC

Tabela 135.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla RBC

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://www.asco.org/ https://meetinglibrary.asco.org/	Ribociclib Kisqali	206 (4) 78 (4)*	03.10.2019
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://www.esmo.org/ http://oncologypro.esmo.org/	Ribociclib Kisqali	86 (9) 8 (0)	03.10.2019
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	Ribociclib Kisqali	3 (0) 1 (0)	03.10.2019
PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/	Ribociclib Kisqali	0 (0) 0 (0)	03.10.2019
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	Ribociclib Kisqali	9 (1) 4 (1)*	03.10.2019
FDA https://www.fda.gov/	Ribociclib Kisqali	43 (2) 33 (2)*	03.10.2019
EMA https://www.ema.europa.eu/	Ribociclib Kisqali	56 (1) 37 (1)*	03.10.2019
clinicaltrials.gov	Ribociclib Kisqali	87 (2) 2 (2)*	03.10.2019
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Ribociclib Kisqali	18 (2) 11 (0)	03.10.2019
Rejestry badań klinicznych na stronach internetowych producentów leków			
Novartis https://www.novctrd.com/CtrdWeb/home.nov	Przeszukanie ręczne	2 (2)	03.10.2019
Apotex http://www.apotex.com/ca/en/rnd/studies.asp	Ribociclib Kisqali	0 (0) 0 (0)	03.10.2019
AstraZeneca https://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/ST/Su bmission/Search	Ribociclib Kisqali	0 (0) 0 (0)	03.10.2019

* Te same abstrakty / raporty zostały odnalezione w przeszukaniu dla słowa kluczowego: Ribociclib.

A.2.2. Przeszukanie dla TMX

Tabela 136.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla TMX

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://www.asco.org/ https://meetinglibrary.asco.org/	Tamoxifen	1792 (0)	03.10.2019
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://www.esmo.org/ http://oncologypro.esmo.org/	Tamoxifen	205 (0)	03.10.2019
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	Tamoxifen	7 (0)	03.10.2019
PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/	Tamoxifen	0 (0)	03.10.2019
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	Tamoxifen	24 (0)	03.10.2019
FDA https://www.fda.gov/	Tamoxifen	161 (4)	03.10.2019
EMA https://www.ema.europa.eu/	Tamoxifen	278 (0)	03.10.2019
clinicaltrials.gov	Tamoxifen	527 (0)	03.10.2019
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Tamoxifen	142 (0)	03.10.2019
Rejestry badań klinicznych na stronach internetowych producentów leków			
Novartis https://www.novctrd.com/CtrdWeb/home.nov	Przeszukanie ręczne	0	03.10.2019
Pfizer https://www.pfizer.com/research/research_clinical_trials/trial_results	Tamoxifen	52 (0)	03.10.2019
Apotex http://www.apotex.com/ca/en/rnd/studies.asp	Tamoxifen	0 (0)	03.10.2019
AstraZeneca https://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/ST/Su bmission/Search	Tamoxifen	53 (0)	03.10.2019

A.2.3. Przeszukanie dla PALB

Tabela 137.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla PALB

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://www.asco.org/ https://meetinglibrary.asco.org/	Palbociclib Ibrance	242 (0) 2 (0)	03.10.2019
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://www.esmo.org/ http://oncologypro.esmo.org/	Palbociclib Ibrance	101 (0) 1 (0)	03.10.2019
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	Palbociclib Ibrance	3 (0) 1 (0)	03.10.2019

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/	Palbociclib Ibrance	0 (0) 0 (0)	03.10.2019
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	Palbociclib Ibrance	10 (1) 3 (1)*	03.10.2019
FDA https://www.fda.gov/	Palbociclib Ibrance	54 (1) 35 (1)*	03.10.2019
EMA https://www.ema.europa.eu/	Palbociclib Ibrance	125 (1) 69 (1)*	03.10.2019
clinicaltrials.gov	Palbociclib Ibrance	212 (3) 212 (3)*	03.10.2019
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Palbociclib Ibrance	50 (0) 24 (0)	03.10.2019
Rejestry badań klinicznych na stronach internetowych producentów leków			
Novartis https://www.novctrd.com/CtrdWeb/home.nov	Przeszukanie ręczne	0	03.10.2019
Pfizer https://www.pfizer.com/research/research_clinical_trials/trial_results	Palbociclib Ibrance	8 (1) 8 (1)*	03.10.2019
Apotex http://www.apotex.com/ca/en/rnd/studies.asp	Palbociclib Ibrance	0 (0) 0 (0)	03.10.2019
AstraZeneca https://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/ST/Su bmission/Search	Palbociclib Ibrance	2 (0) 1 (0)	03.10.2019

* Te same abstrakty / raporty zostały odnalezione w przeszukaniu dla słowa kluczowego: Palbociclib.

Dodatkowo w ramach niesystematycznego przeszukania bazy Internet odnaleziono i włączono także do analizy klinicznej raport (1) australijskiego oddziału w Ministerstwie Zdrowia (TGA, ang. *Therapeutic Goods Administration*).

A.3. Badania wykluczone z analizy

A.3.1. Przeszukanie dla RBC + IA i RBC + FLV

Tabela 138.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (RBC + IA, RBC + FLV)

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
1.	Abdel-Razeq 2018	Inne	Wstępne wyn ki badania opubl kowanego wyłącznie jako doniesienie konferencyjne	Ribociclib (RIBO) 1 letrozole (LET) in premenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR1), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) with no prior endocrine therapy (ET) for ABC: Preliminary subgroup results from the phase IIIb ComPLEEment-1 trial	Abdel-Razeq H.; Cottu P.H.; Ring A.; De Laurentis M.; Lu J.; Azim H.A.; Zamagni C.; Zhou K.; Wu J.; Menon L.; Martin M.	Annals of Oncology. 2018;29:viii105-viii106
2.	Ayyagari 2018	Populacja	Przegląd systematyczny obejmujący badania dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	Progression-free Survival With First-line Endocrine-based Therapies Among Postmenopausal Women With HR+/HER2-Metastatic Breast Cancer.: A Network Meta-analysis.	Ayyagari, Rajeev; Tang, Derek; Patterson-Lomba, Oscar; Zhou, Zhou; Xie, Jipan; Chandiwana, David; Dalal, Anand A; Nirava h, Polly Ann	Clin Ther. 2018 Apr;40(4):628-639.e3. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.03.004. Epub 2018 Mar 31
3.	Bardia 2018	Metodyka	Praca poglądowa	Targeted therapy for premenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: Focus on special considerations and latest advances	Bardia A.; Hurvitz S.	Clinical Cancer Research. 2018;24:5206-5218
4.	Beck 2019	Inne	Analiza zbiorcza 3 badań MONALEESA, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Ribociclib treatment benefit in patients with advanced breast cancer with >1 dose reduction: Data from the MONALEESA-2, -3, and -7 trials	Beck J.T.; Neven P.; Sohn J.; Chan A.; Sonke G.S.; Bachelot T.; Campos-Gomez S.; Martin M.; Bardia A.; Alam J.; Miller M.; Diaz-Padilla I.; Kong O.; Hart L.	Cancer Research. 2019;79:

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
5.	Bottcher 2018	Populacja	Przegląd systematyczny obejmujący badania dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	Treatment of advanced HR+/HER2- breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review of efficacy and tolerability based on available randomized trials on everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib.	Bottcher, Tea M; Cold, Soren; Jensen, Anders B	Acta Oncol. 2018 Oct 30;1-7. doi: 10.1080/0284186X.2018.1532603
6.	Bottcher 2019	Populacja	Przegląd systematyczny obejmujący badania dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	Treatment of advanced HR+/HER2- breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review of efficacy and tolerability based on available randomized trials on everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib	Bottcher T.M.; Cold S.; Jensen A.B.	Acta Oncologica. 2019;58:147-153
7.	Brak autora 2018	Inne	Korekta do badania MONALEESA-2	Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer	Brak autora	N Engl J Med. 2018 Dec 27;379(26):2582. doi: 10.1056/NEJMx180043. Epub 2018 Dec 6
8.	Brak autora 2018	Punkty końcowe	Badanie w toku, brak opublikowanych wyników	Ribociclib (RIBO) + letrozole (LET) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) with no prior endocrine therapy (ET) for ABC: preliminary results from the phase 3b CompleEment-1 trial	Brak autora	Journal of clinical oncology. 2018;36:
9.	Burriss 2019	Inne	Analiza zbiorcza 3 badań MONALEESA, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Ribociclib + endocrine therapy in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: A pooled safety analysis	Burriss H.A.; Chan A.; Im S.-A.; Chia S.; Tripathy D.; Esteva F.J.; Campone M.; Bardia A.; Kong O.; Bao W.; Diaz-Padilla I.; Rodriguez Lorenc K.; Yardley D.A.	Cancer Research. 2019;79:
10.	Cardoso 2018	Inne	Wstępne wyniki badania opublikowanego wyłącznie jako doniesienie konferencyjne	Ribociclib (RIBO) + letrozole (LET) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) who received prior chemotherapy (CT) for advanced disease: Preliminary subgroup results from the phase IIIb CompleEment-1 trial	Cardoso F.; Papazisis K.; De Laurentiis M.; Ring A.; Lu J.; Martin M.; Azim H.A.; Zamagni C.; Zhou K.; Wu J.; Zarate J.P.; Cottu P.H.	Annals of Oncology. 2018;29:viii108

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
11.	Costa 2017	Populacja	Przegląd systematyczny obejmujący badania dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: Palbociclib and ribociclib.	Costa, R; Costa, R B; Talamantes, Sarah M; Helenowski, Irene; Peterson, Jonna; Kaplan, Jason; Carneiro, B A; Giles, Francis J; Gradishar, W J	Breast. 2017 Oct;35:1-7. doi: 10.1016/j.breast.2017.05.016. Epub 2017 Jun 12
12.	D'Avanzo 2019	Inne	Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy in ER positive metastatic breast cancer (MBC): Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	D'Avanzo F.; Saggia C.; Rossi V.; Siffredi G.; Barone Adesi F.; Gennari A.	Annals of Oncology. 2019;30:iii51
13.	De Laurentiis 2017	Inne	Opis metodyki badania CompLEEment-1	CompLEEment-1: Phase 3b study of ribociclib 1 letrozole for the treatment of hormone receptor-positive (HR1), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) in patients with no prior endocrine therapy (ET) for ABC	De Laurentiis M.; Martin Jimenez M.; Ring A.; Cottu P.; Zhou K.; Wu J.; Zarate J.P.; Zamagni C.	Annals of Oncology. 2017;28:v106
14.	Eggersmann 2019	Metodyka	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a) oceniający terapię inhibitorami CDK 4/6 u pacjentek z HR+/HER2- rakiem piersi	CDK4/6 Inhibitors Expand the Therapeutic Options in Breast Cancer: Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib	Eggersmann T.K.; Degenhardt T.; Gluz O.; Wuerstein R.; Harbeck N.	BioDrugs. 2019
15.	Fasching 2017	Inne	Opis metodyki badania RIBECCA	RIBECCA-A phase IIIb, multi-center, open label study for women with estrogen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer treated with ribociclib (LEE011) in combination with letrozole	Fasching P.A.; Decker T.; Fehm T.; Janni W.; Kuemmel S.; Lueftner D.; Schneeweiss A.; Schuler M.; Guderian G.; Schmidt-Wetzel S.; Reiners R.; Schubert J.; Brucker S.	Cancer Research. 2017;77
16.	Fasching 2016	Inne	Opis metodyki badania MONALEESA-3	Phase III study of ribociclib (LEE011) in combination with fulvestrant for the treatment of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) who have received no or only one line of prior endocrine treatment: MONALEESA-3	Fasching P.A.; Jerusalem G.; Pivot X.; Martin M.; De Laurentiis M.; Blackwell K.; Esteva F.J.; Paquet-Luzy T.; Tang Z.; Lorenc K.R.; Slamon D.J.	Cancer Research. 2016;76
17.	Fasching 2016	Inne	Opis metodyki badania MONALEESA-3	Phase III study of ribociclib (LEE011) plus fulvestrant for the treatment of postmenopausal patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) who have received no or only one line of prior endocrine treatment (ET): MONALEESA-3	Fasching P.A.; Jerusalem G.H.M.; Pivot X.; Martin M.; De Laurentiis M.; Blackwell K.L.; Esteva F.J.; Chia S.K.L.; Germa C.; Tang Z.; Dhuria S.V.; Slamon D.J.	Journal of Clinical Oncology. 2016;34

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
18.	Forsythe 2018	Punkty końcowe	Przegląd systematyczny oceniający znaczenie PFS i OS jako punkty końcowe w badaniach dotyczących 1. linii leczenia pacjentów z HR+/HER2- rakiem piersi	Is progression-free survival a more relevant endpoint than overall survival in first-line HR+/HER2- Metastatic breast cancer?	Forsythe A.; Chandiwana D.; Barth J.; Thabane M.; Baeck J.; Shor A.; Tremblay G.	Cancer Management and Research. 2018;10:1015-1025
19.	Foukakis 2018	Inne	Komentarz do badania MONALEESA-7	Ribociclib in premenopausal women with advanced breast cancer.	Foukakis, Theodoros	Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):850-852. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30367-X. Epub 2018 May 24
20.	Freedman 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Efficacy and safety in elderly patient subsets across studies investigating endocrine monotherapy versus combination therapy in patients with HR+/HER2-advanced breast cancer	Freedman RA; Tolaney SM	Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states. 2017;35
21.	Freedman 2018	Populacja	Przegląd systematyczny obejmujący badania dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	Efficacy and safety in older patient subsets in studies of endocrine monotherapy versus combination therapy in patients with HR+/- advanced breast cancer: a review	Freedman RA; Tolaney SM	Breast cancer research and treatment. 2018;167:607-614
22.	Gennari 2018	Inne	Przegląd systematyczny oceniający hormonoterapię w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6 u pacjentek z HR+ rakiem piersi opublikowany w postaci doniesienia konferencyjnego	Efficacy of CDK 4/6 inhibitors in ER positive metastatic breast cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	Gennari A.; Saggia C.; Rossi V.; D'Avanzo F.; Bruzzi P.	Journal of Clinical Oncology. 2018;36:
23.	Gradishar 2018	Inne	Przegląd systematyczny oceniający wpływ inhibitorów CDK4/6 na jakość życia oraz aspekt ekonomiczny w terapii pacjentek z HR+/HER2- rakiem piersi opublikowany w postaci doniesienia konferencyjnego	Humanistic and economic impact of CDK4/6 inhibitors approved for the first-line treatment of HR+, HER2-negative advanced breast cancer: A review	Gradishar W.	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2018;24:S27
24.	Guo 2019	Populacja	Przegląd systematyczny obejmujący badania dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	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	Guo Q.; Lin X.; Ye L.; Xu R.; Dai Y.; Zhang Y.; Chen Q.	Targeted Oncology. 2019;

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
25.	Hortobagyi 2016	Populacja	Badanie dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer	Hortobagyi, Gabriel N; Stemmer, Salomon M; Burris, Howard A; Yap, Yoon-Sim; Sonke, Gabe S; Paluch-Shimon, Shani; Campone, Mario; Blackwell, Kimberly L; Andre, Fabrice; Winer, Eric P; Janni, Wolfgang; Verma, Sunil; Conte, Pierfranco; Arteaga, Carlos L; Cameron, David A; Petrakova, Katarina; Hart, Lowell L; Villanueva, Cristian; Chan, Arlene; Jakobsen, Erik; Nusch, Arnd; Burdaeva, Olga; Grischke, Eva-Maria; Alba, Emilio; Wist, Erik; Marschner, Norbert; Favret, Anne M; Yardley, Denise; Bachelot, Thomas; Tseng, Ling-Ming; Blau, Sibel; Xuan, Fengjuan; Souami, Farida; Miller, Michelle; Germa, Caroline; Hirawat, Samit; O'Shaughnessy, Joyce	N Engl J Med. 2016 Nov 3;375(18):1738-1748. doi: 10.1056/NEJMoa1609709. Epub 2016 Oct 7
26.	Hoskins 2018	Metodyka	Opracowanie wtórne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	First-line CDK4/6 inhibitor treatment for HR+, HER2-negative metastatic breast cancer (MBC)	Hoskins K.F.; Richards P.; Wisinski K.	Cancer Research. 2018;78
27.	Im 2015	Inne	Opis metodyki badania MONALEESA-7	MONALEESA-7: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ribociclib (LEE011) combined with standard first-line endocrine therapy (ET) for the treatment of premenopausal women with HR + , HER2-advanced breast cancer (aBC)	Im S.-A.; Chow L.; Shao Z.; Tripathy D.; Bardia A.; Hurvitz S.; Harbeck N.; Colleoni M.; Franke F.; Germa C.; Hughes G.; McLean L.; Horan M.; Lu Y.-S.	Annals of Oncology. 2015;26:ix33
28.	Im 2019	Populacja	Analiza w podgrupach MONALEESA-7 nie stanowiąca przedmiotu AK (populacja azjatycka vs inna niż azjatycka)	Ribociclib (RIB) 1 non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) 1 goserelin in premenopausal Asian women with hormone-receptor-positive (HR1), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): results from the randomized phase III MONALEESA-7 study	Im S-A; Sohn J; Tripathy D; Chow L; Lee KS; Jung KH; Babu G; Im Y-H; El Saghir N; Liu M-C; et al.	Annals of oncology. 2018;29:
29.	Juric 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Ribociclib + endocrine therapy (ET) doublet combinations in hormone receptorpositive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Phase I clinical activity and impact of molecular alterations	Juric D.; Campone M.; Munster P.; Ismail-Khan R.; Estévez L.G.; Chavez-Macgregor M.; Frassoldati A.; Hui R.; Mayer I.A.; Cortés J.; Gonçalves A.; De Boer R.H.; Dirix L.; Tolaney S.M.; Lee S.C.; Maur M.; Wang Y.; Su F.; Dobson J.R.; Germa C.; Hewes B.; Bardia A.	Cancer Research. 2017;77

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
30.	Kalinsky 2017	Inne	Opis metodyki badania MAINTAIN	A randomized phase II trial of fulvestrant with or without ribociclib after progression on aromatase inhibition plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in patients with unresectable or metastatic hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer	Kalinsky K; Mundi PS; Chiuzan C; Accordino MK; Trivedi MS; Sparano JA; Oh SY; Tiersten A; O'Regan R; Esteva FJ; et al.	Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states. 2017;35
31.	Kalinsky 2018	Inne	Opis metodyki badania MAINTAIN	A randomized phase II trial of fulvestrant with or without ribociclib after progression on aromatase inhibition plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in patients with unresectable or metastatic hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer (Maintain trial)	Kalinsky K; Mundi PS; Chiuzan C; Accordino MK; Trivedi MS; Sparano JA; Oh SY; Tiersten A; O'Regan R; Esteva FJ; et al.	Cancer research. Conference: san antonio breast cancer symposium, SABCS 2017. United states. 2018;78
32.	Kassem 2018	Populacja	Przegląd systematyczny obejmujący badania dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis.	Kassem, Loay; Shohdy, Kyrrillus S; Lasheen, Shaimaa; Abdel-Rahman, Omar; Bachelot, Thomas	Breast Cancer. 2018 Jan;25(1):17-27. doi: 10.1007/s12282-017-0818-4. Epub 2017 Nov 16.
33.	Kwapisz 2017	Metodyka	Praca poglądowa	Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib.	Kwapisz, Dorota	Breast Cancer Res Treat. 2017 Nov;166(1):41-54. doi: 10.1007/s10549-017-4385-3. Epub 2017 Jul 24
34.	Lasheen 2017	Populacja	Przegląd systematyczny obejmujący badania dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	Fatigue, alopecia and stomatitis among patients with breast cancer receiving cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis	Lasheen S.; Shohdy K.S.; Kassem L.; Abdel-Rahman O.	Expert Review of An icancer Therapy. 2017;17:851-856
35.	Layman 2019	Metodyka	Praca poglądowa	CDK4/6 inhibitors for advanced hormone receptor-positive breast cancer, 2019 and beyond	Layman R.M.	JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2019;17:190-192

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
36.	Lim 2017	Metodyka/ Punkty końcowe	Badanie oceniające znaczenie prognostyczne mutacji PIK3CA u pacjentów z HER2+ rakiem piersi	Prognostic role of PIK3CA mutational status in circulating tumor DNA (ctDNA) from HER2-positive metastatic breast cancer patients	Lim J.; Lee K-H; Min A.; Kim S-G; Kim J-E; Han S-W; Oh D-Y; Kim T-Y; Lim S-A	Cancer research. Conference: 39th annual CTRC-AACR san antonio breast cancer symposium. United states. 2017;77
37.	Lu 2019	Inne	Wyniki badania opublikowanego wyłącznie jako doniesienie konferencyjne	First-line treatment with ribociclib and letrozole in advanced breast cancer: First interim data from US patients enrolled in the phase 3b ComPLEEment-1 clinical trial	Lu J.; Shtivelband M.I.; Mitri Z.; Chap L.; Purkayastha D.; Sawhney A.G.; Beck J.T.	Cancer Research. 2019;79:
38.	Masuda 2018	Inne	Wyniki badania opublikowanego wyłącznie jako doniesienie konferencyjne	Ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) in Japanese women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC)	Masuda N.; Noguchi S.; Ishikawa T.; Aruga T.; Kim S.J.; Toyama T.; Saeki T.; Saito M.; Yamanaka T.; Watanabe J.	Annals of Oncology. 2018;29:
39.	Mayer 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Targeted combination therapy with fulvestrant (FUL) for second-line (2L) treatment of hormone receptor-positive (HR+) advanced breast cancer (ABC)	Mayer IA; O'Regan R; Kornblum NS; Blackwell KL	Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states. 2017;35
40.	Messina 2018	Inne	Przegląd systematyczny oceniający hormonoterapię w skojarzeniu z inhibitorami CDK u pacjentek z HR+/HER2- rakiem piersi opublikowany w postaci doniesienia konferencyjnego	CDK inhibitors in advanced HR+ Her 2- breast cancer: A systematic review and metaanalysis of randomized trials	Messina C.; Messina M.; Buzzatti G.; Cattrini C.; Cerbone L.; Latocca M.M.; Vallome G.; Zanardi E.; Boccardo F.	Journal of Clinical Oncology. 2018;36
41.	Mundi 2017	Inne	Opis metodyki badania MAINTAIN	A randomized phase II trial of fulvestrant with or without ribociclib after progression on aromatase inhibition plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in patients with unresectable or metastatic hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer	Mundi PS; Codruta C; Accordini MK; Sparano J; Andreopoulou E; Vadhat LT; Tiersten A; Esteva F; O'Regan R; Jain S; et al.	Cancer research. Conference: 39th annual CTRC-AACR san antonio breast cancer symposium. United states. 2017;77
42.	Murphy 2019	Interwencja / Inne	Brak oddzielnych wyników dla RBC i PALBO / Wyniki badania opublikowanego wyłącznie jako doniesienie konferencyjne	Impact of Routine Use of CDK4/6 Inhibitor Therapy on Breast Cancer Outpatient Clinic Workload and Patient Experience	Murphy R.; Adams L.; Brown A.; Cleator C.; Gurjal D.; Stebbing J.; Kenny L.; Rehman F.	Clinical Oncology. 2019;31:e112
43.	Patterson-Lomba 2017	Inne	Przegląd systematyczny oceniający hormonoterapię u pacjentek po menopauzie z HR+/HER2- rakiem piersi opublikowany w postaci doniesienia konferencyjnego	Progression-free survival with first-line endocrine-based therapies among postmenopausal women with HR+/HER2-metastatic breast cancer: A network meta-analysis	Patterson-Lomba O.; Ayyagari R.; Tang D.; Zhou Z.; Xie J.; Niravath P.	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2017;23:S30

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
44.	Polk 2016	Populacja	Przegląd systematyczny obejmujący badania dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence.	Polk, Anne; Kolmos, Ida Lykke; Kumler, Iben; Nielsen, Dorte Lisbeth	ESMO Open. 2017 Jan 23;1(6):e000093. doi: 10.1136/esmoopen-2016-000093. eCollection 2016
45.	Ramos-Esquivel 2018	Populacja	Przegląd systematyczny obejmujący badania dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	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.	Ramos-Esquivel, Allan; Hernandez-Steller, Hellen; Savard, Marie-France; Landaverde, Denis Ulises	Breast Cancer. 2018 Jul;25(4):479-488. doi: 10.1007/s12282-018-0848-6. Epub 2018 Feb 22
46.	Rassy 2018	Populacja	Przegląd systematyczny obejmujący badania dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference?	El Rassy, Elie; Bakouny, Ziad; Assi, Tarek; Kattan, Joseph	Future Oncol. 2018 Apr;14(9):891-895. doi: 10.2217/fon-2017-0532. Epub 2018 Mar 12
47.	Reinert 2017	Populacja	Przegląd systematyczny obejmujący badania dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	Overall survival and progression-free survival with endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: review.	Reinert, Tomas; Barrios, Carlos H	Ther Adv Med Oncol. 2017 Nov;9(11):693-709. doi: 10.1177/1758834017728928. Epub 2017 Sep 8
48.	Ring 2019	Inne	Wstępne wyn ki badania opubl kowanego wyłącznie jako doniesienie konferencyjne	Ribociclib (RIBO) + letrozole (LET) in older patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Preliminary subgroup results from the phase 3b CompleEment-1 trial	Ring A.; Borstnar S.; Ferreira A.; Azim H.A.; Cottu P.; Lu J.; Martin M.; Zamagni C.; Beck J.T.; Zhou K.; Wu J.; Menon L.; De Laurentis M.	Cancer Research. 2019;79:
49.	Rodríguez 2019	Interwencja / Inne	Brak oddzielnych wyników dla RBC i PALBO / Wyniki badania opublikowanego wyłącznie jako doniesienie konferencyjne	Cyclin dependent kinases 4/6 inhibitors: New options in HR+ HER2-breast cancer	Ramos Rodríguez J.; Hernández Rojas S.; González Perera I.; Vina Romero M.M.; Nazco Casariego G.J.; Merino Alonso F.J.; García Gil S.; Del Rosario García B.; Cantarelli L.; Gutiérrez Nicolás F.	European Journal of Hospital Pharmacy. 2019;26:A228-A229

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
50.	Salvador 2019	Inne	Wyniki badania opublikowanego wyłącznie jako doniesienie konferencyjne	Ribociclib + letrozole in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) with no prior endocrine therapy (ET) for ABC: ComPLEEment-1 trial, preliminary results from Spanish population	Salvador J.; Ciruelos E.M.; Prat A.; Jimenez-Rodriguez B.; De La Cruz L.; Martinez N.; Villanueva Vazquez R.; De Toro R.; Anton A.; Moreno F.; Alvarez I.; Gavila J.; Quiroga V.; Vicente E.; De La Haba J.; Gonzalez-Santiago S.; Diaz N.; Barnadas A.; Cantos Sanchez de Ibarguen B.; Delgado J.I.; Bellet M.; Gimeno A.; Sanz S.; Martin M.	Cancer Research. 2019;79:
51.	Schettini 2019	Interwencja / Inne	Porównanie HTH z chemioterapią / Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	Efficacy of endocrine-versus chemotherapy-based treatments in hormone receptor-positive (HR+ve), HER2-negative (HER2-ve) postmenopausal metastatic breast cancer (mBC): A network meta-analysis (NMA)	Schettini F.; Giuliano M.; Rognoni C.; De Placido S.; Arpino G.; Milani M.; Giordano A.; Cristofanilli M.; Jerusalem G.; Bachelot T.; Pisilli B.; De Laurentiis M.; Venturini S.; Generali D.	Cancer Research. 2019;79:
52.	Shohdy 2017	Populacja	Przegląd systematyczny obejmujący badania dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis	Shohdy K.S.; Lasheen S.; Kassem L.; Abdel-Rahman O.	Therapeutic Advances in Drug Safety. 2017;8:337-347
53.	Sidaway 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej badania MONALEESA-3	Ribociclib effective in HR(+), HER2(-) breast cancer.	Sidaway, Peter	Nat Rev Clin Oncol. 2018 Sep;15(9):532. doi: 10.1038/s41571-018-0059-2
54.	Small 2018	Inne	Opis metodyki i wstępny wynik rekrutacji pacjentów do badania ComPLEEment-1	Patient-centered initiatives for improving trial participation of diverse patient populations in the open-label phase 3b ComPLEEment-1 study of ribociclib plus letrozole in the treatment of HR+/HER2-advanced breast cancer	Small T.; Marsano-Feeley J.; Fernandez A.; Grasso T.; Feldman K.; Petrone S.; Bugazia N.; Wong C.; Meyer J.; Schutta K.; Purkayastha D.; Saintil K.; Spatz Caplan E.; Waltman-Johnson K.	Cancer Research. 2018;78
55.	Tang 2017	Inne	Przegląd systematyczny oceniający hormonoterapię w monoterapii oraz w skojarzeniu u pacjentek po menopauzie z HR+/HER2- rakiem piersi opublikowany w postaci doniesienia konferencyjnego	Comparative efficacy with endocrine-based combination versus monotherapy among postmenopausal women with HR+/HER2-metastatic breast cancer: a network metaanalysis	Tang D.; Ayyagari R.; Patterson-Lomba O.; Zhou Z.; Xie J.; Niravath PA	Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states. 2017;35

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
56.	Tanguy 2018	Metodyka/ Punkty końcowe	Raport oceniający moc wyników RCT dotyczących terapii inhibitorami CDK4/6 u pacjentów z rakiem piersi	Cdk4/6 inhibitors and overall survival: power of first-line trials in metastatic breast cancer.	Tanguy, Marie-Laure; Cabel, Luc; Berger, Frederique; Pierga, Jean-Yves; Savignoni, Alexia; Bidard, Francois-Clement	NPJ Breast Cancer. 2018 Jun 26;4:14. doi: 10.1038/s41523-018-0068-4. eCollection 2018
57.	Thein 2019	Inne	Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	Risk of venous thromboembolism with abemaciclib based regimen versus other CDK 4/6 inhibitor containing regimens in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer	Thein K.Z.; Ball S.; Zaw M.H.; Quirch M.; Hardwicke F.; Awasthi S.; Oo T.H.; Jones C.	Cancer Research. 2019;79:
58.	Tripathy 2015	Inne	Opis metodyki badania MONALEESA-7	Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ribociclib (LEE011) in combination with either tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with HR+, HER2-advanced breast cancer (aBC): mONALEESA-7	Tripathy D; Bardia A; Hurvitz SA; Harbeck N; Colleoni M; Franke FA; Chow LWC; Im S-A; Shao Z; Keyserlingk JR; et al.	Journal of clinical oncology. 2015;33
59.	Tripathy 2019	Inne	Analiza zbiorcza 3 badań MONALEESA, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Pooled safety analysis of first-line ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in HR1/HER2-advanced breast cancer (ABC)	Tripathy D.; Hortobagyi G.N.; Chan A.; Im S.-A.; Chia S.; Yardley D.; Esteva F.J.; Hurvitz S.A.; Ridolfi A.; Slamon D.	Annals of Oncology. 2019;30:iii53
60.	Tripathy 2019	Populacja	Analiza w podgrupach MONALEESA-7 nie stanowiąca przedmiotu AK (<40 i >=40 lat)	Ribociclib with a non-steroidal aromatase inhibitor and goserelin in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: mONALEESA-7 age subgroup analysis	Tripathy D; Campos-Gomez S; Lu Y-S; Franke F; Bardia A; Wheatley-Price P; Cruz FM; Hegg R; Cardoso F; Gaur A; et al.	Cancer research. 2019;79:
61.	Tripathy 2019	Inne	Analiza zbiorcza 3 badań MONALEESA, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	First-line ribociclib + endocrine therapy in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: A pooled efficacy analysis	Tripathy D.; Hortobagyi G.; Chan A.; Im S.-A.; Chia S.; Yardley D.; Esteva F.J.; Hurvitz S.; Kong O.; Bao W.; Rodriguez Lorenc K.; Diaz-Padilla I.; Slamon D.J.	Cancer Research. 2019;79:
62.	Tripathy 2019	Inne	Analiza zbiorcza 3 badań MONALEESA, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Pooled efficacy analysis of first-line ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in HR1/HER2: Advanced breast cancer (ABC)	Tripathy D.; Hortobagyi G.N.; Chan A.; Im S.-A.; Chia S.; Yardley D.; Esteva F.J.; Hurvitz S.A.; Ridolfi A.; Slamon D.	Annals of Oncology. 2019;30:iii49-iii50

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
63.	Van Ommen-Nijhof 2018	Inne	Protokół do badania SONIA	Selecting the optimal position of CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive advanced breast cancer - The SONIA study: Study protocol for a randomized controlled trial	Van Ommen-Nijhof A.; Konings I.R.; Van Zeijl C.J.J.; Uyl-De Groot C.A.; Van Der Noort V.; Jager A.; Sonke G.S.; Bakker S.L.-D.; De Graaf H.; Dercksen W.; Honkoop A.; Imholz A.; Van Rossum-Schornagel Q.; Siemerink E.; Baas I.; Oosterkamp R.; Schröder C.; Kroep J.; Haringhuizen A.; Driel C.T.-V.; Erdkamp F.; De Jong P.; Tol J.; Van De Wouw Y.; Heijns J.; Van Riel A.-M.; Mandigers C.; Schrieks M.	BMC Cancer. 2018;18
64.	Wang 2018	Inne	Przegląd systematyczny oceniający hormonoterapię w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6 u pacjentek z HR+/HER2- rakiem piersi opubl kowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors in HR+/HER2- advanced breast cancer	Wang Y.; Yu Y.; Liu S.; Ou Q.; Yao H.	Journal of Clinical Oncology. 2018;36:
65.	Wöckel 2018	Inne	Opis metodyki badania RIBANNA	RIBANNA - A non-intentional study (NIS) for postmenopausal women with HR-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer to evaluate the real world effectiveness of treatment algorithms beginning with Ribociclib in combination with an aromatase inhibitor (AI), or with endocrine therapy or chemotherapy as first line treatment	Wöckel A.; Decker T.; Fasching P.A.; Jackisch C.; Lück H.-J.; Lüftner D.; Marmé F.; Guderian G.; Heim J.; Reimer T.	Oncology Research and Treatment. 2018;41:29
66.	Yardley 2019	Inne	Analiza zbiorcza 3 badań MONALEESA, brak oddzielnych wyników dla każdego z badań	Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: Subgroup analysis of phase III MONALEESA trial	Yardley D.A.; Chan A.; Nusch A.; Sonke G.S.; Yap Y.-S.; Bachelot T.; Esteva F.J.; Slamon D.J.; Burris H.A.; Gaur A.; Kong O.; Diaz-Padilla I.; Rodriguez Lorenc K.; Wheatley-Price P.	Cancer Research. 2019;79:
67.	Zamagni 2017	Inne	Opis metodyki badania ComPLEEment-1	ComPLEEment-1: Phase 3b study of ribociclib 1 letrozole for the treatment of hormone receptor-positive (HR1), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) in patients with no prior endocrine therapy (ET) for ABC	Zamagni C.; Marin M.; Ring A.; Cottu P.; Zhou K.; Wu J.; Zarate J.P.; De Laurentis M.	Annals of Oncology. 2017;28:vi39-vi40
68.	Zamagni 2018	Populacja	Populacja mężczyzn	Ribociclib (RIBO) 1 letrozole (LET) in male patients (pts) with hormone receptor-positive (HR1), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) and no prior endocrine therapy (ET) for ABC: Preliminary subgroup results from the phase IIIb ComPLEEment-1 trial	Zamagni C.; Campone M.; Kudryavcev I.; Brown-Glaberman U.; Cottu P.H.; Ring A.; Lu J.; Martin M.; De Laurentis M.; Zhou K.; Wu J.; Menon L.; Azim H.A.	Annals of Oncology. 2018;29:viii710

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
69.	Zhang 2018	Populacja	Przegląd systematyczny obejmujący badania dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	Effect of first-line endocrine therapy in patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: a network meta-analysis.	Zhang, Tingting; Feng, Fubin; Zhao, Wenge; Tian, Jinhui; Yao, Yan; Zhou, Chao; Dong, Shengjie; Wang, Congcong; Zang, Chuanxin; Lv, Qingliang; Sun, Changgang	Onco Targets Ther. 2018 May 8;11:2647-2656. doi: 10.2147/OTT.S165681. eCollection 2018.
70.	Zhou 2017	Populacja	Przegląd systematyczny obejmujący badania dla RBC+IA w populacji pacjentek niestanowiącej populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej, tj. u których terapia RBC + IA jest refundowana zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku	Systematic Literature Review of the Impact of Endocrine Monotherapy and in Combination with Targeted Therapy on Quality of Life of Postmenopausal Women with HR+/HER2-Advanced Breast Cancer	Zhou Z.; Tang D.H.; Xie J.; Ayyagari R.; Wu E.; Niravath P.A.	Advances in Therapy. 2017;34:2566-2584

A.3.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z TMX

A.3.2.1 Przez letrozol

Tabela 139.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (TMX, porównanie pośrednie przez LTR)

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
1.	Boughey 2008	Metodyka	Praca poglądowa	In Brief	Boughey J.C.; Buzdar A.U.; Hunt K.K.	Current Problems in Surgery. 2008;45:6-11
2.	Chen 2004	Metodyka	Praca poglądowa	The Letrozole Breast Cancer Trial: Clinical implications and remaining questions	Chen W.Y.; Manson J.E.	Women's Health Issues. 2004;14:7-10
3.	Chlebowski 2006	Metodyka	Praca poglądowa	Coronary heart disease and stroke with aromatase inhibitor, tamoxifen, and menopausal hormone therapy use	Chlebowski R.T.; Anderson G.L.; Geller M.; Col N.	Clinical. 2006;6:S58-S64
4.	Fricker 2005	Populacja	Wczesny rak piersi	Letrozole better than tamoxifen in postmenopausal women	Fricker J.	Lancet Oncology. 2005;6:137

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
5.	Jensen 2015	Populacja	Tylko chorzy z dostępnymi danymi odnośnie do poziomu aktywności A w surowicy	Serum activin A and response to the aromatase inhibitor (AI) letrozole versus tamoxifen in metastatic breast cancer.	Jensen M; Kang A; Ali SM; Leitzel K; Garg A; Rogerio J; Chen D; Hall R; Hofsess S; Chaudri-Ross HA; Bade N; Carney WP; Lipton A	Cancer research. 2015;75:
6.	Karnon 2003	Metodyka	Analiza kosztów-efektywności	A trial-based cost-effectiveness analysis of letrozole followed by tamoxifen versus tamoxifen followed by letrozole for postmenopausal advanced breast cancer.	Karnon, J; Johnston, S R D; Jones, T; Glendenning, A	Ann Oncol. 2003 Nov;14(11):1629-33.
7.	Kurbel 2008	Inne	List	Tamoxifen control arms in trials of aromatase inhibitors: Possible influence on safety data	Kurbel S.	Medycinski Glasnik. 2008;5:133-134
8.	Lipton 2008	Inne	Analiza zależności odpowiedzi na leczenie od poziomu TIMP-1 w surowicy	Serum TIMP-1 and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen in metastatic breast cancer.	Lipton, Allan; Leitzel, Kim; Chaudri-Ross, Hilary A; Evans, Dean B; Ali, Suhail M; Demers, Laurence; Hamer, Peter; Brown-Shimer, Sheryl; Pierce, Karen; Gaur, Victor; Carney, Walter	J Clin Oncol. 2008 Jun 1;26(16):2653-8. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4336. Epub 2008 Apr 28.
9.	Lykkesfeldt 2009	Inne	Ocena ekspresji aromatazy i jej wpływu na odpowiedź na leczenie	In situ aromatase expression in primary tumor is associated with estrogen receptor expression but is not predictive of response to endocrine therapy in advanced breast cancer.	Lykkesfeldt, Anne E; Henriksen, Katrine L; Rasmussen, Birgitte B; Sasano, Hironobu; Evans, Dean B; Moller, Susanne; Ejlersen, Bent; Mouridsen, Henning T	BMC Cancer. 2009 Jun 16;9:185. doi: 10.1186/1471-2407-9-185.
10.	Mouridsen 2001c	Punkty końcowe	Brak PK będących przedmiotem analizy	First-line therapy with letrozole (Femara<U+FFFD>) for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status compared with tamoxifen	Mouridsen H; Sun Y; Gershanovich M; Perez-Carrion R; Becquart D; Chaudri-Ross HA; Lang R; Brady C; Dugan M	Breast cancer research and treatment. 2001;69:291
11.	Mouridsen 2003b	Metodyka	Praca poglądowa	Letrozole versus tamoxifen as first-line treatment for metastatic breast cancer: A survival analysis	Mouridsen H.T.	American Journal of . 2003;2:7-11
12.	Mouridsen 2009a	Populacja	Wczesny rak piersi	Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer.	Mouridsen, Henning; Giobbie-Hurder, Anita; Goldhirsch, Aron; Thurlimann, Beat; Paridaens, Robert; Smith, Ian; Mauriac, Louis; Forbes, John F; Price, Karen N; Regan, Meredith M; Gelber, Richard D; Coates, Alan S	N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):766-76. doi: 10.1056/NEJMoa0810818.
13.	Mouridsen 2009b	Populacja	Wczesny rak piersi	Sequential letrozole (Femara) and tamoxifen (Nolvadex) for postmenopausal, endocrine-responsive breast cancer	Mouridsen H.	P and T. 2009;34:102-103
14.	Piccart 2002	Metodyka	Praca poglądowa	Letrozole's superiority over progestins and tamoxifen challenges standards of care in endocrine therapy for metastatic breast cancer	Piccart M J; Cardoso F.; Atalay G.	European Journal of . 2002;38:S52-S54

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
15.	Regan 2009	Populacja	Wczesny rak piersi	Adjusting for Selective Crossover in Analyses of Letrozole (Let) Versus Tamoxifen (Tam) in the BIG 1-98 Trial	Regan M; Colleoni M; Giobbie-Hurder A; Thuerlimann B; Mouridsen H; Mauriac L	. 2010;69:
16.	Souder 2006	Inne	Analiza wyników badania PO25 w zależności od statusu receptora EGFR	Serum epidermal growth factor receptor/HER-2 predicts poor survival in patients with metastatic breast cancer.	Souder, Christopher; Leitzel, Kim; Ali, Suhail M; Demers, Laurence; Evans, Dean B; Chaudri-Ross, Hilary A; Hackl, Wolfgang; Hamer, Peter; Carney, Walter; Lipton, Allan	Cancer. 2006 Nov 15;107(10):2337-45.
17.	Tung 2013	Inne	List do redakcji	Reply to K. Zaman et al	Tung N.	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:3441

A.3.2.2 Przez anastrozol

Tabela 140.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (TMX, porównanie pośrednie przez ANS)

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
1.	Boccardo 2005	Populacja	Pacjentki z rakiem piersi we wczesnym stadium	Switching to anastrozole (ANA) vs continued tamoxifen (TAM) treatment of early breast cancer (EBC). Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial	Boccardo FM; Rubagotti A; Puntoni P; Guglielmini P	Journal of clinical oncology. 2005; 23:10S
2.	Bonneterre 2012	Inne	Korekta do publikacji dotycząca nieprawidłowego cytowania	Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study	Bonneterre	Journal of clinical oncology. 2012; 30:343
3.	Gerber 2004	Populacja	Pacjentki z rakiem piersi oraz zmianami patologicznymi endometrium wywołanymi stosowaniem TMX	Prevention of repeated benign endometrial pathology in postmenopausal women with breast cancer and tamoxifen-induced benign endometrial pathology: a randomized trial comparing anastrozole and tamoxifen	Gerber B; Janni W; Krause A; Müller H; Reimer T; Makovitzky J; Kundt G; Friese K	Annual meeting proceedings of the american society of clinical oncology. 2004; 23
4.	Krause 2005	Populacja	Pacjentki leczone w ramach terapii adjuwantowej	Anastrozol (Ana) versus Tamoxifen (Tam) treatment in postmenopausal breast cancer women with tamoxifen treatment and abnormal vaginal bleeding: results from an open-label randomized trial	Krause A; Janni W; Reimer T; Gerber B	Journal of clinical oncology. 2005; 23:40S

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
5.	Osborne 2002	Interwencja	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa FLV w porównaniu z ANS	Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial	Osborne, C K; Pippen, J; Jones, S E; Parker, L M; Ellis, M; Come, S; Gertler, S Z; May, J T; Burton, G; Dimery, I; Webster, A; Morris, C; Elledge, R; Buzdar, A	J Clin Oncol. 2002 Aug 15;20(16):3386-95. doi: 10.1200/JCO.2002.10.058.
6.	Rico 2004	Inne	Publikacja w języku hiszpańskim	Survival of breast cancer patients treated with inhibitors of the aromatasa vs tamoxifen	Rico GC; Xolalpa DM; Rodriguez MAB; Victoria LA; Zarate A; Valencia MH	Ginecologia y obstetricia de mexico. 2004;72:493-499
7.	Thurlimann 2004	Populacja	Analiza podgrupy pacjentek z badania TARGET leczonych w II linii HTH	Anastrozole ('Arimidex') versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95--a sub-study of he TARGET (Tamoxifen or 'Arimidex' Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial	Thurlimann, Beat; Hess, Dagmar; Koberle, Dieter; Senn, Isabella; Ballabeni, Pierluigi; Pagani, Olivia; Perey, Lucien; Aebi, Stefan; Rochlitz, Christoph; Goldhirsch, Aron	Breast Cancer Res Treat. 2004 Jun;85(3):247-54. doi: 10.1023/B:BREA.0000025420.78346.f9.
8.	Vergote 2000	Punkty końcowe	Brak innych/nowszych wyników niż dostępne w publikacji głównej	Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women	Vergote, I; Bonnetterre, J; Thurlimann, B; Robertson, J; Krzakowski, M; Mauriac, L; Koralewski, L; Webster, A; Steinberg, M; von Euler, M	Eur J Cancer. 2000 Sep;36 Suppl 4:S84-5
9.	Winqvist 2002	Inne	List edytorski dotyczący badań TARGET oraz NORTH AMERICAN nie zawierający wyników innych/nowszych niż dostępne w publikacji głównej	Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer: methodologic issues	Winqvist, Eric; Bramwell, Vivien; Vandenberg, Theodore	J Clin Oncol. 2002 Sep 1;20(17):3748-9; author reply 3749-50. doi: 10.1200/JCO 2002.99.430

A.3.3. Przeszukanie dla PALB + IA i PALB + FLV

Tabela 141.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (PALB + IA, PALB + FLV)

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
1.	Cristofanilli 2016	Populacja	Analiza w podgrupach do badania PALOMA-3 dotycząca wcześniejszej CTH i HTH	PALOMA3: Phase 3 trial of fulvestrant with or without palbociclib in pre- and postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy confirmed efficacy and safety	Cristofanilli M.; Bondarenko I.; Ro J.; Im S.-A.; Masuda N.; Colleoni M.; DeMichele A.M.; Loi S.; Verma S.; Iwata H.; Huang Bartlett C.; Zhang K.; Puyana Theall K.; Turner N.C.; Slamon D.J.	Cancer Research. 2016;76:
2.	Cristofanilli 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyn ków niż ujęte w publikacji głównej do badania PALOMA-3	Overall survival (OS) with palbociclib plus fulvestrant in women with hormone receptor-positive (HR1), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2) advanced breast cancer (ABC): analyses from PALOMA-3	Cristofanilli M.; Slamon DJ; Ro J; Bondarenko I; Im S-A; Masuda N; Colleoni M; DeMichele A; Loi S; Verma S; et al.	Annals of oncology. 2018;29:viii708- http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy424 009
3.	Dieras 2019	Punkty końcowe	Analiza do badania PALOMA-2 dotycząca wyłącznie hematologicznych zdarzeń niepożądanych	Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2 ⁺ Advanced Breast Cancer: hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial	Dieras V; Harbeck N; Joy AA; Gelmon K; Ettl J; Verma S; Lu DR; Gauthier E; Schnell P; Mori A; et al.	Oncologist. 2019; http://dx.doi.org/10.1634/toncologist.2019-0019
4.	Finn 2012	Inne	Wyniki badania PALOMA-1 dotyczące części pacjentek (przed zakończeniem randomizacji) dla bardzo krótkiego okresu obserwacji (mediana: 23-47 tyg.) opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2-advanced breast cancer (BC)	Finn RS; Crown JP; Boer K; Lang I; Parikh RJ; Breazna A; Ho SN; Kim ST; Randolph S; Slamon DJ	Annals of oncology. 2012;23:ii43. http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds045
5.	Finn 2013	Inne	Wyniki badania PALOMA-1 dotyczące części pacjentek (przed zakończeniem randomizacji) opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	Phase II study of palbociclib (PD-0332991) + letrozole vs letrozole alone in first-line ER + /HER2-advanced breast cancer	Finn RS; Crown JP; Lang I; Boer K; Bondarenko IM; Ro J; Huang X; Kim ST; Randolph S; Slamon DJ	Annals of oncology. 2013;24:ix33. http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt459.9
6.	Finn 2014	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyn ków niż ujęte w publikacji głównej do badania PALOMA-1	Final results of a randomized Phase II study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK)-4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2-advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18)	Finn R.S.; Crown J.P.; Lang I.; Boer K.; Bondarenko I.M.; Kulyk S.O.; Ettl J.; Patel R.; Pinter T.; Schmidt M.; Shparyk Y.V.; Thummala A.R.; Voytko N.L.; Huang X.; Kim S.T.; Randolph S.S.; Slamon D.J.	Cancer Research. 2014;74:

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
7.	Finn 2015	Populacja	Analiza w podgrupach do badania PALOMA-1 dotycząca wcześniejszego leczenia systemowego	Clinical efficacy and safety profile of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) as first-line treatment in patients (pts) with ER+ and HER2-advanced breast cancer (ABC) who have not received any systemic treatment (ST): a subgroup analysis of PALOMA-1/TRIO-18	Finn RS; Crown J; Ettl J; Pinter T; Thummala A; Shparyk YV; Patel R; Randolph S; Kim S; Huang X; et al.	Journal of clinical oncology. 2015;33:
8.	Finn 2016	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyn ków niż ujęte w publ kacji głównej do badania PALOMA-2	Paloma-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2-advanced breast cancer (ABC)	Finn RS; Martin M; Rugo HS; Jones SE; Im S-A; Gelmon KA; Harbeck N; Lipatov ON; Walshe JM; Moulder SL; et al.	Journal of clinical oncology. 2016;34.
9.	Finn 2016	Populacja	Analiza w podgrupach do badania PALOMA-1	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.	Finn, Richard S; Crown, John P; Ettl, Johannes; Schmidt, Marcus; Bondarenko, Igor M; Lang, Istvan; Pinter, Tamas; Boer, Katalin; Patel, Ravindranath; Randolph, Sophia; Kim, Sindy T; Huang, Xin; Schnell, Patrick; Nadanaciva, Sashi; Bartlett, Cynthia Huang; Slamon, Dennis J	Breast Cancer Res. 2016 Jun 28;18(1):67. doi: 10.1186/s13058-016-0721-5
10.	Finn 2017	Populacja	Analiza w podgrupach do badania PALOMA-2 dotycząca wcześniejszej CTH i HTH oraz przerzutów	Palbociclib (PAL) + letrozole (L) as first-line (1L) therapy (tx) in estrogen receptor-positive (ER+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): efficacy and safety across patient (pt) subgroups	Finn RS; Dieras V; Rugo HS; Joy AA; Moulder SL; Walshe JM; Mukai H; Shparyk YV; Park IH; Mori A; et al.	Journal of clinical oncology. 2017;35:
11.	Finn 2017	Populacja	Analiza w podgrupach do badania PALOMA-2 dotycząca wcześniejszej CTH i HTH	Impact of prior treatment on palbociclib plus letrozole (P1L) efficacy and safety in patients (pts) with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (ER1/HER2-) first-line advanced breast cancer (ABC): a PALOMA-2 subgroup analysis	Finn RS; Gelmon KA; Ettl J; Asselah J; Castrellon A; Ruiz Simon A; Joy AA; Lu D; Gauthier ER; Mori A; et al.	Annals of oncology. 2017;28:v79-v80
12.	Harbeck 2015	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyn ków niż ujęte w publ kacji głównej do badania PALOMA-3	A double blind phase 3 trial of fulvestrant with placebo or palbociclib in pre-and post-menopausal women with hormone receptor-positive (HR+ve), HER2-negative (HER2-ve) metastatic breast cancer (MBC) that progressed on prior endocrine therapy (PALOMA 3): detailed analysis of patient-reported outcomes	Harbeck N; Cristofanilli M; Ro J; Andre F; Loi S; Verma S; Iwata H; Loibl S; Huang Bartlett C; Zhang K; et al.	European journal of cancer.. 2015;51:S270-S271

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
13.	Im 2019	Populacja	Analiza do badania PALOMA-2 dotycząca wyłącznie pacjentek z populacji azjatyckiej	Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study.	Im, Seock-Ah; Mukai, Hirofumi; Park, In Hae; Masuda, Norikazu; Shimizu, Chikako; Kim, Sung-Bae; Im, Young-Hyuck; Ohtani, Shoichiro; Huang Bartlett, Cynthia; Lu, Dongrui R; Iyer, Shrividya; Mori, Yuko; Mori, Ave; Gauthier, Eric; Finn, Richard S; Toi, Masakazu	J Glob Oncol. 2019 May;5:1-19. doi: 10.1200/JGO.18.00173
14.	Loibl 2016	Populacja	Analiza do badania PALOMA-3 dotycząca wyłącznie pacjentek przed menopauzą	Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/peri-menopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy-results from Paloma-3	Loibl S; Turner NC; Ro J; Cristofanilli M; Iwata H; Im S-A; Masuda N; Loi S; Andre F; Harbeck N; et al.	Journal of clinical oncology. 2016;34:
15.	Loibl 2017	Populacja	Analiza do badania PALOMA-3 dotycząca wyłącznie pacjentek przed menopauzą	Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results.	Loibl, Sibylle; Turner, Nicholas C; Ro, Jungsil; Cristofanilli, Massimo; Iwata, Hiroji; Im, Seock-Ah; Masuda, Norikazu; Loi, Sherene; Andre, Fabrice; Harbeck, Nadia; Verma, Sunil; Folkler, Elizabeth; Puyana Theall, Kathy; Hoffman, Justin; Zhang, Ke; Bartlett, Cynthia Huang; Dowsett, Mitchell	Oncologist. 2017 Sep;22(9):1028-1038. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0072. Epub 2017 Jun 26
16.	Rugo 2018	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania PALOMA-2	Palbociclib (PAL) + letrozole (LET) as first-line therapy in estrogen receptor-positive (ER+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): efficacy and safety updates with longer follow-up across patient subgroups	Rugo HS; Finn RS; Dieras V; Ettl J; Lipatov O; Joy A; Harbeck N; Castellon A; Lu DR; Mori A; et al.	Cancer research. 2018;78: http://dx.doi.org/10.1158/15387445.SABCS17-P5-21-03
17.	Slamon 2015	Punkty końcowe	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania PALOMA-1 nie będące przedmiotem zainteresowania (ADR)	Long-term safety profile of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) as first-line treatment for postmenopausal patients with ER+ and HER2-advanced breast cancer (ABC) (PALOMA-1/TRIO-18)	Slamon DJ; Crown J; Lang I; Kulyk SO; Schmidt M; Patel R; Thummala A; Voytko NL; Randolph S; Kim S; et al.	Journal of clinical oncology. 2015;33:
18.	Tremblay 2018	Metodyka	Skorygowane porównanie pośrednie RBC vs PALB w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2-, do którego włączono badania MONALEESA-2, PALOMA-2, PALOMA-1	Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib in HR+, HER2-advanced breast cancer.	Tremblay, Gabriel; Chandiwana, David; Dolph, Mike; Hearnden, Jaclyn; Forsythe, Anna; Monaco, Mauricio	Cancer Manag Res. 2018 May 22;10:1319-1327. doi: 10.2147/CMAR.S163478. eCollection 2018

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Referencja
19.	Verma 2016	Punkty końcowe	Brak nowych/innych wyników niż ujęte w publikacji głównej do badania PALOMA-3	Updated safety from a double-blind phase 3 trial (PALOMA-3) of fulvestrant with placebo or with palbociclib in pre- and postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy	Verma S.; DeMichele A.M.; Loi S.; Ro J.; Colleoni M.; Iwata H.; Harbeck N.; Stearns V.; Cristofanilli M.; Huang Bartlett C.; Schnell P.; Zhang K.; Thiele A.; Turner N.C.; Rugo H.S.	Cancer Research. 2016;76

Aneks B. Formularz do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 142.
Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. *Risk of Bias*, RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

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

Tabela 143.
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

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

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU

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

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.

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

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.

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

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.

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

ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

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

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.

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

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.

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

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.

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

NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.

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

Kryteria oceny ryzyka błędów w skali RoB

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.

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

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów utraty.

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

RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.

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

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.

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

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów raportowania.

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

INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

Kryteria określające niskie ryzyko błędów.

Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.

Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący na istnienie błędów, np.:

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

Kryteria oceny ryzyka błędów w skali RoB

Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:

**Kryteria określające nieznanie
ryzyko błędów.**

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

Aneks C. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

C.1. Przeszukanie dla RBC + IA i RBC + FLV

C.1.1. Charakterystyka badania MONALEESA-3

MONALEESA-3

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RBC w skojarzeniu z FLV w porównaniu z FLV (stosowanym w skojarzeniu z PLC) u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory dwie analizy pośrednie.

Pierwsza analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 20,4 mies. (*cut-off*: 3 listopada 2017 roku).

Drużga analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 39,4 mies. (*cut-off*: 3 czerwca 2019 roku).*

Kryteria włączenia

1) Kobiety w okresie pomenopauzalnym oraz mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+ i/lub progesteronowego PR+, potwierdzoną przez lokalne laboratorium w oparciu o wyn k ostatniej biopsji) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, w oparciu o wyn k ostatniej biopsji); 3) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej, głównie litycznej zmiany w kościach; 4) Prawidłowy stan szp ku kostnego i narządów wewnętrznych; 5) Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; 6) Zgoda na udział w badaniu;

Dodatkowe kryteria włączenia do I linii leczenia: 1) nowozdiagnozowany (de novo) zaawansowany miejscowo lub przerzutowy rak piersi; 2) nawrót >12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH przy braku leczenia z powodu zaawansowanej miejscowo lub przerzutowo choroby;

Dodatkowe kryteria włączenia do II linii leczenia: 1) nawrót ≤ 12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH przy braku leczenia z powodu zaawansowanej miejscowo lub przerzutowo choroby (wczesny nawrót); 2) nawrót >12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH z kolejną progresją po 1 linii HTH (antagonistami estrogenu lub IA) z powodu zaawansowanej choroby; 3) zaawansowany miejscowo lub przerzutowo rak piersi w momencie diagnozy, którego progresja wystąpiła po 1 linii HTH z powodu zaawansowanej choroby przy braku wcześniejszej terapii (neo)adjuwantowej z powodu wczesnej choroby;

Kryteria wykluczenia

1) Wcześniejsze stosowanie CTH z powodu zaawansowanej choroby (z wyjątkiem (neo)adjuwantowej CTH), FLV lub inhibitorów CDK4/6; 2) Zapalny rak piersi; 3) Objawowe choroby narządów wewnętrznych lub jakakolwiek obciążenie chorobami, które wyklucza pacjentkę z HTH w opinii badacza; 4) Istotna klinicznie arytmia serca i/lub niekontrolowana choroba serca (w tym odstęp QT skorygowany o tętno według wzoru Fridericia $[QTcF] > 450$ msek.); 5) Przerzuty do OUN (z wyjątkiem pacjentek będących ≥ 4 tyg. przed ukończeniem wcześniejszej terapii, posiadających stabilne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji i nie przyjmujący steroidów i/lub indukujących-enzymy leków przeciwpadaczkowych);

POPULACJA	RBC + FLV	PLC + FLV
Liczebność grup	484	242
Wiek pacjentek w latach: mediana (zakres)	63 (31–89)	63 (34–86)
Płeć (% mężczyzn)	0%	0%
Rasa biała (%)	84%	88%
II	<1%	0%

MONALEESA-3				
Stan zaawansowania choroby (%)		III	1%	1%
		IV	99%	99%
		Nieznany	0%	<1%
Stan sprawności wg ECOG (%)		0	64%	65%
		1	36%	34%
		Nieznany	<1%	<1%
Status receptorów hormonalnych (%)		ER+	99%	~100%
		PR+	73%	69%
Czas wolny od choroby (%)		De novo ^a	20%	17%
		Non-de novo	80%	82%
		≤12 mies.	5%	4%
		>12 mies.	75%	79%
		Nieznany	0%	<1%
Wcześniejsza HTH (%) ^b		Brak lub nawrót >12 mies po (neo)adjuwantowej HTH ^c	49%	53%
		1 linia leczenia ^d	49%	45%
	Progresja po (neo)adjuwantowej HTH	≤12 mies.	29%**	30%**
		>12 mies.	20%**	23%**
Rodzaj wcześniejszej HTH (%)		(Neo)adjuwantowa	60%	59%
		Z powodu zaawansowanej choroby	23%	17%
Rodzaj wcześniejszej CTH (%)		Adjuwantowa	43%	42%
		Neoadjuwantowa	13%	12%
		Z powodu zaawansowanej choroby	<1%**	0%**
Liczba miejsc przerzutów (%)		0	<1%	0%
		1	31%	30%
		2	32%	31%
		3	24%	20%
		4	8%	14%
		≥5	5%	4%
		Nieznane	0%	<1%
Umiejscowienie przerzutów (%)	Kości	Wyłącznie	76%	74%
		Jako jedno z wielu miejsc	21%	21%

MONALEESA-3		
	Ogółem	61% 60%
	Płuca	30% 30%
Narządy wewnętrzne	Wątroba	28% 26%
	Płuca lub wątroba	50% 50%
	OUN	1% 1%
	Inne^e	21% 21%
	Węzły chłonne	41% 48%
	Tkanki miękkie	5% 6%
	Skóra	4% 3%
	Piersi	1% <1%
	Brak	<1% 0%
	Nieznane	0% <1%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	RBC + FLV	PLC + FLV
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • RBC: doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalna redukcja dawki (w tym przerwanie oraz maksymalnie 2-krotna redukcja), która związana była z występowaniem AE; • FLV: domięśniowo w dawce 500 mg w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni z dodatkową dawką w 15 dniu 1. cyklu; redukcja dawki nie była dopuszczalna 	<ul style="list-style-type: none"> • PLC: doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); • FLV: domięśniowo w dawce 500 mg w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni z dodatkową dawką w 15 dniu 1. cyklu; redukcja dawki nie była dopuszczalna
Okres leczenia	Mediana ekspozycji (zakres): 15,8 mies. (0,9–27,4)	Mediana ekspozycji (zakres): 12,0 mies. (0,9–25,9)
	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu pacjentki lub przerwania terapii RBC z innych powodów	
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies. (<i>cut-off</i> : 3 listopada 2017 roku) Ocena bezpieczeństwa była prowadzona przez przynajmniej 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leczenia	
Kointerwencje	Brak	
Cross-over pacjentek	Cross-over pomiędzy grupami nie był dozwolony	
Uwagi	Po zakończeniu badania pacjentki, które wciąż będą doświadczać korzyści klinicznej z leczenia w opinii badacza będą miały możliwość dalszego otrzymywania leczenia w ramach oddzielnego protokołu	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	

MONALEESA-3

I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	
Randomizacja	TAK, randomizacja 2:1 ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do wątroby lub do płuc (obecne vs brak) oraz wcześniejszą HTH (brak terapii z powodu zaawansowanej choroby vs otrzymanie ≤1 linii HTH z powodu zaawansowanej choroby)	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Zaślepienie	TAK (pacjentka, personel medyczny, badacz, osoba oceniająca wyniki)	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjentki zrandomizowane, które otrzymały co najmniej 1 dawkę schematu leczenia (<i>study treatment</i>) oraz u których dokonano co najmniej 1 pomiaru oceny bezpieczeństwa)	
Utrata z badania n (%)	Utrata z badania: RBC + FLV: 1/484 (<1%) PLC + FLV: 1/241 (<1%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niejasne
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niejasne
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Niskie
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niskie
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niejasne
	ryzyko innych błędów	Niskie
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentek z CR lub PR), • korzyść kliniczna (CBR ang. <i>clinical benefit rate</i>, odsetek pacjentek z najlepszą odpowiedzią na leczenie trwającą ≥24 tyg.), • toksyczność terapii, • jakość życia 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) – ocena badacza oraz ocena zaślepionej niezależnej komisji (ocena 40% losowo wybranych pacjentek) • odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST 1.1. • zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.03. • jakość życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, BPI-SF 	

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*)

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019. ** Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

a) Dotyczy pacjentek, u których nie wystąpił pierwszy nawrót/progresja lub pierwszy nawrót/progresja wystąpił w ciągu 90 dni od diagnozy przy braku wcześniejszego leczenia.

b) Nie uwzględniono 14 pacjentek z powodu brakujących danych lub niespełnienia kryteriów.

c) Pacjentki otrzymujące leczenie w badaniu w ramach I linii leczenia: nowozdiagnozowany (*de novo*) zaawansowany miejscowo lub przerzutowy rak piersi lub nawrót >12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH przy braku leczenia z powodu zaawansowanej miejscowo lub przerzutowo choroby.

d) Pacjentki otrzymujące leczenie w badaniu w ramach II linii leczenia: nawrót ≤12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH przy braku leczenia z powodu zaawansowanej miejscowo lub przerzutowo choroby (wczesny nawrót) lub nawrót >12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH z kolejną progresją po 1 linii HTH (antagonistami estrogenu lub IA) z powodu zaawansowanej choroby lub zaawansowany miejscowo lub przerzutowo rak piersi w momencie diagnozy, którego progresja wystąpiła po 1 linii HTH z powodu zaawansowanej choroby przy braku wcześniejszej terapii (neo)adjuwantowej z powodu wczesnej choroby.

e) Inne niż kanki miękkie, piersi, kości, płuca, wątroba, OUN, skóra i węzły chłonne.

C.1.2. Charakterystyka badania MONALEESA-7

MONALEESA-7

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RBC w skojarzeniu z IA/TMX^a w porównaniu z IA/TMX (stosowanymi w skojarzeniu z PLC) u pacjentek w okresie pre- lub perimenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory dwie analizy pośrednie.

Pierwsza analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 19,2 mies. (IQR 16,2–23,2; *cut-off*: 20 sierpnia 2017 roku).

Druga analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 34,6 mies. (minimum 28 mies.; *cut-off*: 30 listopada 2018 roku)*.

Kryteria włączenia

1) Kobiety w okresie pre- lub perimenopauzalnym w wieku ≥ 18 i < 60 lat; 2) Potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+ i/lub progesteronowego PR+, w oparciu o wynik ostatniej biopsji, analiza przeprowadzona przez lokalne laboratorium) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, w oparciu o wyn k ostatniej biopsji, status potwierdzony hybrydyzacją in situ lub wyn k 0, 1+ lub 2+ w badaniu IHC, przeprowadzonym przez lokalne laboratorium); 3) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej, głównie litycznej zmiany w kościach; 4) Prawidłowy stan szp ku kostnego i narządów wewnętrznych; 5) Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; 6) Zgoda na udział w badaniu;

Kryteria wykluczenia

1) Wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6; 2) Wcześniejsza HTH^p z powodu zaawansowanej choroby (z wyjątkiem przyjmowania TMX/IA±GOS ≤ 14 dni lub GOS ≤ 28 dni przed randomizacją); 3) Kobiety w okresie postmenopauzalnym; 4) Inny nowotwór złośliwy obecnie lub w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem prawidłowo leczonego podstawnkomórkowego, płaskonabłonkowego lub nieczerniakowego raka skóry oraz raka szyjki macicy po resekcji); 5) Zapalny rak piersi; 6) Objawowe choroby narządów wewnętrznych; 7) Niekontrolowane choroby serca lub dysfunkcje (w tym odstęp QT skorygowany o tętno według wzoru Fridericia [QTcF]>450 msec.); 8) Przerzuty do OUN; 9) Ciąża lub okres karmienia piersią, brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji;

POPULACJA		RBC + HTH		PLC + HTH	
Liczebność grup		335		337	
Przypisana HTH, n (%)		IA	TMX	IA	TMX
		87 (26)	248 (74)	90 (27)	247 (73)
Wiek pacjentek w latach: mediana (zakres)		43 (25–58)		45 (29–58)	
Płeć (% mężczyzn)		0%		0%	
Rasa biała (%)		56%		60%	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	73%		76%	
	1	26%		23%	
	2	0%		<1%	
	Nieznany	1%		1%	
Status zaawansowania choroby (%)	Zaawansowany miejscowo	<1%		<1%	
	Przerzutowy	~100%		~100%	
Status receptorów hormonalnych (%)	ER+	99%		99%	
	PR+	87%		85%	
Czas wolny od choroby (%)	De novo	41%		40%	
	Non-de novo	59%		60%	

MONALEESA-7				
		≤12 mies.	7%	4%
		>12 mies.	53%	56%
		Z powodu zaawansowanej choroby	<1%**	1%**
		Ogółem	38%	42%
Wcześniejsza HTH (%)	(Neo)adjuwantowa	Neoadjuwantowa	1%**	1%**
		Adjuwantowa	38%**	42%**
	Progresja po (neo)adjuwantowej HTH	≤12 mies.	30%	31%
		>12 mies.	7%	10%
		Nieznana	1%	<1%
	Brak	62%	58%	
		Z powodu zaawansowanej choroby	14%	14%
		Ogółem	41%	41%
Wcześniejsza CTH (%)	(Neo)adjuwantowa	Neoadjuwantowa	18%**	18%**
		Adjuwantowa	33%**	33%**
		Brak	45%	45%
Wcześniejsze leczenie chirurgiczne (%)		Tak	60%	58%
		Nie	40%	42%
Wcześniejsza radioterapia (%)		Tak	48%	54%
		Nie	52%	46%
Liczba miejsc przerzutów (%)		0	<1%	0%
		1	33%	35%
		2	32%	29%
		≥3	35%	36%
Umiejscowienie przerzutów (%)	Kości	Wyłącznie	24%	23%
		Jako jedno z wielu miejsc	75%	73%
		Narządy wewnętrzne	58%	56%
		Płuca lub wątroba	51%*	51%*
		Węzły chłonne	42%	47%
		Tkanki miękkie	7%	6%
		Skóra	2%	2%

MONALEESA-7		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	RBC + HTH	PLC + HTH
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • RBC: doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalna redukcja dawki (w tym przerwanie oraz maksymalnie 2-krotna redukcja), która związana była z występowaniem AE; • TMX^c: doustnie w dawce 20 mg na dzień stosowany codziennie; redukcja dawki nie była dopuszczalna; • IA^c: LTR doustnie w dawce 2,5 mg na dzień lub ANS doustnie w dawce 1 mg na dzień stosowany codziennie, redukcja dawki nie była dopuszczalna; • GOS: podskórnym 3,6 mg na dzień w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni; redukcja dawki nie była dopuszczalna^d 	<ul style="list-style-type: none"> • PLC: doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); • TMX^c: doustnie w dawce 20 mg na dzień stosowany codziennie; redukcja dawki nie była dopuszczalna; • IA^c: LTR doustnie w dawce 2,5 mg na dzień lub ANS doustnie w dawce 1 mg na dzień stosowany codziennie, redukcja dawki nie była dopuszczalna; • GOS: podskórnym 3,6 mg na dzień w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni; redukcja dawki nie była dopuszczalna^d
Okres leczenia	<p>Pierwsza analiza pośrednia: mediana ekspozycji (IQR): 15,2 mies. (9,0–19,8)</p> <p>Drua analiza pośrednia: mediana ekspozycji: około 2 lata</p>	<p>Pierwsza analiza pośrednia: mediana ekspozycji (IQR): 12,0 mies. (4,6–17,4)</p> <p>Drua analiza pośrednia: mediana ekspozycji: około 1 rok</p>
Okres obserwacji	<p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu pacjentki lub przerwania terapii z innych powodów</p>	
Okres obserwacji	<p>Pierwsza analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 19,2 mies. (IQR 16,2–23,2; cut-off: 20 sierpnia 2017 roku).</p> <p>Drua analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 34,6 mies. (minimum 28 mies.)</p> <p>Ocena bezpieczeństwa była prowadzona przez przynajmniej 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leczenia</p>	
Kointerwencje	<p>Dozwolone było przyjmowanie innych produktów leczniczych w celu złagodzenia zdarzeń niepożądanych, objawów nowotworu, chorób współistniejących oraz środków wspomagających, takich jak środki przeciwbólowe, przeciwwymiotne czy przeciwbiegunkowe.</p> <p>Nie dozwolone było przyjmowanie suplementów diety, ziół lub multiwitamin, inhbitorów, induktorów lub substratów CYP3A4/5, środków o znanym ryzyku wydłużenia odstępu QT, warfaryny lub pochodnych kumaryny, innych terapii przeciwnowotworowych lub będących w fazie badań klinicznych</p>	
Cross-over pacjentek	Cross-over pomiędzy grupami nie był dozwolony ^e	
Uwagi	brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	
Randomizacja	TAK, randomizacja blokowa 1:1 ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do wątroby lub do płuc (obecne vs brak), wcześniejszą CTH z powodu zaawansowanej choroby (tak vs nie) oraz rodzaj przypisanej HTH (TMX vs IA); listy randomizacyjne generowane przy pomocy systemu IRT (ang. <i>Interactive Response Technology</i>)	

MONALEESA-7		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	TAK (pacjentka, personel medyczny, badacz, osoba oceniająca wyniki, sponsor)	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjentki zrandomizowane, które otrzymały co najmniej 1 dawkę schematu leczenia (<i>study treatment</i>) ^f)	
Utrata z badania n (%)	Utrata z badania: RBC + HTH: 0/484 (0%) PLC + HTH: 0/241 (0%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie
	ryzyko błędu selekcji (ujawnienie alokacji)	Niskie
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Niskie
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niskie
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie
	ryzyko innych błędów	Niskie
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentek z CR lub PR), • korzyść kliniczna (CBR ang. <i>clinical benefit rate</i>, odsetek pacjentek z najlepszą odpowiedzią na leczenie trwającą ≥24 tyg.), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, od momentu randomizacji do momentu osiągnięcia CR lub PR) oraz długość trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, od momentu osiągnięcia CR lub PR do momentu progresji choroby lub zgonu związanego z chorobą), • toksyczność terapii, • jakość życia 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) – ocena badacza oraz ocena zaślepionej niezależnej komisji (ocena 40% losowo wybranych pacjentek) • odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST 1.1. • zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.03. • jakość życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0), EORTC QLQ-BR23 (wersja 1.0), EQ-5D (EQ-5D-5L, wersja 4.0) oraz WPAI-GH (wersja 2.0) 	

CR – cakowita odpowiedź (ang. *complete response*); IHC – immunohistochemiczne; IQR –rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*)

* Dane pochodzą z publikacji Im 2019. ** Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

a) Interwencję ocenianą w niniejszej analizie, w populacji pacjentek przed menopauzą stanowiło wyłącznie skojarzenie RBC + IA, które otrzymywało większość pacjentek w badaniu MONALEESA-7 (74%).

b) Pacjenki, które wcześniej otrzymały ≤1 linii leczenia (CTH) lub stosowały terapię (neo)adjuwantową były włączane do badania.

c) Decyzja o wyborze stosowanej HTH zależała od wcześniejszej (neo)adjuwantowej terapii oraz preferencji badacza lub pacjentki.

d) Pacjenki zaprzestające terapii GOS mogły pozostać w badaniu.

e) Dozwolony był natomiast cross-over pomiędzy IA oraz TMX lub pomiędzy poszczególnymi IA (LTR oraz ANS).

f) Wszystkie pacjentki otrzymały przynajmniej jedną składową przypisanego schematu leczenia. Ocenę bezpieczeństwa u pacjentek, które zaprzestały terapii prowadzono przynajmniej przez 30 dni (z wyjątkiem zgonu, utraty z badania lub wycofania zgody pacjentki).

Cecha	Brak wcześniejszej CTH		Wcześniejsza CTH		
	RBC + HTH	PLC + HTH	RBC + HTH	PLC + HTH	
Liczebność grup	288	290	47	47	
Wiek pacjentek w latach: mediana (zakres)	43 (26–58)	45 (29–58)	44 (25–55)	42 (30–52)	
Płeć (% mężczyzn)	0%	0%	0%	0%	
Rasa biała (%)^a	55%	62%	60%	47%	
Stan sprawności wg ECOG (%)^b	0	73%	77%	74%	
	1	26%	22%	26%	
Czas wolny od choroby (%)	De novo	41%	40%	38%	
	Non-de novo	59%	60%	62%	
	≤12 mies.	5%	2%	17%	
	>12 mies.	54%	58%	45%	
Liczba miejsc przerzutów (%)	1	33%	34%	36%	
	2	31%	29%	34%	
	≥3	36%	37%	28%	
Kości	Kości wyłącznie	24%	23%	26%	
	Jako jedno z wielu miejsc	75%	74%	77%	
Umiejscowienie przerzutów (%)	Ogółem	Ogółem	56%	54%	70%
		Płuca	32%	26%	28%
	Narządy wewnętrzne	Wątroba	30%	32%	43%
		Płuca lub wątroba	50%	49%	64%
		Inne^c	16%	12%	15%
		Węzły chłonne	44%	50%	32%
	Tkanki miękkie	8%	6%	2%	
	Skóra	2%	2%	2%	

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Hurvitz 2018b. Dotyczy CTH z powodu zaawansowanej choroby.

a) Kaukaska.

b) W podgrupie pacjentek, które uprzednio nie otrzymały CTH, 1 pacjentka w ramieniu PLC + HTH miała stan sprawności 2. W tej samej podgrupie nieznane były dane dla 3 pacjentek w każdym ramieniu.

c) Inne niż tkanki miękkie, piersi, kości, płuca, wątroba, skóra i węzły chłonne.

C.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z TMX

C.2.1. Charakterystyka badania PO25

PO25

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie pozorowane (*double-dummy*) badanie III fazy w układzie grup równoległych

Badanie kliniczne porównujące LTR z TMX u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi

Badanie było pierwotnie zaprojektowane jako trójramienne, składające się z ramienia LTR, TMX oraz z ramienia gdzie skojarzono oba leki (LTR + TMX). Analiza farmakokinetyczna wykazała, że dodanie TMX do LTR prowadzi do obniżenia poziomu LTR we krwi, średnio o 38%, stąd randomizacja do tego ramienia została przerwana. Wstępnie do ramienia LTR + TMX zrandomizowano 23 pacjentek.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory dwie analizy.

Mediana okresu obserwacji: około 18 mies. (pierwotna analiza, *cut-off*: marzec 2000 roku)

Mediana okresu obserwacji: 32 mies. (aktualizacja wyników, *cut-off*: wrzesień 2001 roku)

Kryteria włączenia

1) Kobiety w okresie pomenopauzalnym; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany (stadium III wg kryterium American Joint Committee on Cancer) niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radiologicznego, lub przerzutowy; 3) Choroba mierzalna, z wyjątkiem przypadków choroby blastycznej kości (zmiany niemierzalne), zmiany w kościach określane jako możliwe do zmierzania, jeżeli mają co najmniej 50% zmian litycznych (zmiany poniżej 50% były poddawane tylko ocenie progresji choroby, bez oceny odpowiedzi na leczenie); 4) Obecność receptorów ER+ i/lub PR+ (do badania włączano także pacjentek o nieznanym statusie ER i PR w przypadku, gdy nie jest znane żadne badanie, które wykazało pozytywny lub negatywny wynik dotyczący statusu ER i PR); 5) Dozwolone stosowanie uprzednio jednego schematu CTH, pod warunkiem wystąpienia progresji choroby w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 6) Stan sprawności co najmniej 50 wg skali Karnofsky'ego (0–2 wg skali WHO); 7) Dozwolone leczenie przerzutów do kości bisfosfonianami w czasie randomizacji lub na początku cross-over, gdy udokumentowano progresję choroby w kościach; 8) Zgoda na udział w badaniu

Kryteria wykluczenia

1) Przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym; 2) Obustronne, rozproszone zapalenie naczyń chłonnych w płucach zajmujące ponad 50% powierzchni płuc; 3) Przerzuty zajmujące ponad 1/3 wątroby (ocenione za pomocą tomografii komputerowej i/lub sonogramu); 4) Zapalny rak piersi; 5) Współistniejący lub występujący w przeszłości inny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem przeciwnego raka piersi, raka in situ szyjki macicy leczonego biopsją stożkową lub odpowiednio leczonego raka podstawnego lub płaskonabłonkowego skóry) lub niekontrolowane stany chorobowe, takie jak choroba serca lub cukrzyca; 6) Nawrót choroby lub oporność podczas adjuwantowej terapii antyestrogenowej lub w ciągu 12 mies. od zakończenia takiego leczenia; 7) Leczenie adjuwantowe za pomocą innych leków niż antyestrogeny 8) Wcześniejsze, systemowe leczenie endokrynne zaawansowanej choroby; 9) Stosowanie systemowych leków będących w fazie badań klinicznych w ciągu minionych 30 dni; 10) Stosowanie miejscowych, leków będących w fazie badań klinicznych w ciągu minionych 7 dni; 11) Jednoczesne leczenie przeciwnowotworowe, przedłużone ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami (z wyjątkiem miejscowych zastosowań, aerozoli wziewnych, kropli do oczu lub miejscowych zastrzyków); 12) Przewlekła jednoczesna terapia bisfosfonianowa hiperkalcemii i leczenie bisfosfonianami w zapobieganiu przerzutom do kości; 13) Radioterapia lub zabieg chirurgiczny na pojedynczej zmianie nowotworowej (dopuszczalna radioterapia lub operacja w ograniczonym obszarze innym niż jedno miejsce choroby; napromieniowane lub wyciszone zmiany były następnie traktowane jako niemożliwe do oceny i monitorowane tylko do oceny progresji choroby)

POPULACJA	LTR	TMX
Liczebność grup	453 ^a	454 ^a
Wiek pacjentek w latach: mediana (zakres)	65 (31–96)	64 (31–93)
Płeć (% mężczyzn)	0%	0%
Rasa biała (%)	bd	bd
HER2-	69% ^b	72% ^b
Stan zaawansowania choroby (%)	III	bd
	IV ^a	32%

PO25			
	Choroba przerzutowa, nawrotowa	68%	68%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	bd	bd
	1	bd	bd
	2	bd	bd
Stan sprawności wg skali Karnofsky'ego	90–100	56%	58%
	70–80	38%	33%
	50–60	7%	9%
	Nie raportowano	0%	<1%
Status receptorów hormonalnych (%)	ER+ i/lub PR+	65% ^c	67% ^c
	ER i PR nieznany	34%	33%
	ER nieznany i PR-	<1%	0%
Moment diagnozy choroby	Nowozdiagnozowana	bd	bd
	Trwająca choroba	bd	bd
Czas trwania choroby (%)	≤12 mies.	bd	bd
	>12 mies. do ≤24 mies.	bd	bd
	>24 mies.	bd	bd
	Nieznany	bd	bd
Wcześniejsze leczenie (%)	Adjuwantowa lub neoadjuwantowa CTH	21% ^d	23% ^d
	Adjuwantowa lub neoadjuwantowa HTH	19% ^d	18% ^d
	CTH systemowa	9%	11%
Rodzaj zastosowanej adjuwantowej lub neoadjuwantowej terapii hormonalnej	ANS	bd	bd
	EXE	bd	bd
	Goserelina	bd	bd
	LTR	bd	bd
	TMX	bd	bd
	Inna	bd	bd
Liczba miejsc przerzutów	0	bd	bd
	1	bd	bd
	2	bd	bd
	≥3	bd	bd

PO25				
Umiejscowienie przerzutów	Piersi	bd	bd	
	Kości	Wyłącznie	15%	16%
		Jako jedno z wielu miejsc	32%	29%
	Kości i tkanka miękka		17%	13%
	Tkanka miękka		25%	25%
	Narządy wewnętrzne (wątroba, płuca itp.)	Wyłącznie	12%	13%
		Jako jedno z wielu miejsc	43%	46%
	Narządy wewnętrzne i kości		10%	10%
	Narządy wewnętrzne i tkanka miękka		9%	11%
	Narządy wewnętrzne, tkanka miękka i kości		13%	11%
	Węzły chłonne		bd	bd
	Inne		bd	bd
	INTERWENCJA			
Schemat leczenia	LTR + PLC	TMX + PLC		
Dawkowanie	LTR w dawce 2,5 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania leczenia + PLC odpowiadające TMX (tabletki, metoda podwójnego pozorowania, <i>double-dummy</i>)	TMX w dawce 20 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania leczenia + PLC odpowiadające LTR (tabletki, metoda podwójnego pozorowania, <i>double-dummy</i>)		
Okres leczenia	bd Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, innych powodów powodujących zaprzestanie terapii.			
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: około 18 mies. (pierwotna analiza, <i>cut-off</i> : marzec 2000 roku) Mediana okresu obserwacji: 32 mies. (aktualizacja wyników, <i>cut-off</i> : wrzesień 2001 roku)			
Kointerwencje	bd			
Cross-over pacjentek	Możliwy <i>cross-over</i> (z zachowaniem podwójnego zaślepienia) pacjentek do przeciwnego leczenia, o ile po wystąpieniu progresji lub zaprzestania terapii z powodu AE pacjentka nadal kwalifikowała się do hormonoterapii			
Uwagi	brak			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA			
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>			
I° punkt końcowy	Czas do progresji (TTP)			

PO25		
Randomizacja	TAK, randomizacja komputerowa z zastosowaniem list wykorzystujących permutowane bloki o stałym rozmiarze, brak straty kacji	
Ukrycie kodu randomizacji	Alokacja komputerowa	
Zaślepienie	TAK, prawidłowe (ten sam sposób podania leków, zastosowano metodę podwójnego pozorowania (<i>double-dummy</i>))	
Metoda analizy wyników	Sk: mITT ^e (włączono pacjentek z udokumentowanym zaawansowanym rakiem piersi, którzy byli leczeni w ośrodkach przestrzegających zasad Dobrej Praktyki Klinicznej) Bp: mITT (wykluczono pacjentki, które nie otrzymały badanego leku oraz pacjentki z ośrodków nieprzestrzegających zasad Dobrej Praktyki Klinicznej)	
Utrata z badania n (%)	<p>Utrata z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LTR: 5/458 (1%) w tym 2/458 (<1%) z powodu niespełnienia zasad Dobrej Praktyki Klinicznej, 3/458 (<1%) z powodu braku aktywnej, zaawansowanej choroby • TMX: 4/458 (<1%) w tym 2/458 (<1%) z powodu niespełnienia zasad Dobrej Praktyki Klinicznej, 2/458 (<1%) z powodu braku aktywnej, zaawansowanej choroby <p>Zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LTR: ogółem 401/453 (w tym 162/453 (36%) zakończyło I-liniowe leczenie bez przechodzenia cross-over; 239/453 (53%) przeszło do fazy cross-over i rozpoczęło leczenie TMX (przyczyny wejścia do fazy cross-over: u 233/239 (97%) doszło do przerwania wcześniejszego leczenia z powodu progresji choroby, a u 6/239 (3%) z powodu innej przyczyny) • TMX: 427/454 ((w tym 199/454 (44%) zakończyło I-liniowe leczenie bez przechodzenia cross-over; 228/454 (50%) przeszło cross-over i rozpoczęło leczenie LTR (przyczyny wejścia pacjentek do fazy cross-over: u 226/228 (99%) doszło do przerwania wcześniejszego leczenia z powodu progresji choroby, a u 2/228 (1%) z powodu innej przyczyny) 	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Cross-over	Przejście LTR → TMX: 239/453 (53%) Przejście TMX → LTR: 228/454 (50%)	
Ocena w skali Cochrane	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niejasne
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Niskie
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niskie
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie
	ryzyko innych błędów	Niskie
Sponsor badania	Novartis Pharma AG	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do najwcześniejszego momentu progresji choroby), • czas do odpowiedzi na leczenie (TTR, pacjentki z odpowiedzią czas od randomizacji do najwcześniejszego momentu odpowiedzi na leczenie), • czas do niepowodzenia leczenia (TTF, czas od randomizacji do najwcześniejszego momentu progresji choroby, rezygnacji z leczenia z jakiegokolwiek powodu, wycofania zgody na leczenie, utraty w FU lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentek z CR lub PR), korzyść kliniczna (CBR, ang. <i>clinical benefit rate</i>, odsetek pacjentek z najlepszą odpowiedzią na leczenie trwającą ≥24 tyg.), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • toksyczność terapii 	

PO25

Metody oceny stosowane w badaniu

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

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

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

c) Nowotwór w stadium IV lub wcześniejszym.

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

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

C.2.2. Charakterystyka badania Bonneterre 2001

Dla porównania ANS vs TMX odnaleziono 2 badania RCT o podobnej metodyce z prospektywnie zaplanowaną kumulacją danych: North American (Stany Zjednoczone, Kanada) oraz TARGET (Europa, Australia, Nowa Zelandia, Południowa Ameryka, Południowa Afryka). W związku z tym, w analizie klinicznej traktowano je jako jedno badanie (Bonneterre 2001) i zaprezentowano wyniki obu badań skumulowane przez autorów badań.

Bonneterre 2001

Dwa wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene, podwójnie pozorowane (*double-dummy*) badania III fazy w układzie grup równoległych

Badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ANS z TMX u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji: 18,2 mies. (pierwotna analiza, *cut-off*: 10 marca 1999 roku)

Mediana okresu obserwacji: 43,7 mies. (aktualizacja wyników, *cut-off*: bd)***

Kryteria włączenia

1) Kobiety w okresie pomenopauzalnym^a; 2) Potwierdzony histologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy nadający się do leczenia w ramach I linii HTH (dopuszczalna wcześniejsza adjuwantowa CTH lub HTH z powodu raka piersi we wczesnym stadium, pod warunkiem upłynięcia ≥ 12 mies. od ostatniej dawki TMX); 3) Choroba mierzalna lub możliwa do oceny; 4) Obecność receptorów ER+ i/lub PR+ (do badania włączano także pacjentek o nieznanym statusie ER i PR); 5) Stan sprawności 0–2 wg skali WHO*; 6) Zgoda na udział w badaniu

Kryteria wykluczenia

1) Wcześniejsze, systemowe leczenie z powodu zaawansowanego raka piersi; 2) Kobiety, u których status pomenopauzalny utrzymywany jest farmakologicznie*; 3) Obecność zagrażającej życiu choroby z zajęciem narządów wewnętrznych; 4) Występujący w przeszłości inny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem raka podstawnego lub płaskonabłonkowego skóry, raka szyjki macicy, który jest pod kontrolą i poza leczeniem przez >5 lat)*; 5) Przewidywana długość przeżycia <3 mies. od momentu rozpoczęcia leczenia w ocenie badacza; 6) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (wskazujące na nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby lub inne nieprawidłowe wyniki, które mogłyby zaburzyć wyniki badania klinicznego lub narazić pacjentkę na ryzyko); 7) Stosowanie niedozwolonych leków lub innych leków będących w fazie badań klinicznych w ciągu 3 mies. przed randomizacją*; 8) Ciężkie, współistniejące choroby, które mogłyby zaburzyć wyniki badania klinicznego lub narazić pacjentkę na ryzyko; 9) Prawdopodobieństwo wystąpienia braku *compliance**; 10) Pacjentki, określone przez badacza jako będące w grupie ryzyka chorób zakaźnych przenoszonych przez krew lub inne płyty ustrojowe (w tym AIDS) lub drogą płciową lub żółtaczką*; 11) Inne

Bonneterre 2001

systemowe leczenie z powodu raka piersi*; 12) Stosowanie innych leków, które mogą wpływać na poziom hormonów płciowych lub raka piersi (w tym hormonalnej terapii zastępczej) w trakcie trwania badania lub w ciągu 4 tyg. przez randomizacją*

POPULACJA	ANS	TMX	
Liczebność grup	511	510	
Wiek pacjentek w latach: mediana (zakres)	67 (30–91)	67 (40–92)	
Płeć (% mężczyzn)	0%	0%	
Rasa biała (%)	bd	bd	
HER2-	bd	bd	
Status choroby w momencie diagnozy (%)	Zaawansowany	42%	45%
	Wczesny	58%	55%
	Nieznany	<1%	<1%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	bd	bd
	1	bd	bd
	2	bd	bd
Status receptorów hormonalnych (%)**	ER+ i PR+	37% ^b	40% ^b
	ER+ i PR-	12% ^b	11% ^b
	ER+ i PR nieznany	8% ^b	7% ^b
	ER- i PR+	3% ^b	1% ^b
	ER- i PR-	<1% ^b	<1% ^b
	ER nieznany i PR+	0% ^b	<1% ^b
	ER i PR nieznany	40% ^b	40% ^b
Moment diagnozy choroby	Nowozdiagnozowana	bd	bd
	Trwająca choroba	bd	bd
Czas trwania choroby (%)	≤12 mies.	bd	bd
	>12 mies. do ≤24 mies.	bd	bd
	>24 mies.	bd	bd
	Nieznany	bd	bd
Wcześniejsze leczenie (%)	Adjuwantowa lub neoadjuwantowa CTH	19% ^c	19% ^c
	Adjuwantowa lub neoadjuwantowa HTH	10% ^c	8% ^c
	Adjuwantowa HTH i CTH	5%	6%
	Brak adjuwantowej HTH lub CTH	66%	67%

Bonneterre 2001				
	CTH systemowa	bd	bd	
Rodzaj zastosowanej adjuwantowej lub neoadjuwantowej terapii hormonalnej	ANS	bd	bd	
	EXE	bd	bd	
	Goserelina	bd	bd	
	LTR	bd	bd	
	TMX	bd	bd	
	Inna	bd	bd	
	Liczba miejsc przerzutów	0	bd	bd
1		bd	bd	
2		bd	bd	
≥3		bd	bd	
Piersi		bd	bd	
Umiejscowienie przerzutów	Kości	Wyłącznie	20%	17%
		Jako jedno z wielu miejsc	52%	50%
	Kości i tkanka miękka		15%	72%
	Tkanka miękka	Wyłącznie	29%	27%
		Jako jedno z wielu miejsc	62%	62%
	Narządy wewnętrzne (wątroba, płuca itp.)	Wyłącznie	bd	bd
		Jako jedno z wielu miejsc	36%	41%
	Narządy wewnętrzne i kości		bd	bd
	Narządy wewnętrzne i tkanka miękka		bd	bd
	Narządy wewnętrzne, tkanka miękka i kości		bd	bd
Węzły chłonne		bd	bd	
Inne		<1%	1%	
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	ANS + PLC		TMX + PLC	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> ANS w dawce 1 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania 		<ul style="list-style-type: none"> TMX w dawce 20 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania 	

Bonneterre 2001		
	leczenia + PLC odpowiadające TMX (tabletki, metoda podwójnego pozorowania, <i>double-dummy</i>)	
	leczenia + PLC odpowiadające LTR (tabletki, metoda podwójnego pozorowania, <i>double-dummy</i>)	
Okres leczenia	bd Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, innych powodów powodujących zaprzestanie terapii	
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 18,2 mies. (pierwotna analiza, <i>cut-off</i> : 10 marca 1999 roku) Mediana okresu obserwacji: 43,7 mies. (aktualizacja wyników, <i>cut-off</i> : bd)***	
Kointerwencje	Dozwolone leczenie bisfosfonianami oraz RTH z powodu bólu pleców. Dozwolone stosowanie innego leczenia, z wyjątkiem terapii przeciwnowotworowej*	
Cross-over pacjentek	Możliwy <i>cross-over</i> pacjentek do przeciwnego leczenia po wystąpieniu progresji choroby	
Uwagi	brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Equivalence</i>	
I° punkt końcowy	Czas do progresji (TTP), odpowiedź na leczenie (ORR), toksyczność terapii	
Randomizacja	TAK, randomizacja komputerowa z zastosowaniem centralnie predefiniowanego schematu randomizacji ^d , stratyfikacja w badaniu North American ze względu na umiejscowienie przerzutów (tkanki miękkie i/lub płuca wyłącznie vs pozostałe miejsca przerzutów); brak stratyfikacji w badaniu TARGET*	
Ukrycie kodu randomizacji	Alokacja komputerowa*	
Zaślepienie	TAK, prawidłowe (ten sam sposób podania leków, zastosowano metodę podwójnego pozorowania (<i>double-dummy</i>))	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjentki zrandomizowane, które otrzymały co najmniej 1 dawkę schematu leczenia)*	
Utrata z badania n (%)	Utrata z badania*: <ul style="list-style-type: none"> • ANS: 357/511 (70%) w tym progresja choroby 287/511 (56%), zgon 12/511 (2%), AE 23/511 (5%), naruszenie protokołu 8/511 (2%), decyzja pacjentki 10/511 (2%), wycofanie zgody 2/511 (<1%), utrata z okresu obserwacji 2/511 (<1%), inne 19/511 (4%) • TMX: 383/510 (75%) w tym progresja choroby 319/510 (63%), zgon 5/510 (1%), AE 22/510 (4%), naruszenie protokołu 9/510 (2%), decyzja pacjentki 12/510 (2%), wycofanie zgody 5/510 (1%), utrata z okresu obserwacji 1/510 (<1%), inne 17/510 (3%) 	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Cross-over	Przejście ANS → TMX: 137/511 (27%)**** Przejście TMX → ANS: 134/510 (26%)****	
Ocena w skali Cochrane	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niskie
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Niskie
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niejasne
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie

Bonneterre 2001		
	ryzyko innych błędów	Niskie
Sponsor badania	AstraZeneca	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu), • czas do niepowodzenia leczenia (TTF, czas od randomizacji do najwcześniejszego momentu progresji choroby, wycofania się z badania lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentek z CR lub PR) oraz czas trwania odpowiedzi (DoR), korzyść kliniczna (CBR, ang. <i>clinical benefit</i>, odsetek pacjentek z najlepszą odpowiedzią na leczenie trającą ≥ 24 tyg.), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • toksyczność terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • TTP, TTF – ocena badacza • odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów <i>International Union Against Cancer</i> 	

* Dane pochodzą z raportu FDA 2000. ** Dane pochodzą z publikacji Nabholz 2000 (North American) i Bonneterre 2000 (TARGET). *** Dane pochodzą z publikacji Nabholz 2003a. **** Dane pochodzą z publikacji Nabholz 2003b.

a) Definiowane jako: wiek ≥ 50 lat i brak miesiączki w ciągu ostatnich 12 mies. lub poziom FSH >40 IU/L; wiek <50 lat i poziom FSH >40 IU/L lub obustronne usunięcie jajników.

b) Dane prezentowane były oddzielnie dla obu badań i zostały skumulowane przez autorów analizy.

c) Podano informację o odse do pacjentek leczonych adjuwantowo, brak informacji o leczeniu neoadjuwantowym.

d) Kod randomizacji mógł być ujawniony jedynie w przypadku decyzji o wykluczeniu pacjentki z badania. Zasłepienie zostało ujawnione centralnie w celu przeprowadzenia analizy wyników, jednak zasłepienie indywidualnych pacjentek w ośrodkach pozostało nienaruszone.

C.2.3. Charakterystyka badania Milla-Santos 2003

Milla-Santos 2003		
Jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zasłepione, badanie III fazy w układzie grup równoległych		
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ANS z TMX u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi		
Mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (pierwotna analiza, <i>cut-off</i> : 1 kwietnia 2001 roku)		
Kryteria włączenia		
1) Kobiety w okresie pomenopauzalnym; 2) Potwierdzony histologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy; 3) Choroba mierzalna (dwuwymiarowe mierzalne nacieki) lub możliwe do oceny lite przerzuty do kości; 4) Obecność receptorów ER+ (≥ 30 fmol/mg białka); 5) Stan sprawności 0–2 wg ECOG; 6) Prawidłowe funkcjonowanie szp ku kostnego, nerek, wątroby oraz serca; 7) Zgoda na udział w badaniu		
Kryteria wykluczenia		
1) Wcześniejsze leczenie z powodu zaawansowanego raka piersi; 2) Wcześniejsza HTH adjuwantowa; 3) Przerzuty do mózgu; 4) Zapalenie naczyń chłonnych w płucach; 5) Wtórny nowotwór złośliwy		
POPULACJA	ANS	TMX
Liczebność grup	121	117
Wiek pacjentek w latach: mediana (zakres)	60 (56–77)	61 (55–77)
Płeć (% mężczyzn)	0%	0%
Rasa biała (%)	bd	bd
HER2-	bd	bd
Status choroby w momencie diagnozy (%)	Zaawansowany	bd
	Wczesny	bd

Milla-Santos 2003			
	Nieznany	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	81%	78%
	1	12%	14%
	2	7%	9%
Status receptorów hormonalnych (%)	ER+	100%	100%
	ER+ i/lub PR+	bd	bd
	ER i PR nieznany	0%	0%
	ER nieznany i PR-	0%	0%
Moment diagnozy choroby	Nowozdiagnozowana	bd	bd
	Trwająca choroba	bd	bd
Czas trwania choroby (%)	≤12 mies.	bd	bd
	>12 mies. do ≤24 mies.	bd	bd
	>24 mies.	bd	bd
	Nieznany	bd	bd
Wcześniejsze leczenie (%)	Adjuwantowa lub neoadjuwantowa CTH	42%	44%
	Adjuwantowa lub neoadjuwantowa HTH	0%	0%
	Adjuwantowa HTH i CTH	0%	0%
	Brak adjuwantowej HTH lub CTH	bd	bd
	CTH systemowa	0%	0%
Rodzaj zastosowanej adjuwantowej lub neoadjuwantowej terapii hormonalnej	ANS	0%	0%
	EXE	0%	0%
	Goserelina	0%	0%
	LTR	0%	0%
	TMX	0%	0%
	Inna	0%	0%
Liczba miejsc przerzutów	0	bd	bd
	1	bd	bd
	2	bd	bd
	≥3	bd	bd
	Mediana (zakres)	2 (1–3)	2 (1–3)

Milla-Santos 2003				
Umiejscowienie przerzutów	Piersi	bd	bd	
	Kości	Wyłącznie	bd	bd
		Jako jedno z wielu miejsc	38%	42%
	Kości i tkanka miękka		bd	bd
	Tkanka miękka	Wyłącznie	bd	bd
		Jako jedno z wielu miejsc	15%	13%
	Narządy wewnętrzne (wątroba, płuca itp.)	Wyłącznie	bd	bd
		Jako jedno z wielu miejsc	47% ^a	45% ^a
	Narządy wewnętrzne i kości		bd	bd
	Narządy wewnętrzne i tkanka miękka		bd	bd
	Narządy wewnętrzne, tkanka miękka i kości		bd	bd
	Węzły chłonne		bd	bd
	Inne		bd	bd
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	ANS + PLC	TMX + PLC		
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> ANS w dawce 1 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności 	<ul style="list-style-type: none"> TMX w dawce 40 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności 		
Okres leczenia	bd Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności			
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 13,3 mies. (pierwotna analiza, cut-off: 1 kwietnia 2001 roku)			
Kointerwencje	bd			
Cross-over pacjentek	bd			
Uwagi	brak			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA			
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>			
I° punkt końcowy	Czas do progresji (TTP), odpowiedź na leczenie (ORR, CBR), przeżycie całkowite (OS), toksyczność terapii			
Randomizacja	TAK, randomizacja z zastosowaniem metody Meinert'a			

Milla-Santos 2003		
Ukrycie kodu randomizacji	Randomizacja z zastosowaniem metody Meinert'a	
Zaślepienie	TAK, brak informacji o utrzymaniu zaślepienia stosowanych interwencji	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjentki zrandomizowane, które otrzymały co najmniej 1 dawkę schematu leczenia)	
Utrata z badania n (%)	Utrata z badania: • ANS: 0/121 (0%) • TMX: 0/117 (0%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Cross-over	bd	
Ocena w skali Cochrane	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niskie
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Niejasne
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niejasne
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niejasne
	ryzyko innych błędów	Niskie
Sponsor badania	bd	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu) – w populacji ogółem oraz wśród pacjentek, którzy uzyskali korzyść kliniczną (CBR), • odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentek z CR lub PR) oraz korzyść kliniczna (CBR, ang. <i>clinical benefit</i>, odsetek pacjentek z najlepszą odpowiedzią na leczenie trwającą ≥ 24 tyg.), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu lub ostatniej daty, kiedy pacjentka była uznawana za żywą), • toksyczność terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • TTP – ocena badacza • odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów WHO i wytycznych ECOG • toksyczność terapii oceniana wg kryteriów WHO 	

a) Dotyczy wyłącznie przerzutów do płuc.

C.3. Przeszukanie dla PALB + IA i PALB + FLV

C.3.1. Charakterystyka badania PALOMA-2

PALOMA-2

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PALB w skojarzeniu z LTR w porównaniu z LTR (stosowanym w skojarzeniu z PLC) u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 2 analizy.

Analiza 1: mediana okresu obserwacji: 23 mies. (*cut-off*: 26 luty 2016 roku).

Analiza 2: mediana okresu obserwacji: 37,6 mies. w grupie PALB + LTR, 37,3 mies. w grupie PLC + LTR (*cut-off*: 31 maja 2017 roku).

Kryteria włączenia

1) Kobiety w wieku ≥ 18 lat w okresie pomenopauzalnym; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy nienadający się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, hormonowrażliwy (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+, potwierdzoną przez lokalne laboratorium w oparciu o wynik ostatniej biopsji) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, w oparciu o wynik ostatniej biopsji, status potwierdzony hybrydyzacją in situ lub wyn k 0 lub 1+ w badaniu IHC); 3) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność zmian w kościach; 4) Prawidłowy stan szpiku kostnego i narządów wewnętrznych; 5) Stan sprawności 0–2 wg ECOG; 6) Zgoda na udział w badaniu;

Kryteria wykluczenia

1) Wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanej choroby; 2) Wcześniejsze leczenie (neo)adjuwantowe ns-IA (ANS, LTR) z nawrotem w trakcie leczenia lub w ciągu 12 mies. od zakończenia terapii; 3) Wcześniejsze leczenie inhibitorami CDK; 4) Zaawansowane, objawowe przerzuty narządów mięszsowych wiążące się z ryzykiem wystąpienia komplikacji zagrażających życiu w krótkim czasie; 5) Istotna klinicznie arytmia serca i/lub niekontrolowana choroba serca (w tym odstęp QT skorygowany o tętno według wzoru Fridericia [QTcF]>480 msec.); 6) Niekontrolowane lub objawowe przerzuty do OUN (dopuszczano pacjentki z przerzutami do OUN w przeszłości, jeżeli były prawidłowo leczone, u których przerzuty są klinicznie stabilne i nie wymagały leczenia lekami przeciwpadaczkowymi lub steroidami w ciągu co najmniej 4 tyg. przed randomizacją); 7) Stosowanie inhibitorów lub potencjalnych inhibitorów CYP3A4 w ciągu 7 dni przed randomizacją; 8) Poważna operacja, CTH, RTH, inne leki przyjmowane w ramach badań klinicznych lub inne leczenie przeciwnowotworowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; 9) Inny nowotwór złośliwy obecnie lub w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem prawidłowo lezonego podstawnomórkowego, płaskonabłonkowego lub nieczerniakowego raka skóry oraz raka szyjki macicy); 10) Niekontrolowane zaburzenia elektrolitów; 11) Nieprawidłowe funkcjonowanie układu pokarmowego, obecność infekcji HIV; 12) Znana nadwrażliwość na LTR, PALB/PLC lub składniki pomocnicze; 13) Inne ciężkie ostre lub przewlekłe zaburzenia medyczne lub psychiczne (w tym zachowania i myśli samobójcze aktualnie i w przeszłości); 13) Udział w innych badaniach klinicznych w ciągu 4 tyg. przed randomizacją

POPULACJA	PALB + LTR	PLC + LTR
Liczebność grup	444	222
Wiek pacjentek w latach: mediana (zakres)	62 (30–89)	61 (28–88)
Płeć (% mężczyzn)	0%	0%
Rasa biała (%)^a	78%	78%
Stan zaawansowania choroby (%)	I	14%
	II	31%
	III	18%
	IV	32%
	Nieznany	5%
Inny lub brak danych	2%	1%
0	58%	46%

PALOMA-2				
Stan sprawności wg ECOG (%)	1	40%	53%	
	2	2%	1%	
Status receptorów hormonalnych (%)	ER+	100%	100%	
	PR-	bd	bd	
Czas wolny od choroby (%) ^b	De novo	38%	37%	
	≤12 mies.	22%	22%	
	>12 mies.	40%	42%	
Rodzaj wcześniejszej HTH (%)	Adjuwantowa ^c	Ogółem	56%	57%
		TMX	47%	44%
		ANS	13%	13%
		LTR	8%	7%
		EXE	7%	6%
		GOS	1%	3%
		Toremifen	2%	1%
		Inne	1%	2%
Rodzaj wcześniejszej CTH (%)	(Neo)adjuwantowa	48%	49%	
	Neoadjuwantowa	54%	32%	
	Adjuwantowa	41%	40%	
Liczba miejsc przerzutów (%)	1	31%	30%	
	2	26%	23%	
	3	25%	28%	
	≥4	17%	19%	
Umiejscowienie przerzutów (%)	Narządy wewnętrzne	48%	50%	
	Inne niż narządy wewnętrzne	52%	51%	
	Wyłącznie kości	23%	22%	
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	PALB + LTR		PLC + LTR	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • PALB: doustnie w dawce 125 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalne przerwanie lub redukcja dawki; • LTR: doustnie w dawce 2,5 mg na dzień stosowany codziennie; redukcja dawki nie była dopuszczana 		<ul style="list-style-type: none"> • PLC: doustnie w dawce 125 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); • LTR: doustnie w dawce 2,5 mg na dzień stosowany codziennie; redukcja dawki nie była dopuszczana 	

PALOMA-2		
Okres leczenia	Mediana (zakres) okresu leczenia: 20,1 mies. (0,03–49,0) Mediana (zakres) okresu leczenia: 13,6 mies. (0,33–50,4) Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu lub wycofania zgody na udział w badaniu	
Okres obserwacji	Analiza 1: mediana okresu obserwacji: 23 mies. (<i>cut-off</i> : 26 luty 2016 roku). Analiza 2: mediana okresu obserwacji: 37,6 mies. (<i>cut-off</i> : 31 maja 2017 roku).	
Kointerwencje	Brak	
Cross-over pacjentek	Cross-over pomiędzy grupami nie był dozwolony	
Uwagi	Dopuszczalne było kontynuowanie leczenia pomimo stwierdzenia progresji choroby, jeżeli w opinii badacza stanowiło to korzyść dla pacjentki	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	
Randomizacja	TAK, randomizacja 2:1 ze stratyfikacją ze względu na: umiejscowienie przerzutów (narządy wewnętrzne vs inne niż narządy wewnętrzne), czas wolny od choroby od zakończenia terapii (neo)adjuwantowej (de novo vs ≤12 mies. vs >12 mies.), wcześniejszą (neo)adjuwantową HTH (tak vs nie)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	TAK (pacjentka, personel medyczny, badacz, osoba oceniająca wyniki)	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjentki zrandomizowane, które otrzymały co najmniej 1 dawkę schematu leczenia)	
Utrata z badania n (%)	Utrata z badania: PALB + LTR: 2/444 (<1%) PLC + LTR 0/222 (0%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niskie
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Niejasne
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niejasne
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie
	ryzyko innych błędów	Niejasne
Sponsor badania	Pfizer	

PALOMA-2

Parametry podlegające ocenie w badaniu

- przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu),
- przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),
- odpowiedź na leczenie (ORR),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR),
- korzyść kliniczna (CBR ang. *clinical benefit rate*, odsetek pacjentek z CR, PR lub SD trwającą ≥ 24 tyg.),
- toksyczność terapii,
- jakość życia

Metody oceny stosowane w badaniu

- przeżycie wolne od progresji (PFS) – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena badacza oraz ocena zaślepionej niezależnej komisji,
- odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST 1.1.
- zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.
- jakość życia – kwestionariusz EQ-5D, FACT-Breast (*Functional Assessment of Cancer Therapy*)

IHC – immunohistochemiczne; OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

a) Raportowana przez pacjenta.

b) Definiowany jako czas od terapii (neo)adjuwantowej do wystąpienia nawrotu choroby. De novo dotyczy pacjentek, które nie otrzymały wcześniejszego leczenia systemowego.

c) Pacjentki, które w ramach terapii (neo)adjuwantowej stosowały ns-IA (LTR, ANS) były wykluczone z badania jeśli nawrót choroby wystąpił u nich w trakcie terapii lub w ciągu 12 mies. od zakończenia terapii.

C.3.2. Charakterystyka badania PALOMA-3

PALOMA-3

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PALB w skojarzeniu z FLV w porównaniu z FLV (stosowanym w skojarzeniu z PLC) u pacjentek w okresie przed-, około- lub pomenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 4 analizy.

Analiza 1: mediana okresu obserwacji: 5,6 mies. (*cut-off*: 5 grudnia 2014 roku).

Analiza 2: mediana okresu obserwacji: 8,9 mies. (*cut-off*: 16 marca 2015 roku).

Analiza 3: mediana okresu obserwacji: >15 mies. (*cut-off*: 23 października 2015 roku).

Analiza 4: mediana okresu obserwacji: 44,8 mies. (*cut-off*: 13 kwietnia 2018 roku).

Kryteria włączenia

1) Kobiety w wieku ≥ 18 lat w okresie przed- lub pomenopauzalnym; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy nienadający się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, hormonowrażliwy (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+ i/lub progesteronowego PR+, potwierdzoną przez lokalne laboratorium w oparciu o wynik ostatniej biopsji) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, w oparciu o wynik ostatniej biopsji, status potwierdzony hybrydyzacją in situ lub wynik 0 lub 1+ w badaniu IHC); 3) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność zmian w kościach (lityczne lub blastyczne); 4) Prawidłowy stan szpku kostnego i narządów wewnętrznych; 5) Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; 6) Zgoda na udział w badaniu;

Dodatkowe kryteria włączenia dla kobiet po menopauzie: 1) nawrót w trakcie terapii lub ≤ 12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH (IA); 2) nawrót w trakcie terapii lub ≤ 1 mies. od zakończenia HTH (IA) z powodu choroby zaawansowanej^a

Dodatkowe kryteria włączenia dla kobiet po menopauzie: 1) nawrót w trakcie terapii lub ≤ 12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH (IA); 2) nawrót w trakcie terapii lub ≤ 1 mies. od zakończenia HTH z powodu choroby zaawansowanej^a

PALOMA-3

Kryteria wykluczenia

1) Wcześniejsze stosowanie FLV, EWE, inhibitorów CDK4/6 lub inhibitorów ścieżek PI3K/mTOR; 2) Zaawansowane, objawowe przerzuty narządów miękkich wiążące się z ryzykiem wystąpienia komplikacji zagrażających życiu w krótkim czasie; 3) Istotna klinicznie arytmia serca i/lub niekontrolowana choroba serca (w tym odstęp QT skorygowany o tętno według wzoru Fridericia [QTcF]>480 msec.); 4) Niekontrolowane lub objawowe przerzuty do OUN (dopuszczano pacjentki z przerzutami do OUN w przeszłości, jeżeli były prawidłowo leczone, u których przerzuty są klinicznie stabilne i nie wymagały leczenia lekami przeciwnowotworowymi lub steroidami w ciągu co najmniej 4 tyg. przed randomizacją); 5) Stosowanie inhibitorów lub potencjalnych inhibitorów CYP3A4; 6) Poważna operacja, CTH, RTH, inne leki przyjmowane w ramach badań klinicznych lub inne leczenie przeciwnowotworowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; 7) Inny nowotwór złośliwy obecnie lub w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem prawidłowo leczonego podstawnokomórkowego, płaskonabłonkowego lub nieczerniakowego raka skóry oraz raka szyjki macicy); 8) Nieprawidłowe funkcjonowanie układu pokarmowego, zaburzenia krzepnięcia, obecność infekcji HIV; 9) Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep szpku kostnego; 10) Znana lub prawdopodobna nadwrażliwość na FLV, GOS, PALB/PLC lub składniki pomocnicze; 11) Inne ciężkie ostre lub przewlekłe zaburzenia medyczne lub psychiczne; 12) Udział w innych badaniach klinicznych w ciągu 4 tyg. przed randomizacją

	POPULACJA	PALB + FLV	PLC + FLV
	Liczebność grup	347	174
	Wiek pacjentek w latach: mediana (zakres)	57 (30–88)	56 (29–80)
	Płeć (% mężczyzn)	0%	0%
	Rasa biała (%)^b	73%	76%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	59%	67%
	1	41%	33%
Status receptorów hormonalnych (%)	ER+ PR+	69%	64%
	ER+ PR-	26%	28%
Status menopauzalny	Okolo- lub przedmenopauzalny	21%	21%
	Pomenopauzalny	79%	79%
Czas wolny od choroby (%)	<12 mies.	5%	2%
	12–24 mies.	13%	15%
	>24 mies.	82%	82%
	Nieznany	33%	29%
Rodzaj wcześniejszej HTH (%)	IA	39%	40%
	TMX	15%	13%
	IA + TMX	46%	47%
Rodzaj wcześniejszej CTH (%)	Wyłącznie (neo)adjuwantowa	40%	43%
	Z powodu zaawansowanej choroby (±(neo)adjuwantowa)	33%	37%
Wrażliwość na wcześniejszą HTH^d (%)	Tak	79%	78%
	Nie	21%	22%
Liczba miejsc przerzutów (%)	1	32%	35%
	2	29%	29%

PALOMA-3			
	≥3	39%	36%
Choroba mierzalna (%)	Ogółem	77%	79%
	Narządy wewnętrzne ^c	59%	60%
	Płuca	29%	26%
	Wątroba	37%	47%
	Otrzewna	1%	1%
	Mózg i/lub opłucna	1%	1%
Brak choroby mierzalnej (%)	Zajęcie kości	22%	21%
	Inne	1%	0%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	PALB + FLV	PLC + FLV	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • PALB: doustnie w dawce 125 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalna redukcja dawki, przerwanie lub opóźnienie przyjęcia dawki, które związane było z występowaniem AE; • FLV: domięśniowo w dawce 500 mg w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni z dodatkową dawką w 15 dniu 1. cyklu; redukcja dawki nie była dopuszczana; • Pacjentki w okresie przed- lub okołomenopauzalnym otrzymywały GOS przynajmniej 4 tyg. przed randomizacją, a w trakcie trwania badania otrzymywały GOS w momencie otrzymania FLV (brak szczegółowych informacji o dawkowaniu GOS) <ul style="list-style-type: none"> • PLC: doustnie w dawce 125 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); • FLV: domięśniowo w dawce 500 mg w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni z dodatkową dawką w 15 dniu 1. cyklu; redukcja dawki nie była dopuszczana • Pacjentki w okresie przed- lub okołomenopauzalnym otrzymywały GOS przynajmniej 4 tyg. przed randomizacją, a w trakcie trwania badania otrzymywały GOS w momencie otrzymania FLV (brak szczegółowych informacji o dawkowaniu GOS) 		
Okres leczenia	Mediana liczby otrzymanych cykli (IQR): 12 (4–21)	Mediana liczby otrzymanych cykli (IQR): 5 (2–12)	
	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu lub wycofania zgody na udział w badaniu		
Okres obserwacji	Analiza 1: mediana okresu obserwacji: 5,6 mies. (<i>cut-off</i> : 5 grudnia 2014 roku). Analiza 2: mediana okresu obserwacji: 8,9 mies. (<i>cut-off</i> : 16 marca 2015 roku). Analiza 3: mediana okresu obserwacji: 44,8 mies. (<i>cut-off</i> : 13 kwietnia 2018 roku).		
Kointerwencje	Brak		
Cross-over pacjentek	Cross-over pomiędzy grupami nie był dozwolony		
Uwagi	brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		

PALOMA-3		
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	
Randomizacja	TAK, randomizacja 2:1 ze stratyfikacją ze względu na: wrażliwość względem wcześniejszej HTH ^d (tak vs nie), status menopauzalny (około- lub przedmenopauzalny vs pomenopauzalny), obecność przerzutów do narządów miękkich (tak vs nie)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	TAK (pacjentka, personel medyczny, badacz, sponsor, osoba oceniająca wyniki)	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjentki zrandomizowane, które otrzymały co najmniej 1 dawkę schematu leczenia)	
Utrata z badania n (%)	Utrata z badania: PALB + FLV: 0/374 (0%) PLC + FLV: 0/174 (0%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niskie
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Niskie
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niskie
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niejasne
	ryzyko innych błędów	Niskie
Sponsor badania	Pfizer	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentek z CR lub PR), • korzyść kliniczna (CBR ang. <i>clinical benefit rate</i>, odsetek pacjentek z CR, PR lub SD trwającą ≥24 tyg.), • toksyczność terapii, • jakość życia 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena badacza oraz ocena zaślepionej niezależnej komisji (40% pacjentek) • odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST 1.1. • zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0. • jakość życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EQ-5D, EORTC QLQ-BR23 	

IHC – immunohistochemiczne; IQR – rozstęp międzykwartylowy; OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

a) Dopuszczano 1 linię CTH z powodu zaawansowanej choroby.

b) Raportowana przez pacjenta.

c) Płuca, wątroba, mózg, opłucna, otrzewna.

d) Definiowana jako udokumentowana korzyść kliniczna odniesiona po przynajmniej jednej poprzedniej HTH z powodu zaawansowanej choroby lub terapia adjuwantowa stosowana przez przynajmniej 24 mies. przed nawrotem choroby.

C.3.3. Charakterystyka badania PALOMA-1

PALOMA-1

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie II fazy w układzie grup równoległych (badanie zakończone).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PALB w skojarzeniu z LTR w porównaniu z LTR u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 2 analizy.

Mediana okresu obserwacji: 29,6 mies. w grupie PALB + LTR, 27,9 mies. w grupie PLC + LTR (*cut-off*: 29 listopada 2013 roku).

Mediana okresu obserwacji bd (*cut-off*: grudzień 2016 roku) – analiza dla OS.

Kryteria włączenia

1) Kobiety w wieku ≥ 18 lat w okresie pomenopauzalnym; 2) Potwierdzony rak piersi, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy nienadający się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, hormonowrażliwy (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+, potwierdzoną metodą IHC przez lokalne laboratorium, ocena tkanki guza pierwotnego lub guza po nawrocie) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, status potwierdzony hybrydyzacją in situ lub w badaniu IHC przez lokalne laboratorium); 3) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność zmian w kościach; 4) Prawidłowy stan narządów wewnętrznych; 5) Stan sprawności 0–1 wg ECOG; 6) Zgoda na udział w badaniu;

Kryteria wykluczenia

1) Wcześniejsze leczenie z powodu zaawansowanej choroby; 2) Wcześniejsze leczenie LTR w ramach terapii (neo)adjuwantowej w ciągu 12 mies. przed randomizacją; 3) Wcześniejsze leczenie inhibitorami CDK; 4) Obecność przerzutów do mózgu

POPULACJA	PALB + LTR	PLC + LTR	
Liczebność grup	84	81	
Wiek pacjentek w latach: mediana (zakres)	63 (54–71)	64 (56–70)	
Płeć (% mężczyzn)	0%	0%	
Rasa biała (%)	bd	bd	
Stan zaawansowania choroby (%)	I	bd	
	II	bd	
	III	2%	
	IV	98%	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	55%	
	1	45%	
Status receptorów hormonalnych (%)	ER+	100%	
	PR-	bd	
Czas wolny od choroby (%)^a	Wyłącznie de novo	52%	
	≤ 12 mies. lub de novo	70%	
	>12 mies.	30%	
Rodzaj wcześniejszej terapii systemowej (%)	Brak	52%	
	CTH	40%	
	HTH	Ogółem	32%
		TMX	29%
		46%	
		46%	
		35%	
		30%	

PALOMA-1			
	ANS	10%	14%
	LTR	2%	1%
	EXE	5%	2%
Umiejscowienie przerzutów (%)	Narządy wewnętrzne	44%	53%
	Inne niż narządy wewnętrzne	36%	32%
	Wyłącznie kości	20%	15%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	PALB + LTR	LTR	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • PALB: doustnie w dawce 125 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalne przerwanie lub redukcja dawki, która związana była z wystąpieniem AE; • LTR: doustnie w dawce 2,5 mg na dzień stosowany codziennie; dopuszczalne przerwanie lub redukcja dawki, która związana była z wystąpieniem AE; 		<ul style="list-style-type: none"> • LTR: doustnie w dawce 2,5 mg na dzień stosowany codziennie; dopuszczalne przerwanie lub redukcja dawki, która związana była z wystąpieniem AE;
Okres leczenia	bd	bd	
	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu lub wycofania zgody na udział w badaniu		
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 29,6 mies. (<i>cut-off</i> : 29 listopada 2013 roku).	Mediana okresu obserwacji: 27,9 mies. (<i>cut-off</i> : 29 listopada 2013 roku).	
Kointerwencje	Brak		
Cross-over pacjentek	Cross-over pomiędzy grupami nie był dozwolony		
Uwagi	brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS)		
Randomizacja	TAK, randomizacja 1:1 z zastosowaniem permutowanych bloków (wielkość bloku 6) ze stratyfikacją ze względu na: umiejscowienie przerzutów (narządy wewnętrzne vs wyłącznie kości vs inne) oraz czas wolny od choroby (>12 mies. od ukończenia terapii adjuwantowej vs ≤12 mies. od ukończenia terapii adjuwantowej lub de novo)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	NIE		
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjentki zrandomizowane, które otrzymały co najmniej 1 dawkę schematu leczenia)		

PALOMA-1		
Utrata z badania n (%)	Utrata z badania: PALB + LTR: 0/84 (0%) PLC + LTR 0/81 (0%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niskie
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Wysokie
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Wysokie
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie
	ryzyko innych błędów	Wysokie
Sponsor badania	Pfizer	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie (ORR), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), • korzyść kliniczna (CBR ang. <i>clinical benefit rate</i>, odsetek pacjentek z CR, PR lub SD trwającą ≥24 tyg.), • toksyczność terapii, • jakość życia 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS), ocena badacza oraz ocena niezależnej komisji, • odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST 1.0. • zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE, wersja 3.0. • jakość życia – zmodyfikowany Krótki Kwestionariusz Bólu (mBPI-sf, ang. <i>modified Brief Pain Inventory short form</i>) 	

IHC – immunohistochemiczne.

a) Definiowany jako czas od terapii adjuwantowej do wystąpienia nawrotu choroby.

C.4. Ocena wiarygodności

C.4.1. Przeszukanie dla RBC

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie
MONALEESA-3	Uzasadnienie	Podano informację o randomizacji oraz jej metodzie: zwalidowany system generujący losowy przydział pacjentek w układzie 2:1 ze stratyfikacją*	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentek do grup: system IRT (ang. <i>Interactive Response Technology</i>)*	Zastosowano zaślepienie (pacjentka, badacz, personel medyczny) przeprowadzone w sposób poprawny	Zastosowano zaślepienie osób oceniających wyniki przeprowadzone w sposób poprawny	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentek z badania, nie podano informacji o metodzie imputacji brakujących danych	Brak dostępnego protokołu do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowane w sposób poprawny	Badanie wolne od innych błędów systematycznych
	Ryzyko	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
MONALEESA-7	Uzasadnienie	Podano informację o randomizacji oraz jej metodzie: z wykorzystaniem permutowanych bloków w układzie 1:1 ze stratyfikacją	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentek do grup: system IRT (ang. <i>Interactive Response Technology</i>)	Zastosowano zaślepienie (pacjentka, badacz, personel medyczny) przeprowadzone w sposób poprawny	Zastosowano zaślepienie osób oceniających wyniki przeprowadzone w sposób poprawny	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentek z badania, nie podano informacji o metodzie imputacji brakujących danych	Dostępny protokół do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowane w sposób poprawny	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

* Dane pochodzą z raportu NICE 2019.

C.4.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z TMX

Tabela 144.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie *Cochrane Handbook*

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
Ryzyko	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie	
PO25	Uzasadnienie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja za pomocą list generowanych komputerowo z zastosowaniem permutowanych bloków o stałej wielkości, brak stratyfikacji	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentek: komputerowa; nie jest jednak jasne czy dotrzymano ukrycia kodu alokacji	Zastosowano podwójne zaślepienie przeprowadzone w sposób poprawny. Ponadto zastosowane metodę podwójnego pozorowania (<i>double-dummy</i>)	Zastosowano zaślepienie osób oceniających wyniki przeprowadzone w sposób poprawny	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentek z badania, nie podano informacji o metodzie imputacji brakujących danych	Brak dostępnego protokołu do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych
Ryzyko	Niskie	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie	
Bonneterre 2001	Uzasadnienie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja komputerowa z zastosowaniem centralnie predefiniowanego schematu randomizacji ^a	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentek: komputerowa	Zastosowano podwójne zaślepienie przeprowadzone w sposób poprawny. Ponadto zastosowane metodę podwójnego pozorowania (<i>double-dummy</i>)	Brak informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentek z badania, nie podano informacji o metodzie imputacji brakujących danych	Dostępny protokół do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
Ryzyko	Niskie	Niskie	Niejasne	Niejasne	Niskie	Niejasne	Niskie
Milla-Santos 2003	Uzasadnienie Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja metodą Meinert'a	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentek: randomizacja metodą Meinert'a	Zastosowano podwójne zaślepienie, jednak brak informacji o utrzymaniu zaślepienia stosowanych interwencji	Brak informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki	Kompletnie raportowane dane końcowe, wszystkie pacjentki ukończyły badanie	Brak dostępnego protokołu do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

a) Stratyfikacja w badaniu North American ze względu na umiejscowienie przerzutów (tkanki miękkie i/lub płuca wyłącznie vs pozostałe miejsca przerzutów); brak stratyfikacji w badaniu TARGET.

C.4.3. Przeszukanie dla PALB + IA i PALB + FLV

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
Ryzyko	Niskie	Niskie	Wysokie	Wysokie	Niskie	Niskie	Wysokie
PALOMA-1	Uzasadnienie Podano informację o randomizacji oraz jej metodzie: z wykorzystaniem permutowanych bloków o wielkości 6 w układzie 1:1 ze stratyfikacją	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentek do grup: system IRT (ang. <i>Interactive Response Technology</i>)	Brak zaślepienia; niewielki wpływ na większość ocenianych wyników (obiektywne punkty końcowe), z wyjątkiem oceny jakości życia (nasilenie bólu); wynik PFS w ocenie niezależnej komisji różnił się od wyniku w ocenie badacza (dane nieujawnione w publikacji głównej)	Brak zaślepienia; niewielki wpływ na większość ocenianych wyników (obiektywne punkty końcowe), z wyjątkiem oceny jakości życia (nasilenie bólu); wynik PFS w ocenie niezależnej komisji różnił się od wyniku w ocenie badacza (dane nieujawnione w publikacji głównej)	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentek z badania, nie podano informacji o metodzie imputacji brakujących danych	Brak dostępnego protokołu do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach (publikacji głównej) raportowane w sposób poprawny	W badaniu stwierdzono wiele wad metodologicznych; istnieje niepewność związana z rzeczywistą wielkością korzyści w PFS ^b ; stwierdzono cenzurowanie dużej ilości wyników odnośnie ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych ^c

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	Niskie	Niskie	Niejasne	Niejasne	Niskie	Niskie	Niejasne
PALOMA-2	Uzasadnienie	Podano informację o randomizacji oraz jej metodzie: centralna, komputerowa w układzie 2:1 ze stratyfikacją	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentek do grup: system IRT (ang. <i>Interactive Response Technology</i>)	Protokół zezwalał na zniesienie zaślepienia w wyjątkowych wypadkach ^a – w związku uzyskanymi wynikami bezpieczeństwa mogło nastąpić odślepienie personelu / badacza	Protokół zezwalał na zniesienie zaślepienia w wyjątkowych wypadkach ^a – w związku z uzyskanymi wynikami bezpieczeństwa mogło nastąpić odślepienie osoby oceniającej wyniki	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentek z badania, nie podano informacji o metodzie imputacji brakujących danych	Dostępny protokół do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowane w sposób poprawny	W badaniu odnotowano występowanie znacznej ilości dużych odstępów od protokołu ^b
	Ryzyko	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie
PALOMA-3	Uzasadnienie	Podano informację o randomizacji oraz jej metodzie: centralna, komputerowa z wykorzystaniem permutowanych bloków o wielkości 6 w układzie 2:1 ze stratyfikacją	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentek do grup: system IRT (ang. <i>Interactive Response Technology</i>)	Zastosowano zaślepienie (pacjentka, badacz, personel medyczny) przeprowadzone w sposób poprawny	Zastosowano zaślepienie osób oceniających wyniki przeprowadzone w sposób poprawny	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentek z badania, nie podano informacji o metodzie imputacji brakujących danych	Dostępny protokół do badania, większość punktów końcowych określonych w celach raportowane w sposób poprawny, brak wyników dla EQ-5D	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

a) Ze względów bezpieczeństwa pacjentek, po zakończeniu badania ze względu na wystąpienie progresji choroby. Częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie wyższa u pacjentek przyjmujących PALB + LET w porównaniu z PLC + LET.

b) Zgodnie z opinią CADTH 2016 [120]

c) Zgodnie z opinią IQWiG 2017 [121].

Aneks D. Pozostałe wyniki badań

D.1. Wyniki badania dla RBC + FLV vs FLV MONALEESA-3

D.1.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 145.

Pacjentki biorące udział w badaniu dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Kontynuowanie terapii	RBC + FLV	FLV
	n/N (%)	n/N (%)
Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies. (cut-off: dzień 3 listopada 2017 roku)		
Pacjentki, które nie rozpoczęły leczenia	1/484 (<1%)	1/242 (<1%)
Pacjentki, które otrzymały leczenie	483/484 (~100%)	241/242 (~100%)
Pacjentki kontynuujące terapię w momencie <i>cut-off</i>	204/484 (42%)	76/242 (31%)
Pacjentki włączone do obserwacji po zakończeniu leczenia (<i>post-treatment follow-up</i>)	25/484 (5%)*a	7/242 (3%)*b
Pacjentki włączone do obserwacji dotyczącej przeżycia (<i>survival follow-up</i>)	223/484 (46%)*	146/242 (60%)*
Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies. (cut-off: 3 czerwca 2019 roku)**		
Pacjentki kontynuujące terapię w momencie <i>cut-off</i>	121/484 (25%)	32/242 (13%)

* Dane pochodzą z raportu EMA 2019. ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019.

a) W tym: kontynuacja obserwacji (10 pacjentek), progresja choroby (9 pacjentek), decyzja pacjentki (4 pacjentki), zgon (2 pacjentki).

b) W tym: kontynuacja obserwacji (2 pacjentki), progresja choroby (3 pacjentki), decyzja pacjentki (1 pacjentka), zgon (1 pacjentka).

Tabela 146.

Ekspozycja na leczenie dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + FLV			FLV		
	N	Mediana (zakres)	SD	N	Mediana (zakres)	SD
Ekspozycja na leczenie [mies.]	484	15,8 mies. (0,9–27,4)	bd	242	12,0 mies. (0,9–25,9)	bd

bd – brak danych

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

Tabela 147.

Intensywność dawkowania leków dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + FLV			FLV		
	N	Mediana (zakres)	SD	N	Mediana (zakres)	SD
Intensywność dawkowania leku (%)	484	92% (bd)	bd	242	100% (bd)	bd

bd – brak danych

Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.

D.1.2. Kolejne terapie

Tabela 148.

Pierwsza z kolejnych terapii przeciwnowotworowych wśród pacjentek, które zaprzęstały terapii dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Terapia	RBC + FLV	FLV
Ogółem	295/484 (82%)	177/242 (85%)
Wyłącznie CTH	84/484 (23%)	42/242 (20%)
CTH w skojarzeniu z HTH lub inną terapią ^a	46/484 (13%)	33/242 (16%)
Wyłącznie HTH	94/484 (26%)	38/242 (18%)
HTH w skojarzeniu z inną terapią ^b	66/484 (18%)	61/242 (29%)
Inne	5/484 (1%)	3/242 (1%)

Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies. Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019.

a) Dotyczy pacjentów, którzy otrzymali CTH w skojarzeniu z dowolną terapią inną niż CTH.

b) Dotyczy pacjentów, którzy otrzymali HTH w skojarzeniu z dowolnym lekiem (bez CTH).

D.2. Wyniki badania dla RBC + HTH vs HTH MONALEESA-7

D.2.1. Progresa choroby

D.2.1.1 Analiza w podgrupach

Tabela 149.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Podgrupa		RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	
		Zdarzenia, n/N (%)	Zdarzenia, n/N (%)	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem		131/335 (39%)	187/337 (55%)	0,55 [0,44; 0,69]	x
Przypisana HTH	TMX	39/87 (45%)	55/90 (61%)	0,59 [0,39; 0,88]	0,887
	IA	92/248 (37%)	132/247 (53%)	0,57 [0,44; 0,74]	
Wiek	<40 lat	42/98 (43%)	61/88 (69%)	0,44 [0,29; 0,67]	0,255
	≥40 lat	89/237 (38%)	126/249 (51%)	0,59 [0,45; 0,78]	
Rasa	Azjatycka	33/99 (33%)	62/99 (63%)	0,40 [0,26; 0,63]	0,068
	Inna niż azjatycka	84/200 (42%)	112/213 (53%)	0,66 [0,49; 0,88]	
Region	Azja	33/92 (36%)	56/88 (64%)	0,42 [0,27; 0,66]	0,489
	Europa i Australia	55/136 (40%)	75/139 (54%)	0,63 [0,44; 0,91]	
	Ameryka Łacińska	12/31 (39%)	11/25 (44%)	0,76 [0,31; 1,86]	
	Ameryka Północna	19/47 (40%)	27/50 (54%)	0,54 [0,29; 1,01]	
	Inny	12/29 (41%)	18/35 (51%)	0,84 [0,39; 1,82]	

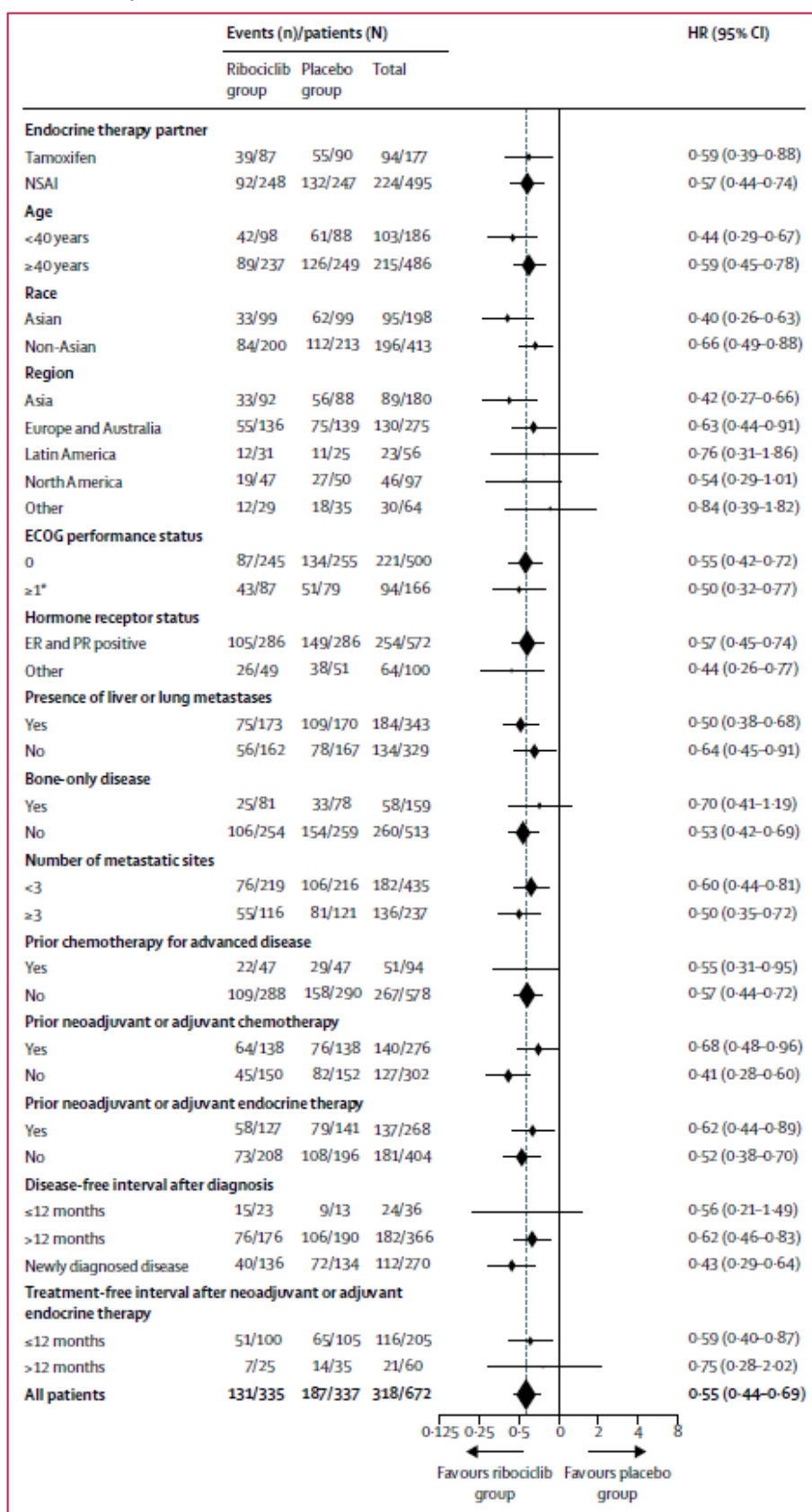
Podgrupa		RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	Wartość p dla interakcji
		Zdarzenia, n/N (%)	Zdarzenia, n/N (%)	HR [95% CI]	
Stan sprawności wg ECOG	0	87/245 (36%)	134/255 (53%)	0,55 [0,42; 0,72]	0,714
	≥1*	43/87 (49%)	51/79 (65%)	0,50 [0,32; 0,77]	
Status receptorów hormonalnych	ER+ oraz PR+	105/286 (37%)	149/286 (52%)	0,57 [0,45; 0,74]	0,411
	Inny	26/49 (53%)	38/51 (75%)	0,44 [0,26; 0,77]	
Obecność przerzutów do wątroby lub płuc	Tak	75/173 (43%)	109/170 (64%)	0,50 [0,38; 0,68]	0,301
	Nie	56/162 (35%)	78/167 (47%)	0,64 [0,45; 0,91]	
Obecność przerzutów wyłącznie do kości	Tak	25/81 (31%)	33/78 (42%)	0,70 [0,41; 1,19]	0,357
	Nie	106/254 (42%)	154/259 (59%)	0,53 [0,42; 0,69]	
Liczba miejsc przerzutów	<3	76/219 (35%)	106/216 (47%)	0,60 [0,44; 0,81]	0,449
	≥3	55/116 (47%)	81/121 (67%)	0,50 [0,35; 0,72]	
Wcześniejsza CTH z powodu zaawansowanej choroby	Tak	22/47 (47%)	29/47 (62%)	0,55 [0,31; 0,95]	0,906
	Nie	109/288 (38%)	158/290 (54%)	0,57 [0,44; 0,72]	
Wcześniejsza CTH (neo)adjuwantowa	Tak	64/138 (46%)	76/138 (55%)	0,68 [0,48; 0,96]	0,054
	Nie	45/150 (30%)	82/152 (54%)	0,41 [0,28; 0,60]	
Wcześniejsza HTH (neo)adjuwantowa	Tak	58/127 (46%)	79/141 (56%)	0,62 [0,44; 0,89]	0,461
	Nie	73/208 (35%)	108/196 (57%)	0,52 [0,38; 0,70]	
Czas wolny od choroby (od momentu diagnozy)	≤12 mies.	15/23 (65%)	9/13 (69%)	0,56 [0,21; 1,49]	0,347
	>12 mies.	76/176 (43%)	106/190 (56%)	0,62 [0,46; 0,83]	
	De novo	40/136 (29%)	72/134 (54%)	0,43 [0,29; 0,64]	
Czas wolny od terapii (od momentu HTH (neo)adjuwantowej)	≤12 mies.	51/100 (51%)	65/105 (62%)	0,59 [0,40; 0,87]	0,659
	>12 mies.	7/25 (28%)	14/35 (40%)	0,75 [0,28; 2,02]	

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

* Stan sprawności wg ECOG = 2 odnotowano u 1 pacjentki.

Wykres 25.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2



Źródło: Tripathy 2018a. Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

* Stan sprawności wg ECOG = 2 odnotowano u 1 pacjentki.

D.2.2. Kolejne terapie

Tabela 150.

Pierwsza z kolejnych terapii przeciwnowotworowych wśród pacjentek, które zaprzęstały terapii dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Terapia	RBC + HTH	HTH
Ogółem	151/219 (69%)	205/280 (73%)
Wyłącznie CTH	49/219 (22%)	80/280 (29%)
CTH w skojarzeniu z HTH lub inną terapią^a	18/219 (8%)	22/280 (8%)
Wyłącznie HTH	49/219 (22%)	57/280 (20%)
HTH w skojarzeniu z inną terapią^b	31/219 (14%)	41/280 (15%)
Inne	4/219 (2%)	5/280 (2%)

Mediana okresu obserwacji: 36,4 mies.

Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

a) Dotyczy pacjentów, którzy otrzymali CTH w skojarzeniu z dowolną terapią inną niż HTH.

b) Dotyczy pacjentów, którzy otrzymali HTH w skojarzeniu z dowolnym lekiem (bez CTH).

Tabela 151.

Estymowane odsetki pacjentów, którzy nie otrzymali chemioterapii jako pierwszej z kolejnych terapii dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Czas od randomizacji	RBC + HTH		HTH	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
42 mies.	335	66% [59; 72]*	337	49% [41; 56]*

Mediana okresu obserwacji: 34,6 mies.

* Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

D.2.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 152.

Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + TMX vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + TMX	TMX	RBC + TMX vs TMX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)^a	40/87 (46%) ^b	28/90 (31%) ^b	1,48 [1,01; 2,17]	NNT = 7 [4; 147]
Korzyść kliniczna (CBR)^c	66/87 (76%) ^d	69/90 (77%) ^d	0,99 [0,84; 1,17]	-0,01 [-0,13; 0,12]
Całkowita odpowiedź (CR)	1/87 (1%)	3/90 (3%)	0,34 [0,04; 3,25]	-0,02 [-0,07; 0,02]
Częściowa odpowiedź (PR)	39/87 (45%)	25/90 (28%)	1,61 [1,07; 2,42]	NNT = 6 [4; 33]
Stabilna choroba (SD)^e	29/87 (33%)	38/90 (42%)	0,79 [0,54; 1,16]	-0,09 [-0,23; 0,05]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

a) ORR obejmuje CR oraz PR.

b) ORR [95% CI] dla grupy RBC + TMX: [36; 56], dla grupy TMX: [22; 41].

c) CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak CR lub PD trwający co najmniej 24 tyg.

d) CBR [95% CI] dla grupy RBC + TMX [67; 85], dla grupy TMX: [68; 85].

e) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

D.2.4. Ekspozycja na leczenie

Tabela 153.

Pacjentki biorące udział w badaniu dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Kontynuowanie terapii	RBC + HTH	HTH
	n/N (%)	n/N (%)
Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies. (cut-off: 20 sierpnia 2017 roku)		
Pacjentki, które nie rozpoczęły leczenia	0/335 (0%)	0/337 (0%)
Pacjentki, które otrzymały leczenie	335/335 (100%) ^a	337/337 (100%) ^a
Ogółem	174/335 (52%)	121/337 (36%)
Pacjentki kontynuujące terapię w momencie <i>cut-off</i>	Przypisana HTH: IA	94/247 (38%)*
	Przypisana HTH: TMX	28/90 (31%)*
Pacjentki włączone do obserwacji po zakończeniu leczenia (<i>post-treatment follow-up</i>)	12/335 (4%) ^{**b}	9/337 (3%) ^{**c}
Pacjentki włączone do obserwacji dotyczącej przeżycia (<i>survival follow-up</i>)	133/335 (40%) ^{**}	195/337 (58%) ^{**}
Mediana okresu obserwacji: 34,6 mies. (cut-off: 30 listopada 2018 roku)		
Pacjentki kontynuujące terapię w momencie <i>cut-off</i>	116/335 (35%) ^{***}	57/337 (17%) ^{***}
Pacjentki włączone do obserwacji dotyczącej przeżycia (<i>survival follow-up</i>)	192/335 (88%) ^{***}	259/337 (93%) ^{***}

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Bardia 2018. ** Dane pochodzą z raportu EMA 2019. *** Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

a) Dotyczy otrzymania przynajmniej jednej składowej schematu leczenia. W każdej z grup 2 pacjentki nie otrzymały RBC lub PLC, ale otrzymały przynajmniej jedną składową schematu leczenia.

b) W tym: kontynuacja obserwacji (4 pacjentki), progresja choroby (6 pacjentek), decyzja pacjen ki (2 pacjentki).

c) W tym: kontynuacja obserwacji (3 pacjentki), progresja choroby (3 pacjentki), decyzja pacjentki (1 pacjentka), zgon (1 pacjentka), decyzja lekarza (1 pacjentka).

Tabela 154.

Ekspozycja na leczenie dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy	RBC + HTH			HTH		
		N	Mediana (IQR)	SD	N	Mediana (IQR)	SD
19,2 mies.	Ekspozycja na leczenie [mies.]	333 ^a	15,2 mies. (9,0–19,8)	bd	335 ^a	12,0 mies. (4,6–17,4)	bd
34,6 mies.		333	≈24 mies. ^b (bd)*	bd	335	≈12 mies. ^b (bd)*	bd

bd – brak danych

* Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

a) W każdej z grup 2 pacjentki nie otrzymały RBC lub PLC, ale otrzymały przynajmniej jedną składową schematu leczenia.

b) Wartość raportowana w publikacji to około 2 lata dla RBC + HTH oraz około 1 rok dla HTH.

Tabela 155.

Intensywność dawkowania leków dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + HTH			HTH		
	N	Mediana (IQR)	SD	N	Mediana (IQR)	SD
Intensywność dawkowania leku (%)	333 ^a	94% (70–99)	bd	335 ^a	100% (99–100)	bd

bd – brak danych

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

a) W każdej z grup 2 pacjentki nie otrzymały RBC lub PLC, ale otrzymały przynajmniej jedną składową schematu leczenia.

D.2.1. Zdarzenia niepożądane

Tabela 156.

Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNI [95% CI]
AE ogółem	324/335 (97%)*	304/337 (90%)*	1,07 [1,03; 1,12]	NNH = 15 [9; 35]
AE 1–2. stopnia	72/335 (21%)	217/337 (64%)	0,33 [0,27; 0,42]	NNT = 3 [3; 3]
AE 3. stopnia	210/335 (63%)	88/337 (26%)	2,40 [1,97; 2,93]	NNH = 2 [2;3]
AE 4. stopnia	47/335 (14%)	12/337 (4%)	3,94 [2,13; 7,29]	NNH = 9 [6; 15]
SAE ogółem	60/335 (18%)	39/337 (12%)	1,55 [1,07; 2,25]	NNH = 15 [8; 100]
SAE przypisane do schematu leczenia/podejrzewane o związek z leczeniem^a	15/335 (4%)	6/335 (2%)	2,50 [0,98; 6,37]	NNH = 37 [18; 1796]
Zgony ogółem^b	5/335 (1%) ^c	6/337 (2%)	0,84 [0,26; 2,72]	-0,003 [-0,02; 0,02]
Zgony z powodu progresji choroby (PD)^b	3/335 (1%) ^c	6/337 (2%)	0,50 [0,13; 1,99]	-0,01 [-0,03; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

* Dane pochodzą z raportu do badania MONALEESA-7 opublikowanego na stronie producenta leku.

a) Ang. *attributed to the study regimen/with suspected relationship to study drug*.

b) W trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od ostatniej przyjętej dawki. Żaden zgon nie był związany z leczeniem (ang. *treatment related*).

c) Poza progresją choroby, przyczyną zgonów u pozostałych 2 pacjentek był: krwotok wewnątrzczaszkowy u pacjentki stosującej leki przeciwzakrzepowe oraz krwotok z wcześniej istniejącej rany.

Tabela 157.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – wydłużenie odstępu QT dla ramienia RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
QTcF >480 msek.	23/335 (7%)	4/337 (1%)	5,78 [2,02; 16,55]	NNH = 17 [11; 36]
QTcF >500 msek.	5/335 (1%)	1/337 (<1%)	5,03 [0,59; 42,82]	0,01 [-0,002; 0,03]
Wzrost QTcF o >60 msek. od wartości początkowej	32/335 (10%)	6/337 (2%)	5,37 [2,27; 12,66]	NNH = 12 [8; 23]
Prowadzące do przerwania lub redukcji dawki	13/335 (4%)	3/337 (1%)	4,36 [1,25; 15,16]	NNH = 33 [18; 144]

QTcF – odstęp QT skorygowany o tętno według wzoru Fridericia

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

Tabela 158.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – wydłużenie odstępu QT dla ramienia RBC + TMX vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + TMX	TMX	RBC + TMX vs TMX	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNH [95% CI]
QTcF >480 msek.	10/87 (11%)*	1/90 (1%)*	10,34 [1,35; 79,11]	9 [5; 29]
Wzrost QTcF o >60 msek. od wartości początkowej	14/87 (16%)	6/90 (7%)	2,41 [0,97; 6,00]	10 [5; 703]

QTcF – odstęp QT skorygowany o tętno według wzoru Fridericia

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Bardia 2018.

Tabela 159.

Najczęstsze szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) jakiegokolwiek stopnia dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	
Neutropenia ^a	255/335 (76%)*	27/337 (8%)*	9,50 [6,58; 13,71]	NNH = 1 [1; 1]	
Uderzenia gorąca	114/335 (34%)*	115/337 (34%)*	1,00 [0,81; 1,23]	-0,001 [-0,07; 0,07]	
Nudności	107/335 (32%)*	67/337 (20%)*	1,61 [1,23; 2,09]	NNH = 8 [5; 18]	
Leukopenia	104/335 (31%)*	20/337 (6%)*	5,23 [3,32; 8,24]	NNH = 3 [3; 5]	
Ból stawów	101/335 (30%)*	91/337 (27%)*	1,12 [0,88; 1,42]	0,03 [-0,04; 0,10]	
Ogółem	156/335 (47%)	124/337 (37%)	1,27 [1,06; 1,52]	NNH = 10 [5; 42]	
Zakażenia	Górných dróg oddechowych	37/335 (11%)	30/337 (9%)	1,24 [0,79; 1,96]	0,02 [-0,02; 0,07]
	Dróg moczowych	30/335 (9%)	27/337 (8%)	1,12 [0,68; 1,84]	0,01 [-0,03; 0,05]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Tripathy 2018b.

a) Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 7/335 (2%) pacjentek w grupie RBC + HTH oraz u 2/337 (1%) pacjentek w grupie HTH.

Tabela 160.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) specjalnego zainteresowania jakiegokolwiek stopnia dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia	259/335 (77%)	29/337 (9%)	8,98 [6,31; 12,78]	NNH = 1 [1; 1]
Leukopenia	117/335 (35%)	20/337 (6%)	5,88 [3,75; 9,22]	NNH = 3 [2; 4]
Anemia	75/335 (22%)	37/337 (11%)	2,04 [1,42; 2,93]	NNH = 8 [5; 17]
Trombocytopenia	31/335 (9%)	8/337 (2%)	3,90 [1,82; 8,36]	NNH = 14 [9; 29]
Inne hematologiczne AE	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
Infekcje	180/335 (54%)	140/337 (42%)	1,29 [1,10; 1,52]	NNH = 8 [5; 21]
Hepatotoksyczność	92/335 (28%)	77/337 (23%)	1,20 [0,92; 1,56]	0,05 [-0,02; 0,11]
Toksyczność płucna ^a	85/335 (25%)	65/337 (19%)	1,32 [0,99; 1,75]	0,06 [-0,002; 0,12]
Wydłużenie odstępu QT	42/335 (13%)	21/337 (6%)	2,01 [1,22; 3,32]	NNH = 15 [9; 52]
Nefrotoksyczność	12/335 (4%)	5/337 (2%)	2,41 [0,86; 6,78]	0,02 [-0,003; 0,04]
Zator tętnicy płucnej	9/335 (3%)	3/337 (1%)	3,02 [0,82; 11,05]	0,02 [-0,002; 0,04]
Toksyczność płucna ^b	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 34,6 mies.

Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

a) Dotyczy zaburzeń układu oddechowego, takich jak kaszel, duszność itp.

b) Dotyczy śródmiąższowej choroby płuc.

Tabela 161.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 1–2. oraz 3. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentek dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	1–2. stopnia				3. stopnia			
	RBC + HTH, n/N (%)	HTH, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	RBC + HTH, n/N (%)	HTH, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia^a	51/335 (15%)	14/337 (4%)	3,66 [2,07; 6,49]	NNH = 9 [4; 14]	170/335 (51%)	10/337 (3%)	17,10 [9,20; 31,78]	NNH = 2 [1; 2]
Uderzenia gorąca	113/335 (34%)	113/337 (34%)	1,01 [0,81; 1,24]	0,002 [-0,07; 0,07]	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
Nudności	104/335 (31%)	65/337 (19%)	1,61 [1,23; 2,11]	NNH = 8 [5; 19]	2/335 (1%)	1/337 (<1%)	2,01 [0,18; 22,08]	0,003 [-0,01; 0,01]
Leukopenia^b	57/335 (17%)	15/337 (4%)	3,82 [2,21; 6,61]	NNH = 7 [5; 12]	44/335 (13%)	4/337 (1%)	11,07 [4,02; 30,45]	NNH = 8 [6; 12]
Ból stawów	97/335 (29%)	89/337 (26%)	1,10 [0,86; 1,40]	0,03 [-0,04; 0,09]	3/335 (1%)	3/337 (1%)	1,01 [0,20; 4,95]	0,0001 [-0,01; 0,01]
Zmęczenie	75/335 (22%)	83/337 (25%)	0,91 [0,69; 1,19]	-0,02 [-0,09; 0,04]	4/335 (1%)	0/337 (0%)	9,05 [0,49; 167,50]	0,01 [-0,001; 0,02]
Ból głowy	77/335 (23%)	79/337 (23%)	0,98 [0,74; 1,29]	-0,005 [-0,07; 0,06]	0/335 (0%)	3/337 (1%)	0,14 [0,01; 2,77]	-0,01 [-0,02; 0,003]
Anemia^c	60/335 (18%)	27/337 (8%)	2,24 [1,46; 3,43]	NNH = 10 [6; 20]	10/335 (3%)	7/337 (2%)	1,44 [0,55; 3,73]	0,01 [-0,01; 0,03]
Biegunka	63/335 (19%)	62/337 (18%)	1,02 [0,74; 1,40]	0,004 [-0,05; 0,06]	5/335 (1%)	1/337 (<1%)	5,03 [0,59; 42,82]	0,01 [-0,002; 0,03]
Wymioty	59/335 (18%)	54/337 (16%)	1,10 [0,78; 1,54]	0,02 [-0,04; 0,07]	5/335 (1%)	2/337 (1%)	2,51 [0,49; 12,87]	0,01 [-0,01; 0,02]
Łysienie	63/335 (19%)	39/337 (12%)	1,63 [1,12; 2,35]	NNH = 13 [7; 54]	nd ^d	nd ^d	nd	nd
Ból pleców	56/335 (17%)	61/337 (18%)	0,92 [0,66; 1,28]	-0,01 [-0,07; 0,04]	4/335 (1%)	4/337 (1%)	1,01 [0,25; 3,99]	0,0001 [-0,02; 0,02]
Zaparcia	55/335 (16%)	42/337 (12%)	1,32 [0,91; 1,91]	0,04 [-0,01; 0,09]	0/335 (0%)	0/337 (0%)	nd	nd
Gorączka	49/335 (15%)	27/337 (8%)	1,83 [1,17; 2,85]	NNH = 15 [8; 54]	2/335 (1%)	0/337 (0%)	5,03 [0,24; 104,37]	0,01 [-0,004; 0,02]
Kaszel	50/335 (15%)	39/337 (12%)	1,29 [0,87; 1,91]	0,03 [-0,02; 0,08]	0/335 (0%)	0/337 (0%)	nd	nd
Wysypka	43/335 (13%)	29/337 (9%)	1,49 [0,95; 2,33]	0,04 [-0,004; 0,09]	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
Zwiększenie stężenia ALT	25/335 (7%)	20/337 (6%)	1,26 [0,71; 2,22]	0,02 [-0,02; 0,05]	18/335 (5%)	5/337 (1%)	3,62 [1,36; 9,64]	NNH = 25 [15; 86]
Astenia	41/335 (12%)	41/337 (12%)	1,01 [0,67; 1,51]	0,001 [-0,05; 0,05]	2/335 (1%)	0/337 (0%)	5,03 [0,24; 104,37]	0,01 [-0,004; 0,02]
Bezsenność	42/335 (13%)	46/337 (14%)	0,92 [0,62; 1,36]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0/335 (0%)	0/337 (0%)	nd	nd

Zdarzenie niepożądane	1–2. stopnia				3. stopnia			
	RBC + HTH, n/N (%)	HTH, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	RBC + HTH, n/N (%)	HTH, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Zwiększenie stężenia AST	28/335 (8%)	26/337 (8%)	1,08 [0,65; 1,81]	0,01 [-0,03; 0,05]	12/335 (4%)	4/337 (1%)	3,02 [0,98; 9,26]	NNH = 41 [21; 1069]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	36/335 (11%)	29/337 (9%)	1,25 [0,78; 1,99]	0,02 [-0,02; 0,07]	2/335 (1%)	1/337 (<1%)	2,01 [0,18; 22,08]	0,003 [-0,01; 0,01]
Wydłużenie odstępu QT	33/335 (10%)	15/337 (4%)	2,21 [1,23; 4,00]	NNH = 18 [10; 65]	4/335 (1%)	0/337 (0%)	9,05 [0,49; 167,50]	0,01 [-0,001; 0,02]
Ból brzucha	32/335 (10%)	23/337 (7%)	1,40 [0,84; 2,34]	0,03 [-0,01; 0,07]	2/335 (1%)	1/337 (<1%)	2,01 [0,18; 22,08]	0,003 [-0,01; 0,01]
Ból mięśni	34/335 (10%)	37/337 (11%)	0,92 [0,60; 1,44]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0/335 (0%)	0/337 (0%)	nd	nd
Ból kończyn	34/335 (10%)	31/337 (9%)	1,10 [0,69; 1,75]	0,01 [-0,04; 0,05]	0/335 (0%)	3/337 (1%)	0,14 [0,01; 2,77]	-0,01 [-0,02; 0,003]
Zapalenie jamy ustnej	32/335 (10%)	25/337 (7%)	1,29 [0,78; 2,12]	0,02 [-0,02; 0,06]	2/335 (1%)	1/337 (<1%)	2,01 [0,18; 22,08]	0,003 [-0,01; 0,01]
Świąd	31/335 (9%)	13/337 (4%)	2,40 [1,28; 4,50]	NNH = 18 [10; 59]	0/335 (0%)	0/337 (0%)	nd	nd
Zmniejszenie apetytu	28/335 (8%)	27/337 (8%)	1,04 [0,63; 1,73]	0,003 [-0,04; 0,04]	2/335 (1%)	0/337 (0%)	5,03 [0,24; 104,37]	0,01 [-0,004; 0,02]
Ból mięśniowo-szkieletowy	29/335 (9%)	35/337 (10%)	0,83 [0,52; 1,33]	-0,02 [-0,06; 0,03]	1/335 (<1%)	1/337 (<1%)	1,01 [0,06; 16,02]	0,00002 [-0,01; 0,01]
Zakażenie dróg moczowych	29/335 (9%)	27/337 (8%)	1,08 [0,65; 1,78]	0,01 [-0,04; 0,05]	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
Nadciśnienie	18/335 (5%)	14/337 (4%)	1,29 [0,65; 2,56]	0,01 [-0,02; 0,04]	11/335 (3%)	9/337 (3%)	1,23 [0,52; 2,93]	0,01 [-0,02; 0,03]
Ból kości	26/335 (8%)	29/337 (9%)	0,90 [0,54; 1,50]	-0,01 [-0,05; 0,03]	1/335 (<1%)	3/337 (1%)	0,34 [0,04; 3,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Suchość skóry	27/335 (8%)	7/337 (2%)	3,88 [1,71; 8,79]	NNH = 16 [10; 37]	0/335 (0%)	0/337 (0%)	nd	nd
Ból jamy ustnej i gardła	26/335 (8%)	12/337 (4%)	2,18 [1,12; 4,25]	NNH = 23 [13; 139]	0/335 (0%)	0/337 (0%)	nd	nd
Zawroty głowy	22/335 (7%)	19/337 (6%)	1,16 [0,64; 2,11]	0,01 [-0,03; 0,05]	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
Depresja	21/335 (6%)	19/337 (6%)	1,11 [0,61; 2,03]	0,01 [-0,03; 0,04]	0/335 (0%)	1/337 (<1%)	0,34 [0,01; 8,20]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Duszność	17/335 (5%)	18/337 (5%)	0,95 [0,50; 1,81]	-0,003 [-0,04; 0,03]	3/335 (1%)	1/337 (<1%)	3,02 [0,32; 28,87]	0,01 [-0,01; 0,02]
Obrzęk obwodowy	18/335 (5%)	17/337 (5%)	1,07 [0,56; 2,03]	0,003 [-0,03; 0,04]	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]

Zdarzenie niepożądane	1–2. stopnia				3. stopnia			
	RBC + HTH, n/N (%)	HTH, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	RBC + HTH, n/N (%)	HTH, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Trombocytopenia	17/335 (5%)	3/337 (1%)	5,70 [1,69; 19,27]	NNH = 23 [14; 61]	2/335 (1%)	1/337 (<1%)	2,01 [0,18; 22,08]	0,003 [-0,01; 0,01]
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	19/335 (6%)	12/337 (4%)	1,59 [0,79; 3,23]	0,02 [-0,01; 0,05]	0/335 (0%)	0/337 (0%)	nd	nd
Ból piersi	18/335 (5%)	20/337 (6%)	0,91 [0,49; 1,68]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0/335 (0%)	0/337 (0%)	nd	nd
Niesercowy ból klatki piersiowej	18/335 (5%)	8/337 (2%)	2,26 [0,998; 5,13]	NNH = 33 [16; 1129]	0/335 (0%)	0/337 (0%)	nd	nd
Zwiększenie stężenia GGT	10/335 (3%)	13/337 (4%)	0,77 [0,34; 1,74]	-0,01 [-0,04; 0,02]	6/335 (2%)	12/337 (4%)	0,50 [0,19; 1,32]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Ból w górnej części brzucha	16/335 (5%)	21/337 (6%)	0,77 [0,41; 1,44]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0/335 (0%)	0/337 (0%)	nd	nd
Grypa	14/335 (4%)	22/337 (7%)	0,64 [0,33; 1,23]	-0,02 [-0,06; 0,01]	2/335 (1%)	0/337 (0%)	5,03 [0,24; 104,37]	0,01 [-0,004; 0,02]
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	8/335 (2%)	16/337 (5%)	0,50 [0,22; 1,16]	-0,02 [-0,05; 0,004]	1/335 (<1%)	1/337 (<1%)	1,01 [0,06; 16,02]	0,00002 [-0,01; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparaginianowa; GGT – gamma-glutamylotransferaza; nd – nie dotyczy

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów, gorączka neutropeniczna.

b) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby krwinek białych, limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów.

c) Dotyczy: anemia, obniżenie stężenia hemoglobiny.

d) Łysienie 3. stopnia nie jest uwzględnione w NCI CTCAE, wersja 4.03.

Tabela 162.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) szczególnego zainteresowania 3. stopnia dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia			
	RBC + HTH, n/N (%)	HTH, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia	174/335 (52%)	12/337 (4%)	14,59 [8,29; 25,67]	NNH = 2 [1; 2]
Leukopenia	50/335 (15%)	5/337 (2%)	10,06 [4,06; 24,91]	NNH = 7 [5; 10]
Anemia	12/335 (4%)	8/337 (2%)	1,51 [0,62; 3,64]	0,01 [-0,01; 0,04]
Trombocytopenia	2/335 (1%)	1/337 (<1%)	2,01 [0,18; 22,08]	0,003 [-0,01; 0,01]
Infekcje	16/335 (5%)	8/337 (2%)	2,01 [0,87; 4,64]	0,02 [-0,004; 0,05]
Hepatotoksyczność	35/335 (10%)	21/337 (6%)	1,68 [0,997; 2,82]	NNH = 23 [11; 2162]
Toksyczność płucna ^a	4/335 (1%)	1/337 (<1%)	4,02 [0,45; 35,81]	0,01 [-0,004; 0,02]
Wydłużenie odstępu QT	6/335 (2%)	3/337 (1%)	2,01 [0,51; 7,98]	0,01 [-0,01; 0,03]
Nefrotoksyczność	1/335 (<1%)	1/337 (<1%)	1,01 [0,06; 16,02]	0,00002 [-0,01; 0,01]
Zator tętnicy płucnej	4/335 (1%)	2/337 (1%)	2,01 [0,37; 10,91]	0,01 [-0,01; 0,02]

Mediana okresu obserwacji: 34,6 mies.

Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

a) Dotyczy zaburzeń układu oddechowego, takich jak kaszel, duszność itp.

Tabela 163.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 4. stopnia raportowane u ≥ 1 pacjentki* dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia ^a	33/335 (10%)	2/337 (1%)	16,60 [4,02; 68,62]	NNH = 10 [7; 16]
Leukopenia ^b	4/335 (1%)	0/337 (0%)	9,05 [0,49; 167,50]	0,01 [-0,001; 0,02]
Wydłużenie odstępu QT	0/335 (0%)	1/337 (<1%)	0,34 [0,01; 8,20]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Ból brzucha	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
Duszność	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
Trombocytopenia	0/335 (0%)	1/337 (<1%)	0,34 [0,01; 8,20]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Zwiększenie stężenia GGT	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

GGT – gamma-glutamylotransferaza

* Założenie przyjęte przez autorów analizy. Szczegółowe wyniki dostępne są w publikacji Tripathy 2018a.

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów, gorączka neutropeniczna.

b) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby krwinek białych, limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów.

Tabela 164.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) specjalnego zainteresowania 4. stopnia dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia	39/335 (12%)	3/337 (1%)	13,08 [4,08; 41,91]	NNH = 9 [6; 13]
Leukopenia	4/335 (1%)	1/337 (<1%)	4,02 [0,45; 35,81]	0,01 [-0,004; 0,02]
Trombocytopenia	1/335 (<1%)	1/337 (<1%)	1,01 [0,06; 16,02]	0,00002 [-0,01; 0,01]

Zdarzenie niepożądane	RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Inne AE hematologiczne	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
Hepatotoksyczność	2/335 (1%)	2/337 (1%)	1,01 [0,14; 7,10]	0,00004 [-0,01; 0,01]
Toksyczność płucna^a	1/335 (<1%)	1/337 (<1%)	1,01 [0,06; 16,02]	0,00002 [-0,01; 0,01]
Wydłużenie odstępu QT	0/335 (0%)	1/337 (<1%)	0,34 [0,01; 8,20]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Nefrotoksyczność	0/335 (0%)	1/337 (<1%)	0,34 [0,01; 8,20]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Zator tętnicy płucnej	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 34,6 mies.

Dane pochodzą z publikacji Im 2019.

GGT – gamma-glutamylotransferaza

a) Dotyczy zaburzeń układu oddechowego, takich jak kaszel, duszność itp.

Tabela 165.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. oraz 4. stopnia dla porównania RBC + TMX vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	RBC + TMX, n/N (%)	TMX, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	RBC + TMX, n/N (%)	TMX, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia	34/87 (39%)	2/90 (2%)	17,59 [4,36; 70,98]	NNH = 2 [2; 3]	8/87 (9%)	1/90 (1%)	8,28 [1,06; 64,79]	NNH = 12 [6; 61]
Leukopenia	7/87 (8%)	1/90 (1%)	7,24 [0,91; 57,64]	NNH = 14 [7; 121]	bd	bd	nd	nd
Zwiększenie stężenia GGT	5/87 (6%)	3/90 (3%)	1,72 [0,42; 7,00]	0,02 [-0,04; 0,09]	bd	bd	nd	nd
Zwiększenie stężenia ALT	6/87 (7%)	2/90 (2%)	3,10 [0,64; 14,96]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd	bd	nd	nd
Nadciśnienie	5/87 (6%)	2/90 (2%)	2,59 [0,52; 12,98]	0,04 [-0,02; 0,09]	bd	bd	nd	nd

ALT – aminotransferaza alaninowa; bd – brak danych; GGT – gamma-glutamylotransferaza; nd – nie dotyczy

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Bardia 2018. W tabeli przedstawiono AE z badania MONALEESA-7 raportowane u ≥5% pacjentek.

Tabela 166.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u >0,5% pacjentek* z grupy RBC + HTH dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Anemia	4/335 (1%)	0/337 (0%)	9,05 [0,49; 167,50]	0,01 [-0,001; 0,02]
Gorączka neutropeniczna	3/335 (1%)	1/337 (<1%)	3,02 [0,32; 28,87]	0,01 [-0,01; 0,02]
Ból brzucha	5/335 (1%)	0/337 (0%)	11,07 [0,61; 199,33]	NNH = 67 [34; 1328]
Biegunka	2/335 (1%)	2/337 (1%)	1,01 [0,14; 7,10]	0,00004 [-0,01; 0,01]
Nudności	2/335 (1%)	2/337 (1%)	1,01 [0,14; 7,10]	0,00004 [-0,01; 0,01]
Wymioty	3/335 (1%)	2/337 (1%)	1,51 [0,25; 8,97]	0,003 [-0,01; 0,02]
Gorączka	3/335 (1%)	2/337 (1%)	1,51 [0,25; 8,97]	0,003 [-0,01; 0,02]
Polekowe uszkodzenie wątroby	4/335 (1%)	1/337 (<1%)	4,02 [0,45; 35,81]	0,01 [-0,004; 0,02]
Zapalenie żołądka i jelit	2/335 (1%)	0/337 (0%)	5,03 [0,24; 104,37]	0,01 [-0,004; 0,02]
Zakażenie płuc	2/335 (1%)	0/337 (0%)	5,03 [0,24; 104,37]	0,01 [-0,004; 0,02]
Ból pleców	4/335 (1%)	1/337 (<1%)	4,02 [0,45; 35,81]	0,01 [-0,004; 0,02]
Duszność	5/335 (1%)	2/337 (1%)	2,51 [0,49; 12,87]	0,01 [-0,01; 0,02]
Wysięk opłucnowy	6/335 (2%)	4/337 (1%)	1,51 [0,43; 5,30]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zator tętnicy płucnej	2/335 (1%)	1/337 (<1%)	2,01 [0,18; 22,08]	0,003 [-0,01; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

Dane pochodzą z raportu do badania MONALEESA-7 opublikowanego na stronie producenta leku.

* Założenie przyjęte przez autorów analizy. Szczegółowe wyniki dostępne są w raporcie do badania MONALEESA-7 opublikowanym na stronie producenta leku.

Tabela 167.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) przypisane do schematu leczenia/podejrzewane o związek z leczeniem* raportowane u ≥ 1 pacjentki** dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
1–2. stopnia				
Biegunka	0/335 (0%)	1/337 (<1%)	0,34 [0,01; 8,20]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Nudności	0/335 (0%)	1/337 (<1%)	0,34 [0,01; 8,20]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Wymioty	0/335 (0%)	1/337 (<1%)	0,34 [0,01; 8,20]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Polekowe uszkodzenie wątroby	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
Zapalenie żołądka i jelit	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
Zakażenie płuc	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
3. stopnia				
Gorączka neutropeniczna	3/335 (1%)	0/337 (0%)	7,04 [0,37; 135,80]	0,01 [-0,003; 0,02]
Anemia	2/335 (1%)	0/337 (0%)	5,03 [0,24; 104,37]	0,01 [-0,004; 0,02]
Neutropenia	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
Zapalenie jamy ustnej	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]

Zdarzenie niepożądane	RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
Polekowe uszkodzenie wątroby	2/335 (1%)	0/337 (0%)	5,03 [0,24; 104,37]	0,01 [-0,004; 0,02]
Hepatotoksyczność	0/335 (0%)	1/337 (<1%)	0,34 [0,01; 8,20]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
Zwiększenie stężenia ALT	1/335 (<1%)	1/337 (<1%)	1,01 [0,06; 16,02]	0,00002 [-0,01; 0,01]
Zwiększenie stężenia AST	1/335 (<1%)	1/337 (<1%)	1,01 [0,06; 16,02]	0,00002 [-0,01; 0,01]
Zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
Martwica kości	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
Zakrzepica zatoki strzałkowej górnej	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]
Krwawienie z pochwy	0/335 (0%)	1/337 (<1%)	0,34 [0,01; 8,20]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Zator tętnicy płucnej	1/335 (<1%)	1/337 (<1%)	1,01 [0,06; 16,02]	0,00002 [-0,01; 0,01]
4. stopnia				
Polekowe uszkodzenie wątroby	1/335 (<1%)	1/337 (<1%)	1,01 [0,06; 16,02]	0,00002 [-0,01; 0,01]
Zawał mózgu	1/335 (<1%)	0/337 (0%)	3,02 [0,12; 73,82]	0,003 [-0,01; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparaginianowa

* Ang. *attributed to the study regimen/with suspected relationship to study drug.*

** Założenie przyjęte przez autorów analizy. Szczegółowe wyniki dostępne są w publikacji Tripa hy 2018a.

Aneks E. Szczegółowe wyniki badań

E.1. Wyniki badań dla TMX vs LTR/ANS PO25, Bonneterre 2001

Dla badań PO25 oraz Bonneterre 2001 dostępne są także wyniki dla dłuższych okresów obserwacji (mediana okresu obserwacji PO25: 32 mies., Bonneterre 2001: 43,7 mies.), jednak ze względu na przeprowadzenie porównania pośredniego z badaniem MONALEESA-7 (mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.) analizę oparto o dane z okresów obserwacji zbliżonych do badania MONALEESA-7, tj. 18 mies. (mediana) z badania PO25 oraz 18,2 mies. (mediana) z badania Bonneterre 2001. Szczegółowe wyniki badań PO25 oraz Bonneterre 2001 pochodzące z dłuższego okresu obserwacji dostępne są w publikacjach źródłowych.

Prezentowane wyniki dotyczą populacji pacjentek ogółem, bez względu na status HR i HER2. Analizę w podgrupach ze względu na status HR i HER2 przedstawiono w Aneksie E.1.8.

E.1.1. Progresja choroby

Tabela 168.

Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania TMX vs IA (ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi – metaanaliza 2 RCT (TARGET, North American) wchodzących w skład badania Bonneterre 2001

Mediana okresu obserwacji	Badanie	TMX		IA		TMX vs IA	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P/TH**
19 mies.	TARGET	328	8,3 mies. [bd]	340	8,2 mies. [bd]	0,99 [0,86; 1,12]*	0,941
17,7 mies.	North American	182	5,6 mies. [bd]	171	11,1 mies. [bd]	1,44 [1,16; 1,72]*	0,005
MA: ANS		510	nd	511	nd	1,19 [0,82; 1,71]	0,002

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

* Autorzy badania raportowali jedynie wartość HR oraz dolny przedział ufności [95% CI]. Górny przedział ufności obliczono zakładając, że przedział ufności jest symetryczny względem wartości średniej.

** Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 169.

Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji	Zastosowany IA	TMX		IA		TMX vs IA	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P/TH**
18 mies.	LTR	454	6,0 mies. [bd]	453	9,4 mies. [bd]	1,43 [1,22; 1,67]*	0,0001
18,2 mies.	ANS	510	7,0 mies. [bd]	511	8,5 mies. [bd]	1,19 [0,82; 1,71] ^a	0,002 ^a
MA: IA		964	nd	964	nd	1,39 [1,20; 1,61]	0,368

LTR z badania PO25, ANS z publikacji Bonneterre 2001 (badania TARGET + North American). MA – metaanaliza; TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*)

* Wartość HR w publikacji była raportowana dla porównania LTR/ANS vs TMX. Obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR/ANS.

** Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Ze względu na brak wyników dla [95% CI] w badaniu Bonneterre 2001, w tabeli przedstawiono wynik metaanalizy składowych badania Bonneterre 2001 (TARGET, North American; obliczenia własne).

Tabela 170.

Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) dla porównania TMX vs IA (ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi – metaanaliza 2 RCT (TARGET, North American) wchodzących w skład badania Bonneterre 2001

Mediana okresu obserwacji	Badanie	TMX		IA		TMX vs IA	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P/TH**
19 mies.	TARGET	328	6,0 mies. [bd]	340	6,2 mies. [bd]	1,03 [0,89; 1,17]*	bd
17,7 mies.	North American	182	5,4 mies. [bd]	171	7,6 mies. [bd]	1,35 [1,11; 1,59]*	bd
MA: ANS		510	nd	511	nd	1,17 [0,90; 1,53]	0,02

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

* Autorzy badania raportowali jedynie wartość HR oraz dolny przedział ufności [95% CI]. Górny przedział ufności obliczono zakładając, że przedział ufności jest symetryczny względem wartości średniej.

** Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 171.

Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji	Zastosowany IA	TMX		IA		TMX vs IA	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	P/TH**
18 mies.	LTR	454	5,7 mies. (bd) ^a	453	9,2 mies. (bd) ^b	1,41 [1,22; 1,64]*	0,0001
18,2 mies.	ANS	510	bd	511	bd	1,17 [0,90; 1,53] ^c	bd
MA: IA		964	nd	964	nd	1,35 [1,19; 1,54]	0,223

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonneterre 2001. MA – metaanaliza; TTF – czas, po którym można stwierdzić niepowodzenie leczenia (ang. *time to treatment failure*)

* Wartość HR w publikacji była raportowana dla porównania LTR/ANS vs TMX. Obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR/ANS.

** Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (25 tyg.), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.b) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (40 tyg.), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

c) Ze względu na brak wyników dla [95% CI] w badaniu Bonneterre 2001, w tabeli przedstawiono wynik metaanalizy składowych badania Bonneterre 2001 (TARGET, North American; obliczenia własne).

E.1.2. Przeżycie całkowite

W badaniu PO25 (TMX vs LTR) odnotowano 42 zgony w ramieniu TMX oraz 29 zgonów w ramieniu LTR (mediana okresu obserwacji: 18 mies., dane pochodzą z raportu FDA 2001).

W badaniu Bonneterre 2001 (TMX vs ANS) odnotowano 126 zgonów w grupie pacjentek otrzymujących TMX oraz 139 zgonów w ramieniu ANS (mediana okresu obserwacji: 18,2 mies., dane pochodzą z raportu FDA 2000).

Dla mediany okresu obserwacji 18 mies. w badaniu PO25 oraz 18,2 mies. w badaniu Bonneterre 2001 dane odnośnie do przeżycia całkowitego były niedojrzałe. Wyniki analizy przeżycia całkowitego przedstawiono dopiero dla 2-krotnie dłuższych okresów obserwacji (dane z aktualizacji wyników).

Tabela 172.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji	Zastosowany IA	TMX		IA		TMX vs LTR	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P/TH*
Dane z pierwotnych analiz – krótszy okres obserwacji							
18 mies.	LTR	bd	bd	bd	bd	bd	bd
18,2 mies.	ANS	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Dane z aktualizacji wyników – dłuższy okres obserwacji							
32 mies.	LTR	458	30 mies. [bd]	458	34 mies. [bd]	bd	0,53
43,7 mies.	ANS	510	40,1 mies. [bd]	511	39,2 mies. [bd]	1,03 [0,87; 1,19]**	bd
	MA: IA	968	nd	969	nd	nd	nd

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonnetterre 2001. MA – metaanaliza

* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

** Autorzy badania raportowali jedynie wartość HR oraz dolny przedział ufności [95% CI] dla porównania ANS vs TMX. Górny przedział ufności obliczono zakładając, że przedział ufności jest symetryczny względem wartości średniej. Obliczenia własne dla porównania TMX vs ANS.

Tabela 173.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + LTR vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji	Zastosowany IA	OS, HR [95%CI]	
		TMX vs IA	
bd	LTR	1,04 [0,92; 1,19] ^a	

a) W publikacjach dla badania PO25 nie raportowano wartości HR odnośnie do OS. Do AKL wykorzystano natomiast dane z przeglądu systematycznego Riemsma 2010. Wartość HR w publikacji była raportowana dla porównania LTR vs TMX. Obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

E.1.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 174.

Odpowiedź na leczenie dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi dla populacji ITT

Mediana okresu obserwacji	Zastosowany IA	TMX	IA	TMX vs IA		
		n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	P/TH*
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)						
18 mies.	LTR	92/454 (20%)	137/453 (30%)	0,67 [0,53; 0,84] OR = 0,58 [0,43; 0,79] ^a	NNH = 10 [6; 22]	0,006
18,2 mies.	ANS	138/510 (27%)	148/511 (29%)	0,93 [0,77; 1,14]	-0,02 [-0,07; 0,04]	bd
	MA: IA	230/964 (24%)	285/964 (30%)	0,80 [0,57; 1,10]	-0,06 [-0,14; 0,02]	0,03
Korzyść kliniczna (CBR)						
18 mies.	LTR ^b	173/454 (38%)	221/453 (49%)	0,78 [0,67; 0,91] OR = 0,65 [0,50; 0,84] ^a	NNH = 9 [5; 23]	0,001
18,2 mies.	ANS ^c	265/510 (52%)	291/511 (57%)	0,91 [0,82; 1,02]	-0,05 [-0,11; 0,01]	0,1129
	MA: IA	438/964 (45%)	512/964 (53%)	0,86 [0,78; 0,94]	NNH = 13 [8; 30]	0,103

Mediana okresu obserwacji	Zastosowany IA	TMX		IA		TMX vs IA	
		n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	P/TH*	
Całkowita odpowiedź (CR)							
18 mies.	LTR	13/454 (3%)	34/453 (8%)	0,38 [0,20; 0,71]	NNH = 21 [13; 56]	bd	
18,2 mies.	ANS	20/510 (4%)	26/511 (5%)	0,77 [0,44; 1,36]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd	
	MA: IA	33/964 (3%)	60/964 (6%)	0,55 [0,36; 0,83]	NNH = 35 [21; 111]	0,103	
Częściowa odpowiedź (PR)							
18 mies.	LTR	79/454 (17%)	103/453 (23%)	0,77 [0,59; 0,995]	NNH = 18 [9; 742]	bd	
18,2 mies.	ANS	117/510 (23%)	123/511 (24%)	0,95 [0,76; 1,19]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd	
	MA: IA	196/964 (20%)	226/964 (23%)	0,87 [0,73; 1,03]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,210	
Stabilna choroba (SD)^d							
18 mies.	LTR	bd	bd	nd	nd	bd	
18,2 mies.	ANS	≥24 tyg.: 128/510 (25%)	≥24 tyg.: 143/511 (28%)	0,90 [0,73; 1,10]	-0,03 [-0,08; 0,03]	bd	
		<24 tyg.: 10/510 (2%)	<24 tyg.: 15/510 (3%)	0,67 [0,30; 1,47]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	
	MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd	
Progresja choroby (PD)							
18 mies.	LTR	250/454 (55%)	200/453 (44%)	1,25 [1,09; 1,42]	NNH = 9 [5; 22]	bd	
18,2 mies.	ANS	235/510 (46%)	204/511 (40%)	1,15 [1,002; 1,33]	NNH = 16 [8; 1053]	bd	
	MA: IA	485/964 (%)	404/964 (%)	1,20 [1,09; 1,32]	NNH = 11 [7; 25]	0,434	
Nieznana odpowiedź							
18 mies.	LTR ^e	31/454 (7%)	32/453 (7%)	0,97 [0,60; 1,56]	-0,002 [-0,04; 0,03]	bd	
18,2 mies.	ANS	bd	bd	nd	nd	bd	
	MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd	

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonnetterre 2001. MA – metaanaliza

* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Wartość OR w publikacji była raportowana dla porównania LTR vs TMX. Obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

b) CRB definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak CR lub PD trwający co najmniej 24 tyg.

c) CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg.

d) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

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

Tabela 175.

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) oraz korzyści klinicznej dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji	Zastosowany IA	TMX		IA		TMX vs IA	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]*	P/TH**
TTR							
18 mies.	LTR	454	3,2 mies. (bd) ^a	453	3,2 mies. (bd) ^a	bd	bd
18,2 mies.	ANS	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Mediana okresu obserwacji	Zastosowany IA	TMX		IA		TMX vs IA	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]*	P/TH**
DOR							
18 mies.	LTR	454	23,0 mies. (bd) ^b	453	23,5 mies. (bd) ^c	1,19 [0,79; 1,79]	0,4
18,2 mies.	ANS	510	17,2 mies. (2,7–36,9)	511	16,4 mies. (2,1–39,2)	bd	bd
Czas trwania korzyści klinicznej							
18 mies.	LTR	454	19,3 mies. (bd) ^d	453	18,6 mies. (bd) ^e	1,23 [0,93; 1,61]	0,1
18,2 mies.	ANS	510	14,6 mies. (2,5–41,4)	511	15,9 (2,1–39,2)	bd	bd

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonnetterre 2001.

DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to treatment response*)

* Wartość HR w publikacji była raportowana dla porównania LTR/ANS vs TMX. Obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR/ANS.

** Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

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

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

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

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

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

E.1.4. Ekspozycja na leczenie

Tabela 176.

Pacjentki z rakiem piersi biorące udział w badaniu dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS)

Mediana okresu obserwacji	Zastosowany IA	Kontynuowanie terapii	TMX	IA
			n/N (%)	n/N (%)
18 mies.	LTR	Pacjentki, które nie rozpoczęły leczenia	1/458 (<1%)*	1/458 (<1%)*
		Pacjentki nieuwzględnione w analizie skuteczności ^a	4/458 (1%)	5/458 (1%)
		Pacjentki kontynuujące terapię w momencie <i>cut-off</i> (marzec 2000 roku)	67/458 (15%)	111/458 (24%)
		<i>Cross-over</i> (TMX -> IA oraz IA -> TMX) niezależnie od przyczyn	194/458 (42%)	197/458 (43%)
18,2 mies.	ANS	Pacjentki, które nie rozpoczęły leczenia	1/510 (<1%)**	3/511 (1%)**
		Pacjentki, które otrzymały leczenie	511/510 (>100%)** ^b	506/511 (99%)**
		Pacjentki kontynuujące terapię w momencie <i>cut-off</i> (10 marca 1999 roku)	128/510 (25%)**	149/511 (29%)**
		<i>Cross-over</i> (TMX -> IA oraz IA -> TMX) niezależnie od przyczyn	134/510 (26%)**	137/511 (27%)**

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonnetterre 2001.

* Dane pochodzą z raportu FDA 2001. ** Dane pochodzą z raportu FDA 2000.

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

b) Jedna pacjentka przypisana do grupy IA otrzymała TMX.

E.1.5. Zaprzeszanie terapii

Tabela 177.

Zaprzeszanie terapii ogółem dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji	Zastosowany IA	TMX	IA	TMX vs LTR	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
18 mies.	LTR	bd	bd	nd	nd
32 mies.		427/458 (93%)	401/458 (88%)	1,06 [1,02; 1,11]	NNH = 17 [10; 53]
18,2 mies.	ANS	383/510 (75%)*	357/511 (70%)*	1,07 [0,996; 1,16]	0,05 [-0,002; 0,11]

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonnetterre 2001.

* Dane pochodzą z raportu FDA 2000.

E.1.6. Zdarzenia niepożądane

Tabela 178.

Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji	Zastosowany IA	TMX	IA	TMX vs IA		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	P/TH*
AE ogółem						
18 mies.	LTR	394/455 (87%)	408/455 (90%)	0,97 [0,92; 1,01]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
18,2 mies.	ANS	bd	bd	nd	nd	bd
	MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
AE uznane za związane z leczeniem						
18 mies.	LTR	168/455 (37%)	173/455 (38%)	0,97 [0,82; 1,15]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd
18,2 mies.	ANS	bd	bd	nd	nd	bd
	MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
AE prowadzące do zaprzestania terapii						
18 mies.	LTR	31/455 (7%)**	19/455 (4%)**	1,63 [0,94; 2,85]	0,03 [-0,003; 0,06]	bd
18,2 mies.	ANS	27/511 (5%) ^a	24/506 (5%) ^b	1,11 [0,65; 1,90]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
	MA: IA	58/966 (%)	43/961 (%)	1,34 [0,91; 1,97]	0,02 [-0,005; 0,04]	0,333
SAE						
18 mies.	LTR	106/455 (23%)**	101/455 (22%)**	1,05 [0,83; 1,33]	0,01 [-0,04; 0,07]	bd
18,2 mies.	ANS	bd	bd	nd	nd	bd
	MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd

Mediana okresu obserwacji	Zastosowany IA	TMX	IA	TMX vs IA		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	P/TH*
Zgony						
18 mies.	LTR	bd	bd	nd	nd	bd
18,2 mies.	ANS	7/511 (1%) ^c	10/506 (2%) ^c	0,69 [0,27; 1,81]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
MA: IA		nd	nd	nd	nd	nd

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonneterre 2001. MA – metaanaliza

* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH). ** Dane pochodzą z raportu FDA 2001.

a) W tym u 13 pacjentek zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii były podejrzewane o związek z leczeniem (ang. *considered to be drug-related*).

b) W tym u 10 pacjentek zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii były podejrzewane o związek z leczeniem (ang. *considered to be drug-related*).

c) Żaden zgon nie został uznany za związany z leczeniem (ang. *considered to be causally related to trial therapy*).

Tabela 179.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem* dla porównania TMX vs IA (LTR, ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi

Zdarzenie niepożądane	Mediana okresu obserwacji	Zastosowany IA	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				
			TMX	IA	TMX vs IA		
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	P/TH**
Ból kości	18 mies.	LTR	83/455 (18%)	89/455 (20%)	0,93 [0,71; 1,22]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
	18,2 mies.	ANS	bd	bd	nd	nd	bd
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Uderzenia gorąca	18 mies.	LTR	70/455 (15%)	81/455 (18%)	0,86 [0,65; 1,16]	-0,02 [-0,07; 0,02]	bd
	18,2 mies.	ANS	118/511 (23%)	134/506 (27%)	0,87 [0,70; 1,08]	-0,03 [-0,09; 0,02]	0,2176
		MA: IA	188/966 (19%)	215/961 (22%)	0,87 [0,73; 1,03]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,961
Ból pleców	18 mies.	LTR	79/455 (17%)	77/455 (17%)	1,03 [0,77; 1,37]	0,004 [-0,04; 0,05]	bd
	18,2 mies.	ANS	bd	bd	nd	nd	bd
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Nudności	18 mies.	LTR	72/455 (16%)	66/455 (15%)	1,09 [0,80; 1,48]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd
	18,2 mies.	ANS	106/511 (21%)	94/506 (19%)	1,12 [0,87; 1,43]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
		MA: IA	178/966 (18%)	160/961 (17%)	1,11 [0,91; 1,34]	0,02 [-0,02; 0,05]	0,908
Wymioty	18 mies.	LTR	bd	bd	nd	nd	bd
	18,2 mies.	ANS	36/511 (7%)	38/506 (8%)	0,94 [0,60; 1,46]	-0,005 [-0,04; 0,03]	bd
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Biegunka	18 mies.	LTR	bd	bd	nd	nd	bd
	18,2 mies.	ANS	33/511 (7%)	40/506 (8%)	0,82 [0,52; 1,27]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Ból stawów	18 mies.	LTR	58/455 (13%)	63/455 (14%)	0,92 [0,66; 1,28]	-0,01 [-0,06; 0,03]	bd
	18,2 mies.	ANS	82/511 (16%)	81/506 (16%)	1,00 [0,76; 1,33]	0,0004 [-0,04; 0,05]	bd

Zdarzenie niepożądane	Mediana okresu obserwacji	Zastosowany IA	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				
			TMX	IA	TMX vs IA		
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	P/TH**
		MA: IA	140/966 (%)	144/961 (%)	0,97 [0,78; 1,20]	-0,005 [-0,04; 0,03]	0,701
Duszność	18 mies.	LTR	66/455 (15%)	62/455 (14%)	1,06 [0,77; 1,47]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd
	18,2 mies.	ANS	bd	bd	nd	nd	bd
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Kaszel	18 mies.	LTR	47/455 (10%)	49/455 (11%)	0,96 [0,66; 1,40]	-0,004 [-0,04; 0,04]	bd
	18,2 mies.	ANS	bd	bd	nd	nd	bd
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Zmęczenie	18 mies.	LTR	51/455 (11%)	48/455 (11%)	1,06 [0,73; 1,54]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
	18,2 mies.	ANS	bd	bd	nd	nd	bd
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Zakrzepy zatorowe	18 mies.	LTR	11/455 (2%)	6/455 (1%)	1,83 [0,68; 4,92]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	18,2 mies.	ANS	bd	bd	nd	nd	bd
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Choroba zakrzepowa	18 mies.	LTR	bd	bd	nd	nd	bd
	18,2 mies.	ANS	33/511 (7%)	15/506 (4%)	2,18 [1,20; 3,96]	NNH = 28 [16; 111]	0,0434
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Zatorowość płucna	18 mies.	LTR	1/455 (<1%)	1/455 (<1%)	1,00 [0,06; 15,94]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
	18,2 mies.	ANS	bd	bd	nd	nd	bd
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Depresja	18 mies.	LTR	bd	bd	nd	nd	bd
	18,2 mies.	ANS	32/511 (6%)	23/506 (5%)	1,38 [0,82; 2,32]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,2676

Zdarzenie niepożądane	Mediana okresu obserwacji	Zastosowany IA	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				
			TMX	IA	TMX vs IA		
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	P/TH**
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Zaostrzenie objawów nowotworu (ang. tumor flare)	18 mies.	LTR	bd	bd	nd	nd	bd
	18,2 mies.	ANS	18/511 (4%)	15/506 (3%)	1,19 [0,61; 2,33]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,7241
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Suchość pochwy	18 mies.	LTR	bd	bd	nd	nd	bd
	18,2 mies.	ANS	3/511 (1%)	9/506 (2%)	0,33 [0,09; 1,21]	-0,01 [-0,03; 0,001]	0,0890
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Letarg	18 mies.	LTR	bd	bd	nd	nd	bd
	18,2 mies.	ANS	15/511 (3%)	6/506 (1%)	2,48 [0,97; 6,33]	NNH = 57 [28; 11714]	0,0754
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Krwawienie z pochwy	18 mies.	LTR	bd	bd	nd	nd	bd
	18,2 mies.	ANS	11/511 (2%)	5/506 (1%)	2,18 [0,76; 6,23]	0,01 [-0,004; 0,03]	0,2066
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Ból	18 mies.	LTR	bd	bd	nd	nd	bd
	18,2 mies.	ANS	72/511 (14%)	71/506 (14%)	1,00 [0,74; 1,36]	0,001 [-0,04; 0,04]	bd
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd
Zwiększenie masy ciała	18 mies.	LTR	bd	bd	nd	nd	bd
	18,2 mies.	ANS	8/511 (2%)	11/506 (2%)	0,72 [0,29; 1,78]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,4975
		MA: IA	nd	nd	nd	nd	nd

LTR z badania PO25, ANS z badania Bonneterre 2001. MA – metaanaliza

* PO25: raportowane u $\geq 10\%$ pacjentek danych grup, z wyjątkiem zakrzepów zatorowych oraz zatorowości płucnej (raportowane u $< 10\%$ populacji); Bonneterre 2001: predefiniowane zdarzenia niepożądane.

** Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 180.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)* porównania TMX vs IA (ANS) w terapii pacjentek z rakiem piersi – metaanaliza 2 RCT (TARGET, North American) wchodzących w skład badania Bonnetterre 2001

Mediana okresu obserwacji	Badanie	TMX	IA	TMX vs IA		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P/TH**
Nudności						
19 mies.	TARGET	2/329 (1%)	4/336 (1%)	0,51 [0,09; 2,77]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
17,7 mies.	North American	5/182 (3%)	4/170 (2%)	1,17 [0,32; 4,28]	0,004 [-0,03; 0,04]	bd
	MA: ANS	7/511 (1%)	8/506 (2%)	0,85 [0,31; 2,32]	-0,002 [-0,02; 0,01]	0,447
Duszność						
19 mies.	TARGET	4/329 (1%)	1/336 (<1%)	4,09 [0,46; 36,36]	0,01 [-0,004; 0,02]	bd
17,7 mies.	North American	1/182 (1%)	7/170 (4%)	0,13 [0,02; 1,07]	NNT = 29 [15; 254]	bd
	MA: ANS	5/511 (1%)	8/506 (2%)	0,73 [0,03; 20,91]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,026
Ból brzucha						
19 mies.	TARGET	bd	bd	nd	nd	bd
17,7 mies.	North American	2/182 (1%)	2/170 (1%)	0,93 [0,13; 6,56]	-0,001 [-0,02; 0,02]	bd
	MA: ANS	nd	nd	nd	nd	nd
Ból pleców						
19 mies.	TARGET	bd	bd	nd	nd	bd
17,7 mies.	North American	0/182 (0%)	3/170 (2%)	0,13 [0,01; 2,57]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
	MA: ANS	nd	nd	nd	nd	nd
Zator tętnicy płucnej						
19 mies.	TARGET	bd	bd	nd	nd	bd
17,7 mies.	North American	1/182 (1%)	2/170 (1%)	0,47 [0,04; 5,10]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	MA: ANS	nd	nd	nd	nd	nd
Wymioty						
19 mies.	TARGET	bd	bd	nd	nd	bd
17,7 mies.	North American	6/182 (3%)	1/170 (1%)	5,60 [0,68; 46,07]	0,03 [-0,001; 0,06]	bd
	MA: ANS	nd	nd	nd	nd	nd
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)						
19 mies.	TARGET	bd	bd	nd	nd	bd
17,7 mies.	North American	2/182 (1%)	3/170 (2%)	1,87 [0,17; 20,42]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	MA: ANS	nd	nd	nd	nd	nd
Wysięk opłucnowy						
19 mies.	TARGET	bd	bd	nd	nd	bd
17,7 mies.	North American	2/182 (1%)	1/170 (1%)	1,87 [0,17; 20,42]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	MA: ANS	nd	nd	nd	nd	nd

MA – metaanaliza

* TARGET, North American: raportowane u $\geq 1\%$ pacjentek danych grup. W niniejszej analizie przedstawiono jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły także w badaniu MONALEESA-7, szczegółowe wyniki dostępne są w publikacjach źródłowych (dane pochodzą z raportu FDA 2000).

** Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

E.1.7. Jakość życia

W badaniach PO25 oraz Bonneterre 2001 nie oceniano jakości życia pacjentek.

E.1.8. Analiza w podgrupach (badanie PO25, Bonneterre 2001)

E.1.8.1 Hormonowrażliwość

Tabela 181.
Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania TMX vs IA – ze względu na status HR

Mediana okresu obserwacji	Podgrupa	TMX		IA		TMX vs LTR	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	P
18 mies.	Ogółem	454	6,0 mies. (bd)	453	9,4 mies. (bd)	1,43 [1,22; 1,67]^a	0,0001
	HR+	305	6,0 mies. (bd) ^b	294	9,7 mies. (bd) ^c	1,43 [1,19; 1,72]^a	0,0002
	Nieznany status HR/HR-	149	6,0 mies. (bd) ^b	159	9,2 mies. (bd) ^d	1,37 [1,05; 1,79]^a	0,02
	Wartość p dla interakcji						0,796
32 mies.	Ogółem	454	6,0 mies. (bd)	453	9,4 mies. (bd)	1,39 [bd] ^a	<0,0001
	HR+	305	6,0 mies. (bd)	294	9,4 mies. (bd)	1,45 [1,20; 1,72]^a	bd
	Nieznany status HR	149	6,0 mies. (bd)	159	9,2 mies. (bd)	1,30 [1,01; 1,67]^a	bd
	Wartość p dla interakcji						0,480

a) Wartość HR w publikacji była raportowana dla porównania LTR vs TMX. Obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

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

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

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

Tabela 182.
Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania TMX vs IA (ANS) – ze względu na status HR

Mediana okresu obserwacji	Podgrupa	TMX		IA (ANS)		TMX vs IA	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
18,2 mies.	Ogółem	510	7,0 mies. [bd]	511	8,5 mies. [bd]	1,19 [0,82; 1,71] ^a	0,002 ^a
	HR+	306	6,4 mies. [bd]	305	10,7 mies. [bd]	1,26 [1,03; 1,49]^b	0,022
	Wartość p dla interakcji						0,809

ANS z badania Bonneterre 2001. TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*)

a) Ze względu na brak wyników dla [95% CI] w badaniu Bonneterre 2001, w tabeli przedstawiono wynik metaanalizy składowych badania Bonneterre 2001 (TARGET, North American; obliczenia własne).

b) Dane odczytane z wykresu (analiza retrospektywna).

Tabela 183.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TMX vs IA (ANS) – ze względu na status HR

Mediana okresu obserwacji	Podgrupa	TMX		IA		TMX vs LTR	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
43,7 mies.	Ogółem	510	40,1 mies. [bd]	511	39,2 mies. [bd]	1,03 [0,87; 1,19]*	bd
	HR+	306	41,3 mies. [bd]	305	40,8 mies. [bd]	1,00 [0,80; 1,20]*	bd
	Wartość p dla interakcji						0,818

ANS z badania Bonneterre 2001.

* Autorzy badania raportowali jedynie wartość HR oraz dolny przedział ufności [95% CI] dla porównania ANS vs TMX. Górny przedział ufności obliczono zakładając, że przedział ufności jest symetryczny względem wartości średniej. Obliczenia własne dla porównania TMX vs ANS.

Tabela 184.
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania TMX vs IA dla populacji ITT – podgrupy ze względu na status HR

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

a) Wartość OR w publikacji była raportowana dla porównania LTR vs TMX. Obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

E.1.8.2 Poziom stężenia HER2/neu w surowicy

Analiza dotycząca statusu HER2 u pacjentek z rakiem piersi leczonych IA lub TMX była dostępna jedynie dla badania PO25, nie odnaleziono natomiast podobnej analizy dla badania Bonneterre 2001.

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

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

Próbki surowicy były dostępne dla 62% pacjentek włączonych do ramienia LTR (283/453 chorych) oraz 61% pacjentek z ramienia TMX (279/454 chorych). Grupy były porównywalne pod względem m.in. mediany wieku pacjentek (65 vs 63 lata), stadium choroby (rak przerzutowy 65% vs 69%, stadium IV

27% vs 24%, rak lokalnie zaawansowany 8% vs 6%), wcześniej stosowanej terapii adjuwantowej (21% vs 27%) oraz statusu ER i PR (ER+ i PR+ 38% vs 40%, ER+ lub PR+ 28% vs 27%, status nieznan 34% vs 33%). Nie stwierdzono istotnych różnic w klinicznej charakterystyce wszystkich pacjentek włączonych do badania w porównaniu z pacjentkami, dla których były dostępne dane dotyczące stężenia HER2/neu w surowicy.

Podwyższone stężenie HER2/neu w surowicy (nadekspresję HER2) potwierdzono u 31% pacjentek leczonych LTR oraz 28% pacjentek leczonych TMX (Tabela 185).

Tabela 185.
Poziom stężenia HER2/neu w surowicy u pacjentek włączonych do badania PO25

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

Wśród pacjentek ze stężeniem HER2/neu w surowicy w normie wykazano większą skuteczność leczenia LTR w porównaniu z TMX. W tej podgrupie chorych większy odsetek pacjentek leczonych LTR w porównaniu z TMX uzyskał ogólną odpowiedź na leczenie, istotnie statystycznie więcej pacjentek uzyskało korzyść kliniczną, a także istotnie statystycznie wydłużyło się przeżycie wolne od progresji choroby oraz czas do stwierdzenia niepowodzenia terapii (Tabela 186; Tabela 187).

Z kolei w podgrupie pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu w surowicy nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy terapiami LTR i TMX w odsetkach pacjentek uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie oraz korzyść kliniczną. W tej podgrupie chorych odnotowano jednak tendencję (wynik na granicy istotności statystycznej) wydłużenia czasu do progresji choroby oraz istotnie statystycznie wydłużenie czasu do stwierdzenia niepowodzenia leczenia wśród pacjentek leczonych LTR w porównaniu z TMX (Tabela 186; Tabela 187).

Tabela 186.
Czas do progresji choroby (TTP) oraz czas do niepowodzenia leczenia (TTF) dla porównania LTR vs TMX wśród pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu oraz stężeniem w normie

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

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

Tabela 187.

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

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

a) Definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak CR lub PD trwający co najmniej 24 tyg.

Analiza wielowymiarowa wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy podgrupami pacjentek z podwyższonym stężeniem HER2/neu oraz z poziomem HER2/neu w normie odnośnie do skuteczności terapii mierzonej przez odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie oraz z korzyścią kliniczną, a także przez czas do progresji choroby, czas do niepowodzenia leczenia, czas trwania odpowiedzi na leczenie i korzyści klinicznej oraz przeżycie całkowite. Pacjenci z podwyższonym stężeniem HER2/neu niezależnie od rodzaju stosowanej terapii uzyskiwali gorsze wyniki w porównaniu z pacjentkami ze stężeniem HER2/neu w normie. Podwyższone stężenie HER2/neu w surowicy zostało uznane jako czynnik predykcyjny warunkujący mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie HTH (Tabela 188; Tabela 189).

Tabela 188.

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

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

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

Tabela 189.

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

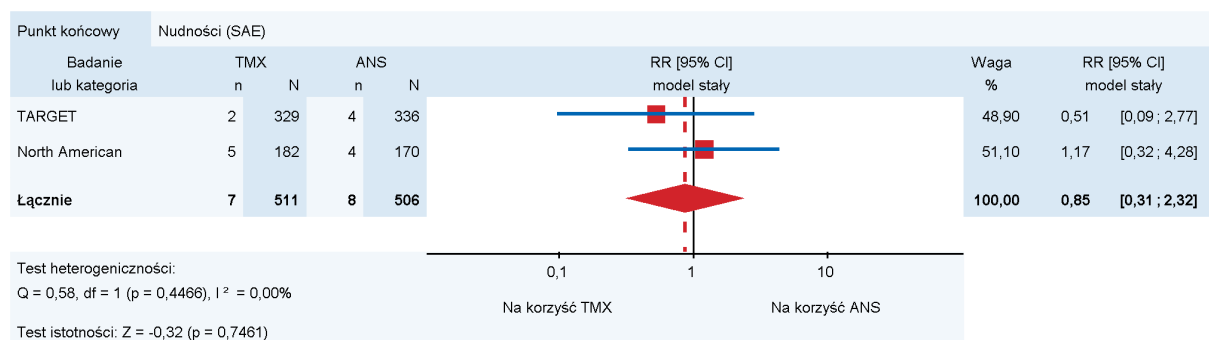
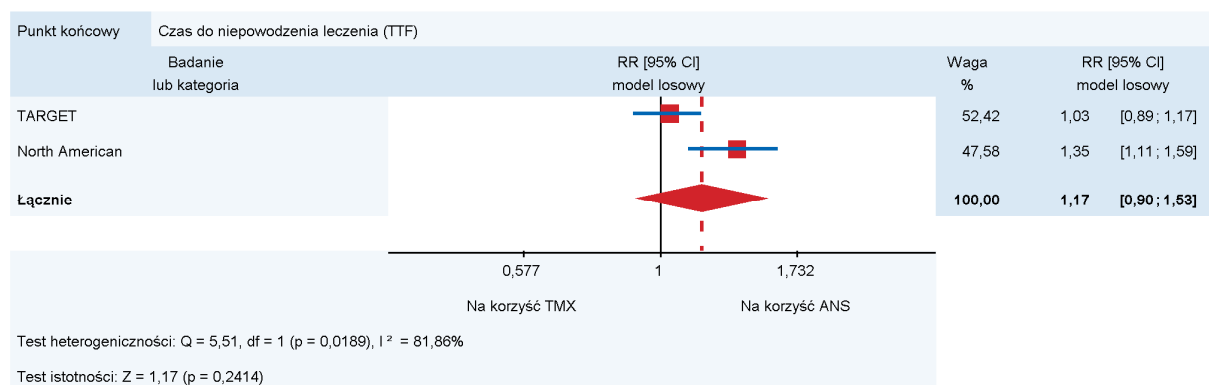
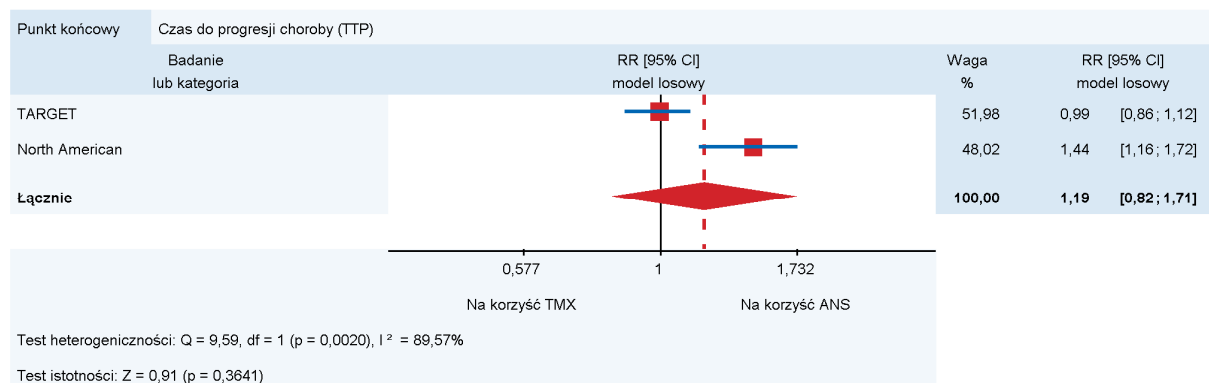
Punkt końcowy	Podwyższone stężenie HER2/neu	Stężenie HER2/neu w normie	Podwyższone vs w normie		
	n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95%CI]	NNH [95% CI]	P
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	25/164 (15%)	127/398 (32%)	0,48 [0,32; 0,70] OR = 0,44 [0,27; 0,73]^b	6 [4; 10]	<0,0001
Korzyść kliniczna^a	49/164 (30%)	203/398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

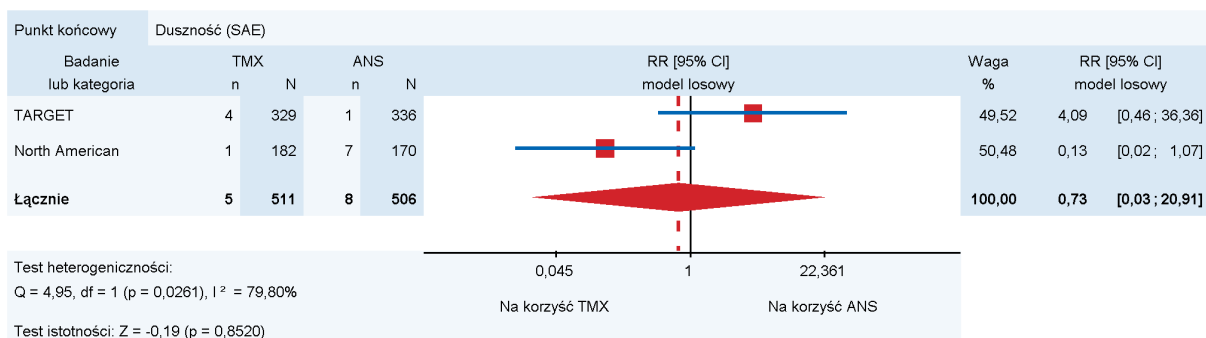
a) Definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak CR lub PD trwający co najmniej 24 tyg.

b) Wartość p=0,0016.

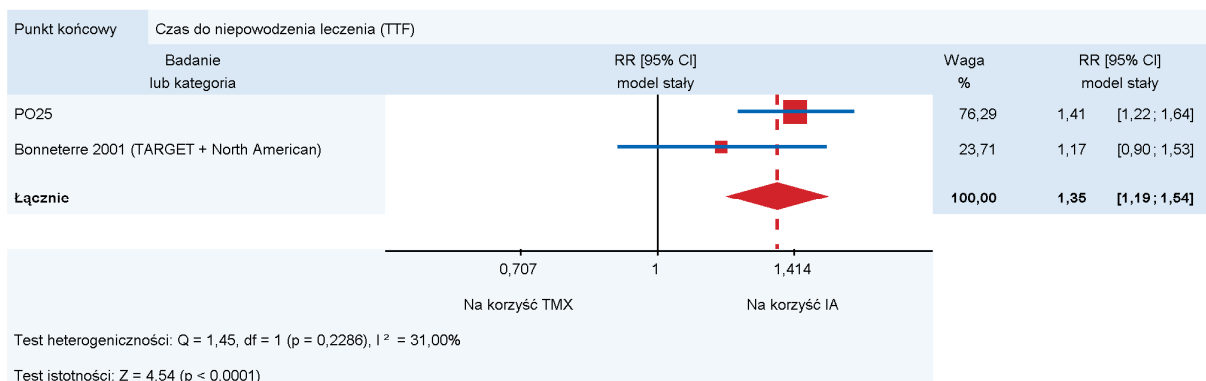
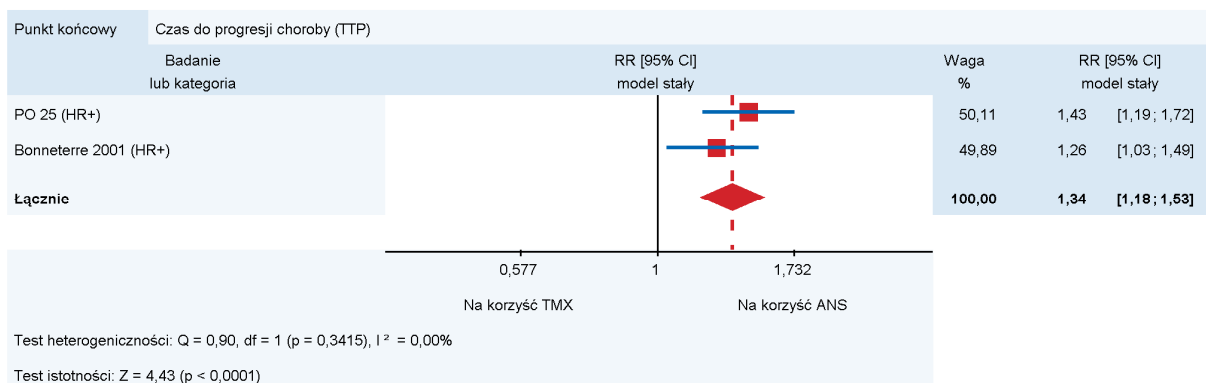
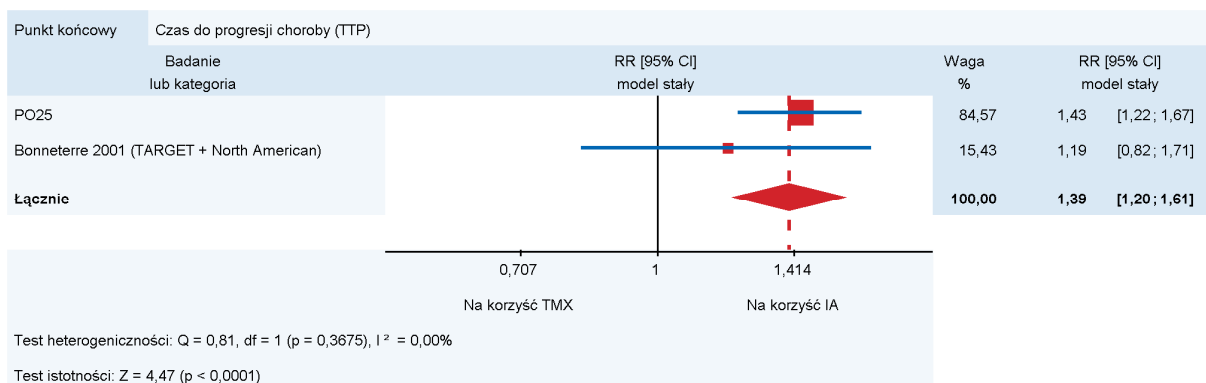
E.1.9. Wyniki metaanaliz

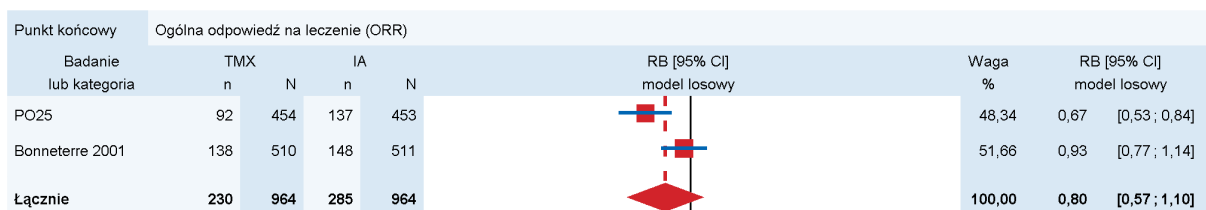
E.1.9.1 Porównanie TMX vs ANS (składowe badania Bonneterre 2001: TARGET, North American)



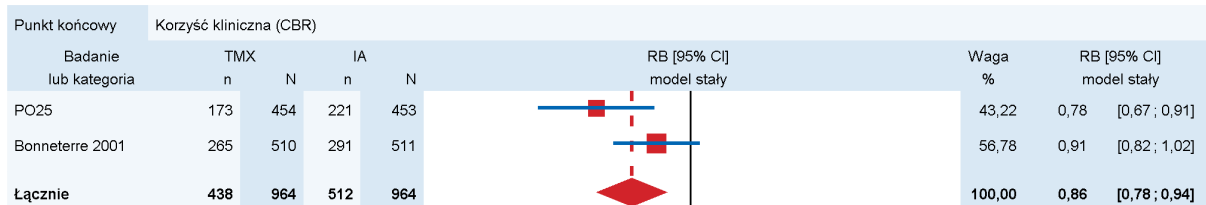


E.1.9.2 Porównanie TMX vs IA (metaanaliza badań PO25, Bonneterre 2001)

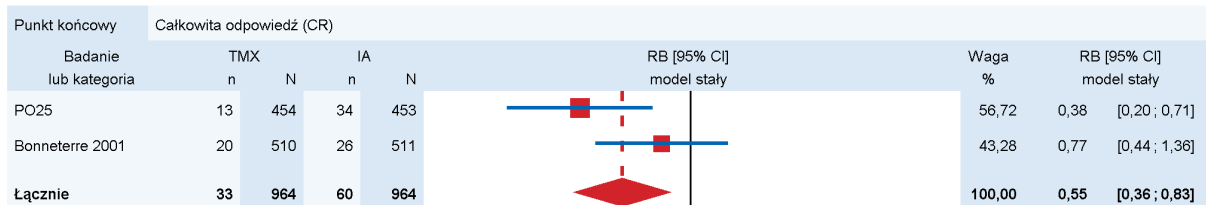




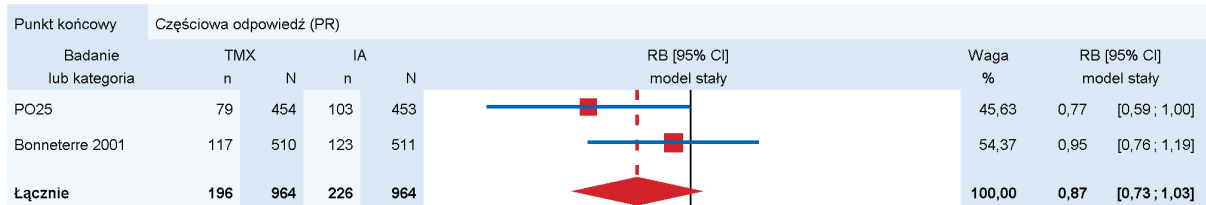
Test heterogeniczności:
 $Q = 4,64$, $df = 1$ ($p = 0,0312$), $I^2 = 78,45\%$
 Test istotności: $Z = -1,38$ ($p = 0,1689$)



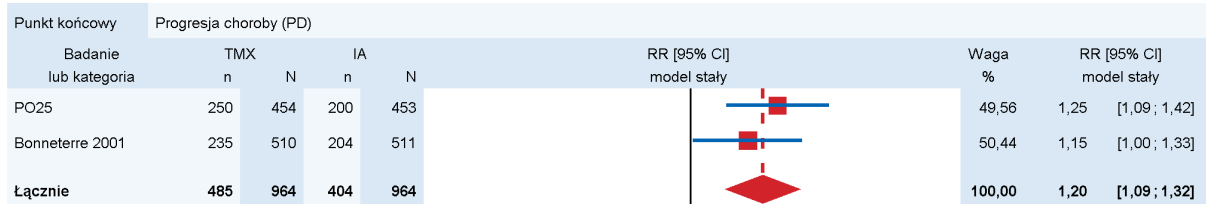
Test heterogeniczności:
 $Q = 2,66$, $df = 1$ ($p = 0,1026$), $I^2 = 62,47\%$
 Test istotności: $Z = -3,37$ ($p = 0,0007$)



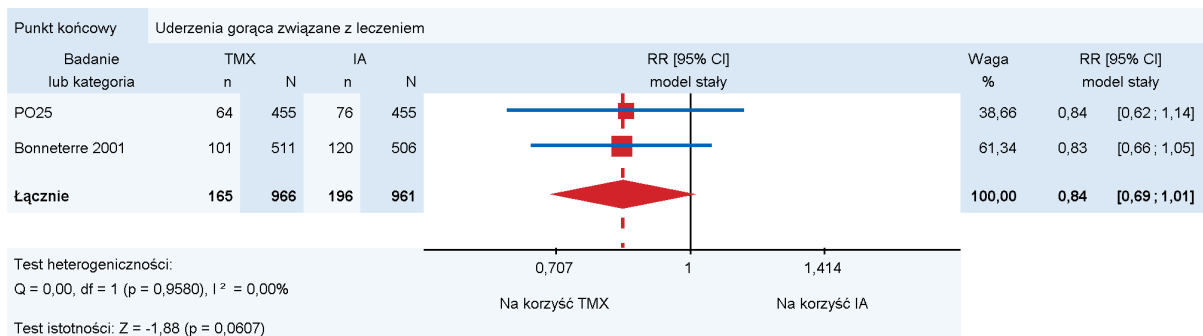
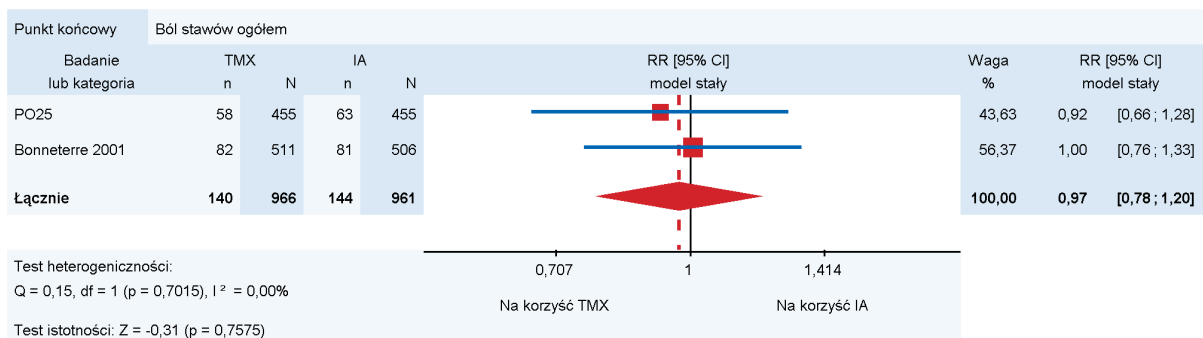
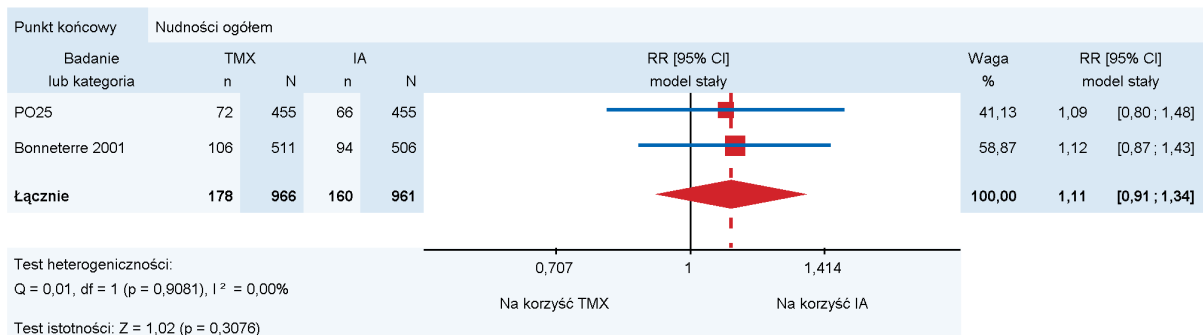
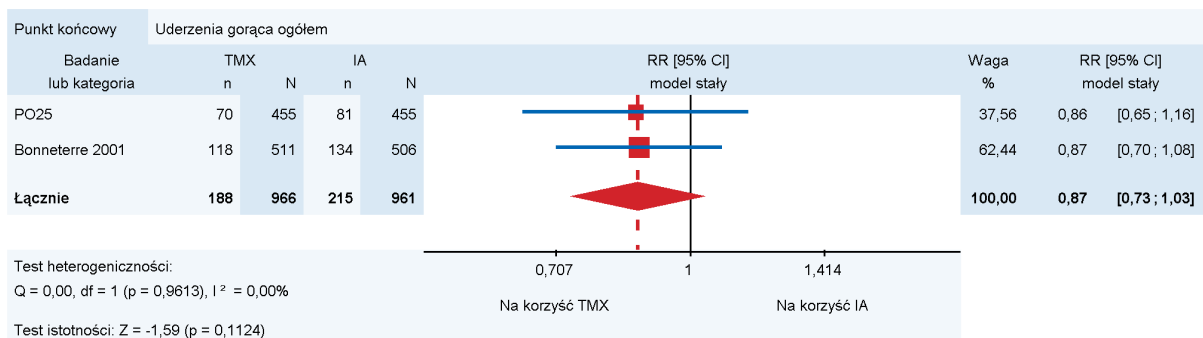
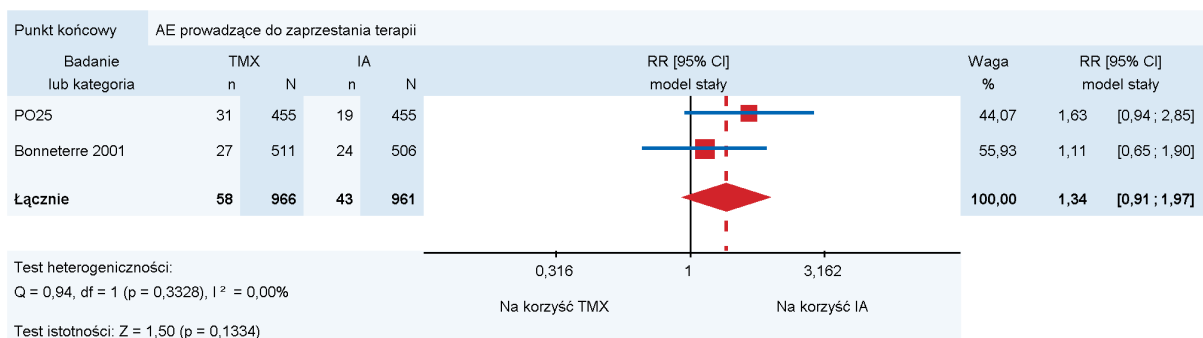
Test heterogeniczności:
 $Q = 2,66$, $df = 1$ ($p = 0,1029$), $I^2 = 62,40\%$
 Test istotności: $Z = -2,82$ ($p = 0,0048$)

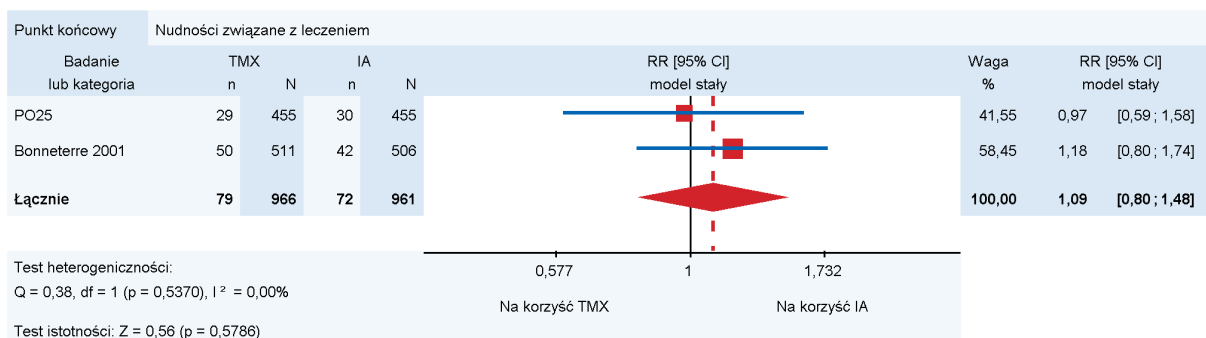


Test heterogeniczności:
 $Q = 1,57$, $df = 1$ ($p = 0,2104$), $I^2 = 36,26\%$
 Test istotności: $Z = -1,65$ ($p = 0,0992$)



Test heterogeniczności:
 $Q = 0,61$, $df = 1$ ($p = 0,4336$), $I^2 = 0,00\%$
 Test istotności: $Z = 3,69$ ($p = 0,0002$)





E.2. Wyniki badania dla PALB + FLV vs FLV PALOMA-3

E.2.1. Progresa choroby

Tabela 190.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji	PALB + FLV		FLV		PALB + FLV vs FLV	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	P
Ocena zaślepionej komisji^a						
5,6 mies.	147	NR [bd]	64	3,7 mies. [3,4; 7,2]	0,27 [0,16; 0,46]	<0,001
8,9 mies.	147	NR [10,9 mies.; NR]	64	3,8 mies. [3,4; 9,3]	0,37 [0,23; 0,59]	<0,0001
>15 mies.	347	bd	174	bd	bd	bd
44,8 mies.	347	bd	174	bd	bd	bd
Ocena badacza						
5,6 mies.	347	9,2 mies. [7,5; NR]	174	3,8 mies. [3,5; 5,5]	0,42 [0,32; 0,56]	<0,001
8,9 mies.	347	9,5 mies. [9,2; 11,0]	174	4,6 mies. [3,5; 5,6]	0,46 [0,36; 0,59]	<0,0001
>15 mies.*	347	11,2 mies. [9,5; 12,9]*	174	4,6 mies. [3,5; 5,6]*	0,497 [0,398; 0,620]*	<0,000001
44,8 mies.	347	bd	174	bd	bd	bd

* Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

a) Ocena 40% losowo wybranych pacjentek.

E.2.2. Przeżycie całkowite

Tabela 191.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji	PALB + FLV		FLV		PALB + FLV vs FLV	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	P
44,8 mies.	347	34,9 mies. [28,8; 40,0]	174	28 mies. [23,6; 34,6]	0,81 [0,64; 1,03] ^a	0,09 ^b

a) W tabeli zaprezentowano wynik HR ze stratyfikacją. Ponadto w publikacji raportowano wyniki HR bez stratyfikacji (HR = 0,79 [0,63; 1,00], wartość p = 0,005).

b) Różnica bezwzględna raportowana w publikacji wynosiła 6,9 mies.

E.2.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 192.

Odpowiedź na leczenie dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	PALB + FLV	FLV	PALB + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 5,6 mies., populacja ogółem				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	35/347 (10%) ^b	11/174 (6%) ^b	1,60 [0,83; 3,06]	0,04 [-0,01; 0,09]
Korzyść kliniczna (CBR) ^c	118/347 (34%) ^d	33/174 (19%) ^d	1,79 [1,28; 2,52]	NNT = 7 [5; 14]
Mediana okresu obserwacji: 8,9 mies., populacja ogółem				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	66/347 (19%) ^e	15/174 (9%) ^e	2,21 [1,30; 3,75]	NNT = 9 [6; 22]
Korzyść kliniczna (CBR) ^c	231/347 (67%) ^f	69/174 (40%) ^f	1,68 [1,38; 2,05]	NNT = 4 [3; 6]
Całkowita odpowiedź (CR)*	0/347 (0%)	4/174 (2%)	0,06 [0,003; 1,03]	-0,02 [-0,05; 0,001]
Częściowa odpowiedź (PR)*	66/347 (19%)	11/174 (6%)	3,01 [1,63; 5,55]	NNT = 8 [6; 14]
Stabilna choroba (SD) ^g	213/347 (61%)	94/174 (54%)	1,14 [0,97; 1,33]	0,07 [-0,02; 0,16]
Progresja choroby (PD)	58/347 (17%)	57/174 (33%)	0,51 [0,37; 0,70]	NNT = 7 [5; 13]
Nieokreślona odpowiedź	10/347 (3%)	8/174 (5%)	0,63 [0,25; 1,56]	-0,02 [-0,05; 0,02]
Mediana okresu obserwacji: 8,9 mies., populacja pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	66/268 (25%) ^h	15/138 (11%) ^h	2,27 [1,34; 3,82]	NNT = 8 [5; 16]
Korzyść kliniczna (CBR) ^c	171/268 (64%) ⁱ	50/138 (36%) ⁱ	1,76 [1,39; 2,24]	NNT = 4 [3; 6]
Całkowita odpowiedź (CR)*	0/268 (0%)	4/138 (3%)	0,06 [0,003; 1,06]	-0,03 [-0,06; 0,001]
Częściowa odpowiedź (PR)*	66/268 (25%)	11/138 (8%)	3,09 [1,69; 5,65]	NNT = 7 [5; 11]
Stabilna choroba (SD) ^g	143/268 (53%)	65/138 (47%)	1,13 [0,92; 1,40]	0,06 [-0,04; 0,17]
Progresja choroby (PD)	51/268 (19%)	52/138 (38%)	0,51 [0,36; 0,70]	NNT = 6 [4; 11]
Nieokreślona odpowiedź	8/268 (3%)	6/138 (4%)	0,69 [0,24; 1,94]	-0,01 [-0,05; 0,03]

Punkt końcowy	PALB + FLV	FLV	PALB + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: >15 mies., populacja ogółem**				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	73/347 (21%) ^j	16/174 (9%) ^j	2,29 [1,37; 3,81]	NNT = 9 [6; 18]
Korzyść kliniczna (CBR) ^c	229/347 (66%) ^k	70/174 (40%) ^k	1,64 [1,35; 2,00]	NNT = 4 [3; 6]
Mediana okresu obserwacji: >15 mies., populacja pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania**				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	72/268 (27%) ^j	15/138 (11%) ^j	2,47 [1,47; 4,14]	NNT = 7 [5; 12]

* Potwierdzona. ** Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

a) ORR obejmuje CR oraz PR

b) Wartość p raportowana w publikacji: 0,16. ORR [95% CI] dla grupy PALB + FLV: [7,4; 14,1], dla grupy PLC + FLV: [3,2; 11].

c) CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg.

d) Wartość p raportowana w publikacji: <0,001. CBR [95% CI] dla grupy PALB + FLV: [29,0; 39,3], dla grupy PLC + FLV: [13,4; 25,6].

e) Wartość p raportowana w publikacji: 0,0019. OR raportowany w publikacji = 2,47 [1,36; 4,91]. ORR [95% CI] dla grupy PALB + FLV: [15,0; 23,6], dla grupy PLC + FLV: [4,9; 13,8].

f) Wartość p raportowana w publikacji: <0,0001. OR raportowany w publikacji = 3,05 [2,07; 4,61]. CBR [95% CI] dla grupy PALB + FLV: [61,3; 71,5], dla grupy PLC + FLV: [32,3; 47,3].

g) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

h) Wartość p raportowana w publikacji: 0,0012. OR raportowany w publikacji = 2,69 [1,43; 5,26]. ORR [95% CI] dla grupy PALB + FLV: [19,6; 30,2], dla grupy PLC + FLV: [6,2; 17,3].

i) Wartość p raportowana w publikacji: <0,0001. OR raportowany w publikacji = 3,10 [1,99; 4,92]. CBR [95% CI] dla grupy PALB + FLV: [57,7; 69,6], dla grupy PLC + FLV: [28,2; 44,8].

j) Wartość p raportowana w publikacji: 0,0001. OR raportowany w publikacji = 2,78 [1,56; 5,60]. ORR [95% CI] dla grupy PALB + FLV: [16,9; 25,7], dla grupy PLC + FLV: [4,9; 13,8].

k) Wartość p raportowana w publikacji: <0,0001. OR raportowany w publikacji = 3,02 [2,05; 4,57]. CBR [95% CI] dla grupy PALB + FLV: [61,0; 71,2], dla grupy PLC + FLV: [32,3; 47,3].

Tabela 193.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji	PALB + FLV		FLV		PALB + FLV vs FLV	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	P
>15 mies.	347	10,4 mies. [8,3; NR]*	174	9,0 mies. [5,6; NR]*	bd	bd

* Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

E.2.4. Zaprzeszczenie terapii

Tabela 194.

Zaprzeszczenie terapii dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Przyczyna zaprzestania terapii	PALB + FLV	FLV	PALB + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 5,6 mies.				
Ogółem	107/347 (31%)	97/174 (56%)	0,55 [0,45; 0,68]	NNT = 5 [3; 7]
Progresja choroby (PD)	85/347 (24%)	87/174 (50%)	0,49 [0,39; 0,62]	NNT = 4 [3; 6]
Zdarzenia niepożądane (AE)	9/345 (3%)	3/174 (2%)	1,51 [0,41; 5,52]	0,01 [-0,02; 0,03]
Mediana okresu obserwacji: 8,9 mies.				
Ogółem	154/347 (44%)	121/174 (70%)	0,64 [0,55; 0,74]	NNT = 4 [3; 7]
Progresja choroby (PD)	126/347 (36%) ^a	107/172 (62%) ^a	0,58 [0,49; 0,70]	NNT = 4 [3; 6]
Zdarzenia niepożądane (AE)	14/347 (4%)	3/172 (2%)	2,31 [0,67; 7,94]	0,02 [-0,01; 0,05]
Mediana okresu obserwacji: 44,8 mies.				
Ogółem	310/347 (89%)	166/174 (95%)	0,94 [0,89; 0,98]	NNT = 17 [10; 64]

Przyczyna zaprzestania terapii	PALB + FLV	FLV	PALB + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Progresja choroby (PD)	261/347 (75%)	145/174 (83%)	0,90 [0,83; 0,99]	NNT = 13 [7; 105]
Zdarzenia niepożądane (AE)	19/347 (5%)	6/174 (3%)	1,59 [0,65; 3,90]	0,02 [-0,02; 0,06]

a) Dotyczy obiektywnej progresji lub nawrotu oraz progresji choroby.

E.2.5. Zdarzenia niepożądane

Tabela 195.

Zdarzenia niepożądane (AE), zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent* AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	PALB + FLV	FLV	PALB + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 5,6 mies.				
AE ogółem	337/345 (98%)	153/172 (89%)	1,10 [1,04; 1,16]	NNH = 11 [7; 26]
AE 3. stopnia	202/345 (59%)	28/172 (16%)	3,60 [2,53; 5,11]	NNH = 2 [2; 2]
AE 4. stopnia	37/345 (11%)	3/172 (2%)	6,15 [1,92; 19,66]	NNH = 11 [7; 19]
AE 3–4. stopnia	242/345 (70%)*	31/172 (18%)*	3,89 [2,81; 5,39]	NNH = 1 [1; 2]
AE 5. stopnia	3/345 (1%)* ^a	2/172 (1%)* ^a	0,75 [0,13; 4,43]	-0,003 [-0,02; 0,02]
SAE ogółem	33/345 (10%)* ^b	24/172 (14%)* ^b	0,69 [0,42; 1,12]	-0,04 [-0,10; 0,02]
Zgony ogółem	4/345 (1%)* ^c	2/172 (1%)* ^c	1,00 [0,18; 5,39]	-0,00003 [-0,02; 0,02]
Zgony z powodu progresji choroby (PD)	4/345 (1%)	1/172 (1%)	1,99 [0,22; 17,71]	0,01 [-0,01; 0,02]
Mediana okresu obserwacji: 8,9 mies.				
AE 3–4. stopnia	251/345 (73%)	38/172 (22%)	3,29 [2,47; 4,39]	NNH = 1 [1; 2]
SAE ogółem	44/345 (13%)	30/172 (17%)	0,73 [0,48; 1,12]	-0,05 [-0,11; 0,02]
SAE 3. stopnia	24/345 (7%)* ^{**}	16/172 (9%)* ^{**}	0,75 [0,41; 1,37]	-0,02 [-0,07; 0,03]
SAE 4. stopnia	7/345 (2%)* ^{**}	3/172 (2%)* ^{**}	1,16 [0,30; 4,44]	0,003 [-0,02; 0,03]
SAE 5. stopnia	4/345 (1%)* ^{**}	3/172 (2%)* ^{**}	0,66 [0,15; 2,94]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Zgony związane z toksycznym działaniem terapii	0/345 (0%)	0/172 (%)	nd	nd
Mediana okresu obserwacji: bd^d				
TEAE ogółem	341/345 (99%)*	156/172 (91%)*	1,09 [1,04; 1,14]	NNH = 12 [7; 27]
SAE ogółem	53/345 (15%)* ^e	31/172 (18%)* ^e	0,85 [0,57; 1,28]	-0,03 [-0,10; 0,04]
SAE 3. stopnia	29/345 (8%)*	bd	nd	nd

Punkt końcowy	PALB + FLV	FLV	PALB + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
SAE 4. stopnia	8/345 (2%)*	bd	nd	nd
Zgony ogółem	4/345 (1%)*	3/172 (2%)*f	0,66 [0,15; 2,94]	-0, [-0,03; 0,02]

* Dane pochodzą z raportu EMA 2016. ** Dane pochodzą z publikacji Verma 2016.

a) 1 pacjentka zmarła w trakcie trwania badania, jednak nie odnotowano wpisu o AE 5. stopnia w karcie obserwacji klinicznej.

b) SAE stanowiły w ramieniu PALB + FLV: gorączka (3 pacjentki), zator tętnicy płucnej (3 pacjentki), wydłużenie odstępu QT (1 pacjentka), gorączka neutropeniczna (1 pacjentka); w ramieniu FLV: gorączka (1 pacjentka), wysięk opłucnowy (bd), wodobrzusze (bd), wydłużenie odstępu QT (1 pacjentka), gorączka neutropeniczna (1 pacjentka).

c) Przyczyną wszystkich zgonów w ramieniu PALB + FLV była progresja choroby (4 pacjentki). W ramieniu FLV przyczyną zgonów była progresja choroby (1 pacjentka) oraz krwotok śródmózgowy (1 pacjentka).

d) W raporcie EMA nie podano mediany okresu obserwacji, podano natomiast cut-off: 31 lipca 2015 roku.

e) SAE stanowiły w ramieniu PALB + FLV: gorączka (5 pacjentek), neutropenia (4 pacjentki), zator tętnicy płucnej (3 pacjentki), zakrzepica żył głębokich (2 pacjentki), duszność (2 pacjentki), gorączka neutropeniczna (2 pacjentki), pogorszenie ogólnego zdrowia psychicznego (2 pacjentki), zapalenie gardła (2 pacjentki), wysięk opłucnowy (2 pacjentki), próba samobójcza (2 pacjentki). Pozostałe SAE wystąpiły u pojedynczych pacjentek.

f) U 1 pacjenta przyczyną zgonu był krwotok śródmózgowy prawdopodobnie spowodowany malformacją tętniczo-żylną.

Tabela 196.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem raportowane u $\geq 10\%$ pacjentek z ramienia PALB + FLV* dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	Ogółem			
	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia	272/345 (79%) ^a	6/172 (4%) ^a	22,60 [10,28; 49,70]	NNH = 1 [1; 1]
Leukopenia	157/345 (46%)	7/172 (4%)	11,18 [5,36; 23,31]	NNH = 2 [2; 2]
Zmęczenie	131/345 (38%)	46/172 (27%)	1,42 [1,07; 1,88]	NNH = 8 [5; 34]
Infekcje	117/345 (34%) ^b	41/172 (24%) ^b	1,42 [1,05; 1,93]	NNH = 9 [5; 50]
Nudności	100/345 (29%)	45/172 (26%)	1,11 [0,82; 1,50]	0,03 [-0,05; 0,11]
Anemia	90/345 (26%)	17/172 (10%)	2,64 [1,63; 4,29]	NNH = 6 [4; 10]
Ból głowy	73/345 (21%)	30/172 (17%)	1,21 [0,83; 1,78]	0,04 [-0,03; 0,11]
Trombocytopenia	67/345 (19%)	0/172 (0%)	67,50 [4,20; 1083,76]	NNH = 5 [4; 6]
Zakażenie górnych dróg oddechowych^c	67/345 (19%)	28/172 (16%)	1,19 [0,80; 1,78]	0,03 [-0,04; 0,10]
Biegunka	66/345 (19%)	30/172 (17%)	1,10 [0,74; 1,62]	0,02 [-0,05; 0,09]
Zaparcia	58/345 (17%)	24/172 (14%)	1,20 [0,78; 1,87]	0,03 [-0,04; 0,09]
Łysienie	51/345 (15%) ^d	10/172 (6%)	2,54 [1,32; 4,88]	NNH = 11 [7; 26]
Uderzenia gorąca	51/345 (15%)	28/172 (16%)	0,91 [0,59; 1,39]	-0,01 [-0,08; 0,05]
Wymioty	50/345 (15%)	21/172 (12%)	1,19 [0,74; 1,91]	0,02 [-0,04; 0,08]
Ból stawów	45/345 (13%)	28/172 (16%)	0,80 [0,52; 1,24]	-0,03 [-0,10; 0,03]
Kaszel	45/345 (13%)	18/172 (11%)	1,25 [0,74; 2,09]	0,03 [-0,03; 0,08]
Zmniejszenie apetytu	44/345 (13%)	13/172 (8%)	1,69 [0,93; 3,05]	0,05 [-0,001; 0,10]
Zapalenie jamy ustnej	40/345 (12%)	4/172 (2%)	4,99 [1,81; 13,71]	NNH = 10 [7; 19]
Ból pleców	39/345 (11%)	26/172 (15%)	0,75 [0,47; 1,19]	-0,04 [-0,10; 0,02]
Zawroty głowy	37/345 (11%)	16/172 (9%)	1,15 [0,66; 2,01]	0,01 [-0,04; 0,07]

Zdarzenie niepożądane	Ogółem			
	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Duszność	37/345 (11%)	11/172 (6%)	1,68 [0,88; 3,21]	0,04 [-0,01; 0,09]
Ból kończyn	34/345 (10%)	19/172 (11%)	0,89 [0,52; 1,52]	-0,01 [-0,07; 0,04]

Mediana okresu obserwacji: 5,6 mies.

* Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u <2% pacjentek w ramieniu PALB + FLV: 2/345 (1%) zdarzenia nie będące SAE, 4/345 (1%) zdarzenia będące SAE (u 3 pacjentek zator tętnicy płucnej, u 1 pacjentki zakrzepica żył głębokich). W ramieniu FLV nie odnotowano żadnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

a) Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 2 pacjentek (<1%) w ramieniu PALB + FLV oraz u 1 pacjentki (<1%) w grupie FLV.

b) Większość infekcji stanowiły infekcje 1.–2. stopnia (w ramieniu PALB + FLV: 32%, w ramieniu FLV: 23%).

c) Dotyczy: grype, choroby grypopodobne, ostre zapalenie krtani, zapalenie jamy gardłowo-nosowej, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok przynosowych, zakażenie górnych dróg oddechowych.

d) U 14% pacjentek było to łysienie 1. stopnia, natomiast u 1% łysienie 2. stopnia.

Tabela 197.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem raportowane u ≥10% pacjentek dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	Ogółem			
	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	NNH [95%CI]
Neutropenia	279/345 (81%)	6/172 (3%)	23,18 [10,55; 50,97]	1 [1; 1]
Leukopenia	171/345 (50%)	7/172 (4%)	12,18 [5,85; 25,36]	2 [1; 2]

Mediana okresu obserwacji: 8,9 mies.

Tabela 198.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem raportowane u ≥10% pacjentek dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	Ogółem			
	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia^a	290/345 (84%) ^h	6/172 (4%) ^h	24,10 [10,96; 52,96]	NNH = 1 [1; 1]
Leukopenia^b	207/345 (60%)	9/172 (5%)	11,47 [6,04; 21,79]	NNH = 1 [1; 2]
Infekcje^c	188/345 (55%)	60/172 (35%)	1,56 [1,25; 1,96]	NNH = 5 [3; 9]
Zmęczenie	152/345 (44%)	54/172 (31%)	1,40 [1,09; 1,80]	NNH = 7 [4; 25]
Nudności	124/345 (36%)	53/172 (31%)	1,17 [0,90; 1,52]	0,05 [-0,03; 0,14]
Anemia^d	109/345 (32%)	24/172 (14%)	2,26 [1,51; 3,39]	NNH = 5 [4; 9]
Zapalenie jamy ustnej^e	104/345 (30%)	24/172 (14%)	2,16 [1,44; 3,24]	NNH = 6 [4; 10]
Ból głowy	99/345 (29%)	37/172 (22%)	1,33 [0,96; 1,86]	0,07 [-0,01; 0,15]
Biegunka	94/345 (27%)	35/172 (20%)	1,34 [0,95; 1,89]	0,07 [-0,01; 0,15]
Trombocytopenia^f	88/345 (26%)	0/172 (0%)	88,50 [5,53; 1417,47]	NNH = 3 [3; 4]
Kaszel	77/345 (22%)	24/172 (14%)	1,60 [1,05; 2,43]	NNH = 11 [6; 63]
Zaparcia	76/345 (22%)	28/172 (16%)	1,35 [0,91; 2,00]	0,06 [-0,01; 0,13]
Wymioty	75/345 (22%)	28/172 (16%)	1,34 [0,90; 1,98]	0,05 [-0,02; 0,12]
Ból stawów	69/345 (20%)	37/172 (22%)	0,93 [0,65; 1,33]	-0,02 [-0,09; 0,06]
Łysienie	67/345 (19%)	11/172 (6%)	3,04 [1,65; 5,59]	NNH = 7 [5; 13]
Ból pleców	66/345 (19%)	34/172 (20%)	0,97 [0,67; 1,40]	-0,01 [-0,08; 0,07]
Wysypka^g	63/345 (18%)	10/172 (6%)	3,14 [1,65; 5,97]	NNH = 8 [5; 14]
Zmniejszenie apetytu	60/345 (17%)	18/172 (11%)	1,66 [1,01; 2,72]	NNH = 14 [7; 117]

Zdarzenie niepożądane	Ogółem			
	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Ból kończyn	59/345 (17%)	27/172 (16%)	1,09 [0,72; 1,65]	0,01 [-0,05; 0,08]
Zawroty głowy	58/345 (17%)	18/172 (11%)	1,61 [0,98; 2,64]	NNH = 15 [8; 327]
Uderzenia gorąca	56/345 (16%)	30/172 (17%)	0,93 [0,62; 1,39]	-0,01 [-0,08; 0,06]
Duszność	48/345 (14%)	16/172 (9%)	1,50 [0,88; 2,55]	0,05 [-0,01; 0,10]
Gorączka	47/345 (14%)	10/172 (6%)	2,34 [1,21; 4,52]	NNH = 12 [7; 36]
Bezsenność	43/345 (13%)	17/172 (10%)	1,26 [0,74; 2,14]	0,03 [-0,03; 0,08]
Ból mięśniowo-szkieletowy	43/345 (13%)	16/172 (9%)	1,34 [0,78; 2,31]	0,03 [-0,02; 0,09]
Zwiększone stężenie AST	40/345 (12%)	13/172 (8%)	1,53 [0,84; 2,79]	0,04 [-0,01; 0,09]
Niestrawność	40/345 (12%)	9/172 (5%)	2,22 [1,10; 4,46]	NNH = 15 [9; 61]
Obrzęk obwodowy	36/345 (10%)	13/172 (8%)	1,38 [0,75; 2,53]	0,03 [-0,02; 0,08]
Skurcze mięśni	35/345 (10%)	12/172 (7%)	1,45 [0,77; 2,73]	0,03 [-0,02; 0,08]
Ból mięśni	35/345 (10%)	15/172 (9%)	1,16 [0,65; 2,07]	0,01 [-0,04; 0,07]

Mediana okresu obserwacji: 44,8 mies.

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

b) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby białych krwinek.

c) Dotyczy: zakażenia, zarażenia pasożytnicze.

d) Dotyczy: anemia, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

e) Dotyczy: afta, zapalenie warg, zapalenie języka, zespół piekących ust, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort w jamie ustnej i gardle, ból w jamie ustnej i gardle, zapalenie jamy ustnej.

f) Dotyczy: trombocytopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi.

g) Dotyczy: zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem, wykwity skórne o podłożu toksycznym.

h) Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 3 pacjentek (1%) w ramieniu PALB + FLV. W ramieniu FLV nie odnotowano przypadków gorączki neutropenicznej (0%).

Tabela 199.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. i 4. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentek dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+HER2-

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia	184/345 (53%)	0/172 (0%)	184,50 [11,57; 2943,06]	NNH = 1 [1; 2]	30/345 (9%)	1/172 (1%)	14,96 [2,06; 108,75]	NNH = 12 [8; 20]
Leukopenia	85/345 (25%)	0/172 (0%)	85,50 [5,34; 1369,80]	NNH = 4 [3; 4]	2/345 (1%)	1/172 (1%)	1,00 [0,09; 10,92]	-0,00002 [-0,01; 0,01]
Zmęczenie	7/345 (2%)	2/172 (1%)	1,74 [0,37; 8,31]	0,01 [-0,01; 0,03]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Nudności	0/345 (0%)	1/172 (1%)	0,17 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Anemia	9/345 (3%)	3/172 (2%)	1,50 [0,41; 5,45]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból głowy	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Trombocytopenia	6/345 (2%)	0/172 (0%)	6,50 [0,37; 114,71]	NNH = 57 [29; 999]	2/345 (1%)	0/172 (0%)	2,50 [0,12; 51,79]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zakażenie górnych dróg oddechowych^a	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Biegunka	0/345 (0%)	1/172 (1%)	0,17 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Łysienie	bd	bd	nd	nd	bd	bd	nd	nd
Wymioty	1/345 (<1%)	1/172 (1%)	0,50 [0,03; 7,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból stawów	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zmniejszenie apetytu	3/345 (1%)	0/172 (0%)	3,50 [0,18; 67,38]	0,01 [-0,005; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zapalenie jamy ustnej	2/345 (1%)	0/172 (0%)	2,50 [0,12; 51,79]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból pleców	3/345 (1%)	4/172 (2%)	0,37 [0,08; 1,65]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zawroty głowy	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Duszność	0/345 (0%)	1/172 (1%)	0,17 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]
Ból kończyn	0/345 (0%)	3/172 (2%)	0,07 [0,004; 1,38]	-0,02 [-0,04; 0,004]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji: 5,6 mies.

a) Dotyczy: grype, choroby grypopodobne, ostre zapalenie krtań, zapalenie jamy gardłowo-nosowej, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok przynosowych, zakażenie górnych dróg oddechowych.

Tabela 200.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. i 4. stopnia dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Hematologiczne								
Neutropenia^a	189/345 (55%)	0/172 (0%)	189,50 [11,88; 3022,51]	NNH = 1 [1; 2]	34/345 (10%)	1/172 (1%)	16,95 [2,34; 122,79]	NNH = 10 [7; 16]
Anemia^b	10/345 (3%)	3/172 (2%)	1,66 [0,46; 5,96]	0,01 [-0,01; 0,04]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Leukopenia^c	93/345 (27%)	1/172 (1%)	46,37 [6,52; 329,81]	NNH = 3 [3; 4]	2/345 (1%)	1/172 (1%)	1,00 [0,09; 10,92]	-0,00002 [-0,01; 0,01]
Trombocytopenia^d	6/345 (2%)	0/172 (0%)	6,50 [0,37; 114,71]	NNH = 57 [29; 999]	2/345 (1%)	0/172 (0%)	2,50 [0,12; 51,79]	0,01 [-0,01; 0,02]
Limfopenia^e	1/345 (<1%)	1/172 (1%)	0,50 [0,03; 7,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]
Niehematologiczne								
Infekcje^f	6/345 (2%)	5/172 (3%)	0,60 [0,19; 1,93]	-0,01 [-0,04; 0,02]	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]
Zmęczenie	8/345 (2%)	2/172 (1%)	1,99 [0,43; 9,29]	0,01 [-0,01; 0,03]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Nudności	0/345 (0%)	1/172 (1%)	0,17 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból głowy	2/345 (1%)	0/172 (0%)	2,50 [0,12; 51,79]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Biegunka	0/345 (0%)	1/172 (1%)	0,17 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Wymioty	1/345 (<1%)	1/172 (1%)	0,50 [0,03; 7,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Uderzenia gorąca	0/345 (0%)	1/172 (1%)	0,17 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zmniejszenie apetytu	3/345 (1%)	1/172 (1%)	1,50 [0,16; 14,27]	0,003 [-0,01; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Wysypka^g	2/345 (1%)	0/172 (0%)	2,50 [0,12; 51,79]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból pleców	4/345 (1%)	3/172 (2%)	0,66 [0,15; 2,94]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból stawów	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból kończyn	0/345 (0%)	3/172 (2%)	0,07 [0,004; 1,38]	-0,02 [-0,04; 0,004]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zapalenie jamy ustnej	2/345 (1%)	0/172 (0%)	2,50 [0,12; 51,79]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zawroty głowy	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Duszność	0/345 (0%)	2/172 (1%)	0,10 [0,005; 2,07]	-0,01 [-0,03; 0,01]	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]
Gorączka	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Bezsenność	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból brzucha	2/345 (1%)	1/172 (1%)	1,00 [0,09; 10,92]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	2/345 (1%)	0/172 (0%)	2,50 [0,12; 51,79]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból mięśniowo-szkieletowy	1/345 (<1%)	1/172 (1%)	0,50 [0,03; 7,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zwiększenie stężenia AST	9/345 (3%)	3/172 (2%)	1,50 [0,41; 5,45]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból w miejscu iniekcji	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Depresja	2/345 (1%)	1/172 (1%)	1,00 [0,09; 10,92]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Nadciśnienie	7/345 (2%)	1/172 (1%)	3,49 [0,43; 28,14]	0,01 [-0,004; 0,03]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zwiększenie stężenia ALT	6/345 (2%)	0/172 (0%)	6,50 [0,37; 114,71]	NNH = 57 [29; 999]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból kości	2/345 (1%)	2/172 (1%)	0,50 [0,07; 3,51]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból	1/345 (<1%)	2/172 (1%)	0,25 [0,02; 2,73]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Wzdęcie brzucha	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Choroba refluksowa przełyku	2/345 (1%)	0/172 (0%)	2,50 [0,12; 51,79]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból w górnej części brzucha	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Złe samopoczucie	3/345 (1%)	0/172 (0%)	3,50 [0,18; 67,38]	0,01 [-0,005; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból karku	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból w klatce piersiowej	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Odwodnienie	1/345 (<1%)	1/172 (1%)	0,50 [0,03; 7,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Wysięk opłucnowy^h	1/345 (<1%) ^j	1/172 (1%)	0,50 [0,03; 7,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Hiperkalcemia	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Migrena	1/345 (<1%)	1/172 (1%)	0,50 [0,03; 7,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Hiponatremia	2/345 (1%)	1/172 (1%)	1,00 [0,09; 10,92]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zapalenie tkanki łącznej	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]
Próchnica zębów	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Gorączka neutropeniczna	3/345 (1%)	0/172 (0%)	3,50 [0,18; 67,38]	0,01 [-0,005; 0,02]	0/345 (0%)	1/172 (1%)	0,17 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Hiperglikemiaⁱ	1/345 (<1%)	1/172 (1%)	0,50 [0,03; 7,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zator tętnicy płucnej	3/345 (1%)	0/172 (0%)	3,50 [0,18; 67,38]	0,01 [-0,005; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	1/345 (<1%)	1/172 (1%)	0,50 [0,03; 7,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Migotanie przedsionków	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zwiększenie stężenia bilirubiny	2/345 (1%)	1/172 (1%)	1,00 [0,09; 10,92]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zakrzepica żył głębokich	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Urządzenie do okluzji	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Róża	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Niewydolność serca	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Próba samobójcza	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]
Infekcja wirusowa	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Dysplazja odbytowo-genitalna	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Bakteremia	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Masa w piersiach	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zespół ogona końskiego	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Kamica żółciowa	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Przewłękła obturacyjna choroba płuc	1/345 (<1%)	1/172 (1%)	0,50 [0,03; 7,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]
Polekowe uszkodzenie wątroby	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Wydłużenie odstępu QT	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Rak endometrium	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Pogorszenie ogólnego zdrowia psychicznego	0/345 (0%)	1/172 (1%)	0,17 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]
Granulocytopenia	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Przepuklina rozworu przełykowego	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Hiperkalemia	1/345 (<1%)	1/172 (1%)	0,50 [0,03; 7,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Niedrożność jelit	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	1/345 (<1%)	1/172 (1%)	0,50 [0,03; 7,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Neutrofilia	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Ból opłucnej	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zaburzenia psychiczne	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]
Uspokojenie	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]
Jamistość rdzenia	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zwiększenie stężenia troponiny	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]
Owrzodzenie nowotworowe	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zakażenie rany	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji: 8,9 mies.

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

b) Dotyczy: anemia, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

c) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby białych krwinek.

d) Dotyczy: trombocytopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi.

e) Dotyczy: limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów.

f) Dotyczy: zakażenia, zarażenia pasożytnicze.

g) Dotyczy: zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem.

h) Dotyczy: wysięk opłucnowy, zakrzepica tętnicy płucnej.

i) Dotyczy: zwiększenie stężenia glukozy, cukrzyca, nieprawidłowo kontrolowana cukrzyca, zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej, hiperglikemia, cukrzyca typu I, cukrzyca typu II.

j) W ramieniu PALB + FLV odnotowano ponadto jeszcze jeden przypadek wysięku opłucnowego, któremu nie przypisano żadnego stopnia ciężkości.

Tabela 201.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. i 4. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentek dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia^a	200/345 (58%)	0/172 (0%)	200,50 [12,57; 3197,32]	NNH = 1 [1; 1]	40/345 (12%)	0/172 (0%)	40,50 [2,51; 654,71]	NNH = 8 [6; 12]
Leukopenia^b	129/345 (37%)	1/172 (1%)	64,31 [9,07; 456,13]	NNH = 2 [2; 3]	3/345 (1%)	0/172 (0%)	3,50 [0,18; 67,38]	0,01 [-0,005; 0,02]
Infekcje^c	15/345 (4%)	6/172 (4%)	1,25 [0,49; 3,16]	0,01 [-0,03; 0,04]	3/345 (1%)	0/172 (0%)	3,50 [0,18; 67,38]	0,01 [-0,005; 0,02]
Zmęczenie	9/345 (3%)	2/172 (1%)	2,24 [0,49; 10,27]	0,01 [-0,01; 0,04]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Nudności	2/345 (1%)	1/172 (1%)	1,00 [0,09; 10,92]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Anemia^d	15/345 (4%)	4/172 (2%)	1,87 [0,63; 5,55]	0,02 [-0,01; 0,05]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zapalenie jamy ustnej^e	3/345 (1%)	0/172 (0%)	3,50 [0,18; 67,38]	0,01 [-0,005; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból głowy	3/345 (1%)	0/172 (0%)	3,50 [0,18; 67,38]	0,01 [-0,005; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Biegunka	0/345 (0%)	2/172 (1%)	0,10 [0,005; 2,07]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Trombocytopenia^f	7/345 (2%)	0/172 (0%)	7,50 [0,43; 130,55]	NNH = 49 [26; 334]	3/345 (1%)	0/172 (0%)	3,50 [0,18; 67,38]	0,01 [-0,005; 0,02]
Kaszel	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Wymioty	2/345 (1%)	1/172 (1%)	1,00 [0,09; 10,92]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból stawów	3/345 (1%)	1/172 (1%)	1,50 [0,16; 14,27]	0,003 [-0,01; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból pleców	5/345 (1%)	3/172 (2%)	0,83 [0,20; 3,44]	-0,003 [-0,03; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Wysypka^g	3/345 (1%)	0/172 (0%)	3,50 [0,18; 67,38]	0,01 [-0,005; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zmniejszenie apetytu	4/345 (1%)	1/172 (1%)	1,99 [0,22; 17,71]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból kończyn	1/345 (<1%)	3/172 (2%)	0,17 [0,02; 1,59]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Zawroty głowy	2/345 (1%)	0/172 (0%)	2,50 [0,12; 51,79]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Uderzenia gorąca	0/345 (0%)	1/172 (1%)	0,17 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Duszność	1/345 (<1%)	2/172 (1%)	0,25 [0,02; 2,73]	-0,01 [-0,03; 0,01]	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]
Gorączka	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Bezsenność	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Ból mięśniowo-szkieletowy	1/345 (<1%)	1/172 (1%)	0,50 [0,03; 7,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Zwiększone stężenie AST	11/345 (3%)	4/172 (2%)	1,37 [0,44; 4,24]	0,01 [-0,02; 0,04]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd
Niestrawność	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/345 (0%)	0/172 (0%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji: 44,8 mies.

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

b) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby białych krwinek.

c) Dotyczy: zakażenia, zarażenia pasożytnicze.

d) Dotyczy: anemia, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

e) Dotyczy: afta, zapalenie warg, zapalenie języka, zespół piekących ust, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort w jamie ustnej i gardle, ból w jamie ustnej i gardle, zapalenie jamy ustnej.

f) Dotyczy: trombocytopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi.

g) Dotyczy: zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem, wykwity skórne o podłożu toksycznym.

Tabela 202.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 5. stopnia dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	5. stopnia			
	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
Progresja choroby	2/345 (1%)	0/172 (0%)	2,50 [0,12; 51,79]	0,01 [-0,01; 0,02]
Niewydolność serca	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]
Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]
Pogorszenie ogólnego zdrowia psychicznego	1/345 (<1%)	0/172 (0%)	1,50 [0,06; 36,63]	0,003 [-0,01; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 8,9 mies.

Tabela 203.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u >1 pacjentki dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	PALB + FLV, n/N (%)	FLV, n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
Infekcje ^a	7/345 (2%)	7/172 (4%)	0,50 [0,18; 1,40]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Neutropenia ^b	4/345 (1%)	0/172 (0%)	4,50 [0,24; 83,11]	0,01 [-0,003; 0,03]
Gorączka	4/345 (1%)	1/172 (1%)	4,50 [0,24; 83,11]	0,01 [-0,003; 0,03]
Zator tętnicy płucnej ^c	3/345 (1%)	0/172 (0%)	3,50 [0,18; 67,38]	0,01 [-0,005; 0,02]
Wysięk opłucnowy	3/345 (1%)	3/172 (2%)	0,50 [0,10; 2,44]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zakrzepica żył głębokich	2/345 (1%)	0/172 (0%)	2,50 [0,12; 51,79]	0,01 [-0,01; 0,02]
Progresja choroby	2/345 (1%)	0/172 (0%)	2,50 [0,12; 51,79]	0,01 [-0,01; 0,02]
Gorączka neutropeniczna	2/345 (1%)	1/172 (1%)	1,00 [0,09; 10,92]	-0,00002 [-0,01; 0,01]
Próba samobójcza	2/345 (1%)	0/172 (0%)	2,50 [0,12; 51,79]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	1/345 (<1%)	2/172 (1%)	0,25 [0,02; 2,73]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Wodobrzusze	0/345 (0%)	3/172 (2%)	0,07 [0,004; 1,38]	-0,02 [-0,04; 0,004]
Złamanie patologiczne	0/345 (0%)	2/172 (1%)	0,10 [0,005; 2,07]	-0,01 [-0,03; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 8,9 mies. Dane pochodzą z publikacji Verma 2016.

a) Dotyczy: zakażenia, zarażenia pasożytnicze.

b) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

c) Dotyczy: wysięk opłucnowy, zakrzepica tętnicy płucnej.

E.2.6. Jakość życia

W niniejszej analizie dla porównania PALB + FLV vs FLV przedstawiono wyłącznie wyniki kwestionariuszy oceny jakości życia oraz punktów końcowych wspólnych z badaniem dla porównania RBC + FLV vs FLV.

Tabela 204.

Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Komponent / skala	PALB + FLV		FLV		PALB + FLV vs FLV	P
	N	Średnia (zakres)	N	Średnia (zakres)	MD [95% CI]	
Ogólna jakość życia	335	-0,9 (bd)	166	-0,4 (bd)	-0,5 [bd]*	0,03
Ból	335	bd	166	bd	-3,5 [-8,5; -2,1]**	0,0011**

Mediana okresu obserwacji: 5,6 mies.

* Obliczenia własne. ** Dane pochodzą z publikacji Harbeck 2016.

Tabela 205.

Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10 punktów (kwestionariusz EORTC QLQ-C30) od wartości początkowej dla porównania PALB + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Komponent / skala	PALB + FLV		FLV		PALB + FLV vs FLV	P
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	
Ogólna jakość życia	335	NR [bd]*	166	NR [5,7 mies.; NR]*	0,641 [0,45; 0,91]*	0,0065*
Ból	335	8 mies. [5,6; NR]*	166	2,8 mies. [2,3; 5,4]*	0,642 [0,487; 0,846]*	<0,001*

Mediana okresu obserwacji: 5,6 mies.

* Dane pochodzą z publikacji Harbeck 2016.

E.3. Wyniki badania dla PALB + IA vs IA PALOMA-2

E.3.1. Progresa choroby

Tabela 206.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji	PALB + IA		IA		PALB + IA vs IA	P
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	
Ocena zaślepionej komisji^a						
23 mies.	444	30,5 mies. [24,7; NR]	222	19,3 mies. [16,4; 30,6]	0,65 [0,51; 0,84]	0,001
37,3–37,6 mies.	444	35,7 mies. [27,7; 38,9]	222	19,5 mies. [16,6; 26,6]	0,611 [0,485; 0,769]	<0,0001
Ocena badacza						
23 mies.	444	24,8 mies. [22,1; NR]	222	14,5 mies. [12,9; 17,1]	0,58 [0,46; 0,72]	<0,001
37,3–37,6 mies.	444	27,6 mies. [22,4; 30,3]	222	14,5 mies. [12,3; 17,1]	0,563 [0,461; 0,687]	<0,0001

a) Ocena dotyczyła wszystkich pacjentek.

E.3.2. Przeżycie całkowite

W momencie przeprowadzania zarówno 1. analizy (mediana okresu obserwacji: 23 mies.), jak i 2. analizy (mediana okresu obserwacji: 37,3–37,6 mies.) dane odnośnie do przeżycia całkowitego były niedojrzałe.

E.3.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 207.
Odpowiedź na leczenie dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	PALB + IA	IA	PALB + IA vs IA		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Mediana okresu obserwacji: 23 mies., populacja ogółem					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	186/444 (42%) ^b	78/222 (35%) ^b	1,19 [0,97; 1,47]	0,07 [-0,01; 0,15]	
Korzyść kliniczna (CBR) ^c	377/444 (85%) ^d	155/222 (70%) ^d	1,22 [1,11; 1,34]	NNT = 7 [5; 13]	
Całkowita odpowiedź (CR) [*]	9/444 (2%) ^{**}	5/222 (2%) ^{**}	0,90 [0,31; 2,65]	-0,002 [-0,03; 0,02]	
Częściowa odpowiedź (PR) [*]	178/444 (40%) ^{**}	72/222 (32%) ^{**}	1,24 [0,99; 1,54]	0,08 [-0,00; 0,15]	
Stabilna choroba (SD) ^g	Trwająca ≥24 tyg.*	190/444 (43%) ^{**}	79/222 (36%) ^{**}	1,20 [0,98; 1,48]	0,07 [-0,01; 0,15]
	Trwająca <24 tyg.*	20/444 (5%) ^{**}	17/222 (8%) ^{**}	0,59 [0,31; 1,10]	-0,03 [-0,07; 0,01]
Progresja choroby (PD) [*]	34/444 (8%) ^{**}	37/222 (17%) ^{**}	0,46 [0,30; 0,71]	NNT = 12 [7; 29]	
Nieokreślona odpowiedź [*]	13/444 (3%) ^{**}	12/222 (5%) ^{**}	0,54 [0,25; 1,17]	-0,02 [-0,06; 0,01]	
Mediana okresu obserwacji: 23 mies., populacja pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	186/338 (55%) ^e	75/171 (44%) ^e	1,25 [1,03; 1,52]	NNT = 9 [5; 50]	
Korzyść kliniczna (CBR) ^c	284/338 (84%) ^f	121/171 (71%) ^f	1,19 [1,07; 1,32]	NNT = 8 [5; 19]	

* Potwierdzona.

** Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

a) ORR obejmuje CR oraz PR/

b) Wartość p raportowana w publikacji: 0,06. OR raportowany w publikacji = 1,40 [0,98; 2,01]. ORR [95% CI] dla grupy PALB + IA: [37,5; 46,9], dla grupy PLC + IA: [28,4; 41,3].

c) CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg.

d) Wartość p raportowana w publikacji: <0,001. OR raportowany w publikacji = 2,39 [1,58; 3,59]. CBR [95% CI] dla grupy PALB + IA [81,2; 88,1], dla grupy PLC + IA: [63,8; 76,2].

e) Wartość p raportowana w publikacji: 0,03. OR raportowany w publikacji = 1,55 [1,05; 2,28]. ORR [95% CI] dla grupy PALB + IA: [49,9; 60,7], dla grupy PLC + IA: [36,9; 52,2].

f) Wartość p raportowana w publikacji: <0,001. OR raportowany w publikacji = 2,23 [1,39; 3,56]. CBR [95% CI] dla grupy PALB + IA [80,0; 88,0], dla grupy PLC + IA: [63,3; 77,5].

Tabela 208.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Populacja	PALB + IA		IA		PALB + IA vs IA	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
Ogółem	444	22,5 mies. [19,8; 28,0]	222	16,8 mies. [14,2; 28,5]	bd	bd
Pacjentki z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania	338	22,5 mies. [19,8; 28,0]	171	16,8 mies. [15,4; 28,5]	bd	bd

Mediana okresu obserwacji: 23 mies.

E.3.4. Zaprzeszczenie terapii

Tabela 209.
Zaprzeszczenie terapii dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Przyczyna zaprzestania* terapii	PALB + IA	IA	PALB + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 23 mies.				
Ogółem	245/444 (55%)	161/222 (73%)	0,76 [0,68; 0,85]	NNT = 6 [5; 11]
Progresja choroby (PD)	171/444 (39%) ^a	126/222 (57%) ^a	0,68 [0,58; 0,80]	NNT = 6 [4; 10]
Zdarzenia niepożądane (AE)	33/444 (7%)	10/222 (5%)	1,65 [0,83; 3,29]	0,03 [-0,01; 0,07]
Mediana okresu obserwacji: 37,3–37,6 mies.				
Ogółem	313/444 (70%)	191/222 (86%)	0,82 [0,76; 0,89]	NNT = 7 [5; 11]
Progresja choroby (PD)	212/444 (48%) ^a	151/222 (68%) ^a	0,70 [0,61; 0,80]	NNT = 5 [4; 8]
Zdarzenia niepożądane (AE)	46/444 (10%)	11/222 (5%)	2,09 [1,10; 3,96]	NNH = 18 [10; 72]

* Pacjentki, które zaprzęstały terapii PALB lub odpowiadającemu PLC mogły kontynuować terapię IA.

a) Dotyczy progresji lub nawrotu.

E.3.5. Zdarzenia niepożądane

Tabela 210.
Zdarzenia niepożądane (AE), zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent AE*) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	PALB + IA	IA	PALB + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 23 mies.				
AE ogółem	439/444 (99%)	212/222 (96%)	1,04 [1,005; 1,07]	NNH = 29 [15; 208]
AE 3. stopnia	276/444 (62%)	49/222 (22%)	2,82 [2,18; 3,64]	NNH = 2 [2; 3]
AE 4. stopnia	60/444 (14%)	5/222 (2%)	6,00 [2,44; 14,73]	NNH = 8 [6; 13]
TEAE 3–4. stopnia	344/444 (78%)*	56/222 (25%)*	3,07 [2,44; 3,87]	NNH = 1 [1; 2]
AE 5. stopnia	10/444 (2%)	4/222 (2%)	1,25 [0,40; 3,94]	0,005 [-0,02; 0,03]
TEAE 3–5 stopnia	346/444 (78%)*	58/222 (26%)*	2,98 [2,38; 3,74]	NNH = 1 [1; 2]
TESAE ogółem	87/444 (20%)*	28/222 (13%)*	1,55 [1,05; 2,30]	NNH = 14 [7; 79]
TESAE 3. stopnia	46/444 (10%)*	12/222 (5%)*	1,92 [1,04; 3,54]	NNH = 20 [11; 118]
TESAE 4. stopnia	11/444 (3%)*	4/222 (2%)*	1,38 [0,44; 4,27]	0,01 [-0,02; 0,03]
TESAE 5. stopnia	10/444 (2%)*	4/222 (2%)*	1,25 [0,40; 3,94]	0,005 [-0,02; 0,03]
Zgony ogółem	10/444 (2%)	4/222 (2%) ^a	1,25 [0,40; 3,94]	0,005 [-0,02; 0,03]
Mediana okresu obserwacji: 37,3–37,6 mies.				
TEAE ogółem	440/444 (99%)	213/222 (96%)	1,03 [1,004; 1,06]	NNH = 31 [16; 241]
TEAE 3. stopnia	284/444 (64%)	57/222 (26%)	2,49 [1,97; 3,15]	NNH = 2 [2; 3]
TEAE 4. stopnia	68/444 (15%)	6/222 (3%)	5,67 [2,50; 12,85]	NNH = 7 [6; 11]

Punkt końcowy	PALB + IA	IA	PALB + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TEAE 5. stopnia	12/444 (3%)	4/222 (2%)	1,50 [0,49; 4,60]	0,01 [-0,01; 0,03]
TESAE ogółem	107/444 (24%) ^b	33/222 (15%) ^b	1,62 [1,14; 2,31]	NNH = 10 [6; 32]

* Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

a) W ramieniu IA 1 zgon został rozważony jako związany ze schematem leczenia (*considered to be related to the study regimen*).

b) Najczęściej raportowane TESAE stanowiły infekcje: 5% w ramieniu PALB + IA, 4% w ramieniu IA.

Tabela 211.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem raportowane u $\geq 10\%$ pacjentek dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	Ogółem			
	PALB + IA, n/N (%)	IA, n/N (%) [*]	RR [95%CI]	RD/NNH/NNT [95%CI]
Neutropenia ^a	353/444 (80%) ^b	14/222 (6%) ^b	12,61 [7,58; 20,98]	NNH = 1 [1; 1]
Leukopenia ^c	173/444 (39%)	5/222 (2%)	17,30 [7,22; 41,47]	NNH = 2 [2; 3]
Zmęczenie	166/444 (37%)	61/222 (28%)	1,36 [1,06; 1,74]	NNH = 10 [5; 39]
Nudności	156/444 (35%)	58/222 (26%)	1,34 [1,04; 1,74]	NNH = 11 [6; 58]
Ból stawów	148/444 (33%)	75/222 (34%)	0,99 [0,79; 1,24]	-0,005 [-0,08; 0,07]
Łysienie	146/444 (33%) ^d	35/222 (16%) ^e	2,09 [1,50; 2,91]	NNH = 5 [4; 9]
Biegunka	116/444 (26%)	43/222 (19%)	1,35 [0,99; 1,84]	NNH = 14 [7; 692]
Kaszel	111/444 (25%)	42/222 (19%)	1,32 [0,96; 1,81]	0,06 [-0,005; 0,13]
Anemia ^f	107/444 (24%)	20/222 (9%)	2,68 [1,71; 4,19]	NNH = 6 [4; 10]
Ból pleców	96/444 (22%)	48/222 (22%)	1,00 [0,74; 1,36]	0,00 ^g [-0,07; 0,07]
Ból głowy	95/444 (21%)	58/222 (26%)	0,82 [0,62; 1,09]	-0,05 [-0,12; 0,02]
Uderzenia gorąca	93/444 (21%)	68/222 (31%)	0,68 [0,52; 0,89]	NNT = 11 [6; 40]
Zaparcia	86/444 (19%)	34/222 (15%)	1,26 [0,88; 1,82]	0,04 [-0,02; 0,10]
Wysypka ^h	79/444 (18%)	26/222 (12%)	1,52 [1,01; 2,30]	NNH = 16 [8; 180]
Astenia	75/444 (17%)	26/222 (12%)	1,44 [0,95; 2,19]	0,05 [-0,003; 0,11]
Trombocytopenia ⁱ	69/444 (16%)	3/222 (1%)	11,50 [3,66; 36,13]	NNH = 7 [5; 9]
Wymioty	69/444 (16%)	37/222 (17%)	0,93 [0,65; 1,34]	-0,01 [-0,07; 0,05]
Ból kończyn	68/444 (15%)	39/222 (18%)	0,87 [0,61; 1,25]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Zapalenie jamy ustnej	68/444 (15%)	13/222 (6%)	2,62 [1,48; 4,63]	NNH = 10 [7; 20]
Zmniejszenie apetytu	66/444 (15%)	20/222 (9%)	1,65 [1,03; 2,65]	NNH = 17 [9; 118]
Duszność	66/444 (15%)	30/222 (14%)	1,10 [0,74; 1,64]	0,01 [-0,04; 0,07]
Bezsenność	66/444 (15%)	26/222 (12%)	1,27 [0,83; 1,94]	0,03 [-0,02; 0,09]
Zawroty głowy	63/444 (14%)	33/222 (15%)	0,95 [0,65; 1,41]	-0,01 [-0,06; 0,05]
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	62/444 (14%)	22/222 (10%)	1,41 [0,89; 2,23]	0,04 [-0,01; 0,09]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	59/444 (13%)	25/222 (11%)	1,18 [0,76; 1,83]	0,02 [-0,03; 0,07]
Suchość skóry	55/444 (12%)	13/222 (6%)	2,12 [1,18; 3,79]	NNH = 15 [9; 45]

Zdarzenie niepożądane	Ogółem			
	PALB + IA, n/N (%)	IA, n/N (%) [*]	RR [95%CI]	RD/NNH/NTT [95%CI]
Gorączka	55/444 (12%)	19/222 (9%)	1,45 [0,88; 2,38]	0,04 [-0,01; 0,09]
Ból mięśni	53/444 (12%)	20/222 (9%)	1,33 [0,81; 2,16]	0,03 [-0,02; 0,08]
Zakażenie dróg moczowych	53/444 (12%)	17/222 (8%)	1,56 [0,92; 2,63]	0,04 [-0,003; 0,09]
Ból brzucha	50/444 (11%)	12/222 (5%)	2,08 [1,13; 3,83]	NNH = 17 [9; 59]
Obrzęk obwodowy	50/444 (11%)	14/222 (6%)	1,79 [1,01; 3,16]	NNH = 20 [10; 163]
Zaburzenia smaku	45/444 (10%)	11/222 (5%)	2,05 [1,08; 3,88]	NNH = 19 [10; 85]
Niestrawność	41/444 (9%)	27/222 (12%)	0,76 [0,48; 1,20]	-0,03 [-0,08; 0,02]
Niepokój	36/444 (8%)	25/222 (11%)	0,72 [0,44; 1,17]	-0,03 [-0,08; 0,02]

Mediana okresu obserwacji: 23 mies.

^{*} W ramieniu IA odnotowano 1 zgon spowodowany infekcją dolnych dróg oddechowych oraz zatorem tętnicy płucnej, który został uznany za związany z leczeniem (*treatment related*).

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

b) Dodatkowo gorączka neutropeniczna wystąpiła w ramieniu PALB + IA vs IA odpowiednio u 8/444 (2%) vs 0/222 (0%) pacjentów.

c) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby krwinek białych.

d) W tym łysienie 1. stopnia: 134/444 (30%), łysienie 2. stopnia: 12/444 (3%).

e) W tym łysienie 1. stopnia: 33/222 (15%), łysienie 2. stopnia: 2/222 (1%).

f) Dotyczy: anemia, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

g) Po rozwinięciu do 16 miejsc po przecinku, wynik wynosi 0,00 (00000000000000).

h) Dotyczy: zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowo-grudkowata, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem, wykwity skórne o podłożu toksycznym.

i) Dotyczy: trombocytopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi.

Tabela 212.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent AE*) ogółem raportowane u >10% pacjentek dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	Ogółem			
	PALB + IA, n/N (%)	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH/NTT [95%CI]
TEAE hematologiczne				
Neutropenia^a	363/444 (82%)	14/222 (6%)	12,96 [7,79; 21,57]	NNH = 1 [1; 1]
Leukopenia^b	179/444 (40%)	5/222 (2%)	17,90 [7,47; 42,90]	NNH = 2 [2; 3]
Anemia^c	117/444 (26%)	21/222 (10%)	2,79 [1,80; 4,31]	NNH = 5 [4; 8]
Trombocytopenia^d	87/444 (20%)	3/222 (1%)	14,50 [4,64; 45,32]	NNH = 5 [4; 7]
TEAE niehematologiczne				
Infekcje^e	278/444 (63%)	100/222 (45%)	1,38 [1,17; 1,62]	NNH = 5 [3; 10]
Zmęczenie	176/444 (40%)	63/222 (28%)	1,40 [1,10; 1,77]	NNH = 8 [5; 26]
Ból stawów	167/444 (38%)	80/222 (36%)	1,04 [0,84; 1,29]	0,02 [-0,06; 0,09]
Nudności	165/444 (37%)	60/222 (27%)	1,37 [1,07; 1,76]	NNH = 9 [5; 36]
Łysienie	149/444 (34%)	36/222 (16%)	2,07 [1,49; 2,87]	NNH = 5 [4; 9]
Zapalenie jamy ustnej^f	140/444 (32%)	33/222 (15%)	2,12 [1,50; 2,99]	NNH 6 [4; 9]
Biegunka	126/444 (28%)	47/222 (21%)	1,34 [0,999; 1,80]	NNH = 13 [7; 255]
Kaszel	118/444 (27%)	45/222 (20%)	1,31 [0,97; 1,78]	0,06 [-0,004; 0,13]
Ból pleców	104/444 (23%)	50/222 (23%)	1,04 [0,77; 1,40]	0,01 [-0,06; 0,08]
Ból głowy	103/444 (23%)	60/222 (27%)	0,86 [0,65; 1,13]	-0,04 [-0,11; 0,03]

Zdarzenie niepożądane	Ogółem			
	PALB + IA, n/N (%)	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH/NNT [95%CI]
Zaparcia	96/444 (22%)	35/222 (16%)	1,37 [0,96; 1,95]	0,06 [-0,003; 0,12]
Uderzenia gorąca	96/444 (22%)	69/222 (31%)	0,70 [0,53; 0,91]	NNT = 11 [7; 45]
Wysypka ^a	88/444 (20%)	28/222 (13%)	1,57 [1,06; 2,33]	NNH = 13 [7; 67]
Ból kończyn	82/444 (19%)	41/222 (19%)	1,00 [0,71; 1,40]	0,00 ^b [-0,06; 0,06]
Astenia	80/444 (18%)	27/222 (12%)	1,48 [0,99; 2,22]	NNH = 17 [8; 378]
Zmniejszenie apetytu	75/444 (17%)	20/222 (9%)	1,88 [1,18; 2,99]	NNH = 12 [7; 36]
Wymioty	75/444 (17%)	38/222 (17%)	0,99 [0,69; 1,41]	-0,002 [-0,06; 0,06]
Duszność	73/444 (16%)	34/222 (15%)	1,07 [0,74; 1,56]	0,01 [-0,05; 0,07]
Zawroty głowy	71/444 (16%)	34/222 (15%)	1,04 [0,72; 1,52]	0,01 [-0,05; 0,07]
Bezsenność	69/444 (16%)	28/222 (13%)	1,23 [0,82; 1,85]	0,03 [-0,03; 0,08]
Ból mięśni	63/444 (14%)	20/222 (9%)	1,58 [0,98; 2,54]	NNH = 19 [9; 479]
Ból brzucha	59/444 (13%)	15/222 (7%)	1,97 [1,14; 3,39]	NNH = 15 [9; 50]
Suchość skóry	59/444 (13%)	16/222 (7%)	1,84 [1,09; 3,13]	NNH = 16 [9; 69]
Gorączka	59/444 (13%)	20/222 (9%)	1,48 [0,91; 2,39]	0,04 [-0,01; 0,09]
Obrzęk obwodowy	57/444 (13%)	15/222 (7%)	1,90 [1,10; 3,28]	NNH = 16 [9; 64]
Zwiększenie stężenia ALT	56/444 (13%)	13/222 (6%)	2,15 [1,20; 3,85]	NNH = 14 [8; 41]
Zwiększenie stężenia AST	53/444 (12%)	13/222 (6%)	2,04 [1,14; 3,66]	NNH = 16 [9; 56]
Upadek	50/444 (11%)	15/222 (7%)	1,67 [0,96; 2,90]	NNH = 22 [11; 1201]
Niestrawność	48/444 (11%)	27/222 (12%)	0,89 [0,57; 1,38]	-0,01 [-0,07; 0,04]
Ból mięśniowo-szkieletowy	47/444 (11%)	19/222 (9%)	1,24 [0,74; 2,06]	0,02 [-0,03; 0,07]
Zaburzenia smaku	46/444 (10%)	11/222 (5%)	2,09 [1,10; 3,96]	NNH = 18 [10; 72]

Mediana okresu obserwacji: 37,3–37,6 mies.

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

b) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby krwinek białych.

c) Dotyczy: anemia, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

d) Dotyczy: trombocytopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi.

e) Dotyczy: infekcje niezależnie od miejsca wystąpienia zgodnie z klasyfikacją układów i narządów w zakresie zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

f) Dotyczy: afta, zapalenie warg, zapalenie języka, zespół piekących ust, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.

g) Dotyczy: zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem, wykwity skórne o podłożu toksycznym.

h) Po rozwinięciu do 16 miejsc po przecinku, wynik wynosi 0,00 (00000000000000).

Tabela 213.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. i 4. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentek dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+HER2-

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	PALB + IA, n/N (%)	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PALB + IA, n/N (%) [*]	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia ^a	249/444 (56%) ^b	2/222 (1%) ^b	62,25 [15,63; 247,96]	NNH = 1 [1; 1]	46/444 (10%)	1/222 (<1%)	23,00 [3,19; 165,68]	NNH = 10 [7; 14]
Leukopenia ^c	107/444 (24%)	0/222 (0%)	107,74 [6,73; 1725,59]	NNH = 4 [3; 4]	3/444 (1%)	0/222 (0%)	3,51 [0,18; 67,61]	0,01 [-0,004; 0,02]
Zmęczenie	8/444 (2%)	1/222 (<1%)	4,00 [0,50; 31,78]	0,01 [-0,002; 0,03]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Nudności	1/444 (<1%)	4/222 (2%)	0,13 [0,01; 1,11]	-0,02 [-0,03; 0,002]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Ból stawów	3/444 (1%)	1/222 (<1%)	1,50 [0,16; 14,34]	0,002 [-0,01; 0,01]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Biegunka	6/444 (1%)	3/222 (1%)	1,00 [0,25; 3,96]	0,00 ^d [-0,02; 0,02]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Anemia ^e	23/444 (5%)	4/222 (2%)	2,88 [1,01; 8,21]	NNH = 29 [16; 148]	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]
Ból pleców	6/444 (1%)	0/222 (0%)	6,51 [0,37; 115,12]	NNH = 74 [38; 1325]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Ból głowy	1/444 (<1%)	4/222 (2%)	0,13 [0,01; 1,11]	-0,02 [-0,03; 0,002]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Zaparcia	2/444 (<1%)	1/222 (<1%)	1,00 [0,09; 10,97]	0,00 ^d [-0,01; 0,01]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Wysypka ^f	4/444 (1%)	1/222 (<1%)	2,00 [0,22; 17,79]	0,005 [-0,01; 0,02]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Astenia	10/444 (2%)	0/222 (0%)	10,52 [0,62; 178,77]	NNH = 44 [26; 140]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Trombocytopenia ^g	6/444 (1%)	0/222 (0%)	6,51 [0,37; 115,12]	NNH = 74 [38; 1325]	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]
Wymioty	2/444 (<1%)	3/222 (1%)	0,33 [0,06; 1,98]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Ból kończyn	1/444 (<1%)	3/222 (1%)	0,17 [0,02; 1,59]	-0,01 [-0,03; 0,005]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Zapalenie jamy ustnej	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Zmniejszenie apetytu	3/444 (1%)	0/222 (0%)	3,51 [0,18; 67,61]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Duszność	5/444 (1%)	3/222 (1%)	0,83 [0,20; 3,46]	-0,002 [-0,02; 0,02]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Zawroty głowy	2/444 (<1%)	0/222 (0%)	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,00; 0,01]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Zakażenie dróg moczowych	5/444 (1%)	0/222 (0%)	5,51 [0,31; 99,24]	0,01 [-0,001; 0,02]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	PALB + IA, n/N (%)	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PALB + IA, n/N (%) [*]	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Ból brzucha	4/444 (1%)	0/222 (0%)	4,51 [0,24; 83,40]	0,01 [-0,002; 0,02]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Niestrawność	0/444 (0%)	1/222 (<1%)	0,17 [0,01; 4,08]	-0,005 [-0,02; 0,01]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji: 23 mies.

* AE 4. stopnia nie przedstawione w tabeli: zwiększenie stężenia ALT, zwiększenie stężenia kreatyniny, gorączka neutropeniczna, zator tętnicy płucnej, ostre uszkodzenie nerek, hiperurykemia, ostre zapalenie trzustki, złamanie patologiczne, wysięk osierdziowy, posocznica, zwiększenie stężenia amylazy, zwężenie zastawki aorty, obrzęk płuc, bakteremia wywołana gronkowcem, zakrzepowy zawał mózgu, posocznica moczowa, zwiększenie stężenia lipazy. Każde z tych zdarzeń było raportowane u 1 pacjentki, z wyjątkiem zwiększenia stężenia lipazy (2 pacjentki).

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

b) Dodatkowo gorączka neutropeniczna 3. lub 4. stopnia wystąpiła w ramieniu PALB + IA vs IA odpowiednio u 8/444 (2%) vs 0/222 (0%) pacjentów.

c) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby krwinek białych.

d) Po rozwinięciu do 16 miejsc po przecinku, wynik wynosi 0,00 (0000000000000000).

e) Dotyczy: anemia, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

f) Dotyczy: zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem, wykwity skórne o podłożu toksycznym.

g) Dotyczy: trombocytopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi.

Tabela 214.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent AE*) 3. i 4. stopnia spośród TEAE ogółem raportowanych u >10% pacjentek dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	PALB + IA, n/N (%)	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PALB + IA, n/N (%)	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
TEAE hematologiczne								
Neutropenia^{a,b}	255/444 (57%)	2/222 (1%)	63,75 [16,01; 253,90]	NNH = 1 [1; 1]	52/444 (12%)	1/222 (<1%)	26,00 [3,62; 186,84]	NNH = 8 [6; 12]
Leukopenia^c	108/444 (24%)	0/222 (0%)	108,74 [6,79; 1741,54]	NNH = 4 [3; 4]	4/444 (1%)	0/222 (0%)	4,51 [0,24; 83,40]	0,01 [-0,002; 0,02]
Anemia^d	25/444 (6%)	4/222 (2%)	3,12 [1,10; 8,87]	NNH = 26 [15; 94]	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]
Trombocytopenia^e	6/444 (1%)	0/222 (0%)	6,51 [0,37; 115,12]	NNH = 74 [38; 1325]	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]
TEAE niehematologiczne								
Infekcje^f	29/444 (7%)	7/222 (3%)	2,07 [0,92; 4,65]	NNH = 29 [15; 782]	4/444 (1%)	0/222 (0%)	4,51 [0,24; 83,40]	0,01 [-0,002; 0,02]
Zmęczenie	10/444 (2%)	3/222 (1%)	1,67 [0,46; 6,00]	0,01 [-0,01; 0,03]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Ból stawów	4/444 (1%)	2/222 (1%)	1,00 [0,18; 5,42]	0,00 ^g [-0,02; 0,02]	bd	bd	nd	nd

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	PALB + IA, n/N (%)	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PALB + IA, n/N (%)	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Nudności	1/444 (<1%)	4/222 (2%)	0,13 [0,01; 1,11]	-0,02 [-0,03; 0,002]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Zapalenie jamy ustnej ^h	5/444 (1%)	0/222 (0%)	5,51 [0,31; 99,24]	0,01 [-0,001; 0,02]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Biegunka	6/444 (1%)	3/222 (1%)	1,00 [0,25; 3,96]	0,00 ^g [-0,02; 0,02]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Kaszel	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd	bd	nd	nd
Ból pleców	7/444 (2%)	0/222 (0%)	7,52 [0,43; 131,02]	NNH = 63 [34; 436]	bd	bd	nd	nd
Ból głowy	2/444 (<1%)	4/222 (2%)	0,25 [0,05; 1,35]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	bd	nd	nd
Zaparcia	2/444 (<1%)	1/222 (<1%)	1,00 [0,09; 10,97]	0,00 ^g [-0,01; 0,01]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Wysypka ⁱ	4/444 (1%)	1/222 (<1%)	2,00 [0,22; 17,79]	0,005 [-0,01; 0,02]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Ból kończyn	1/444 (<1%)	3/222 (1%)	0,17 [0,02; 1,59]	-0,01 [-0,03; 0,005]	bd	bd	nd	nd
Astenia	12/444 (3%)	0/222 (0%)	12,53 [0,75; 210,63]	NNH = 37 [22; 95]	bd	bd	nd	nd
Zmniejszenie apetytu	3/444 (1%)	0/222 (0%)	3,51 [0,18; 67,61]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Wymioty	4/444 (1%)	3/222 (1%)	0,67 [0,15; 2,95]	-0,005 [-0,02; 0,01]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Duszność	6/444 (1%)	4/222 (2%)	0,75 [0,21; 2,63]	-0,005 [-0,03; 0,02]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Zawroty głowy	2/444 (<1%)	0/222 (0%)	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]	bd	bd	nd	nd
Ból mięśni	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd	bd	nd	nd
Ból brzucha	6/444 (1%)	0/222 (0%)	6,51 [0,37; 115,12]	NNH = 74 [38; 1325]	bd	bd	nd	nd
Gorączka	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Zwiększenie stężenia ALT	11/444 (3%)	0/222 (0%)	11,53 [0,68; 194,70]	NNH = 40 [24; 113]	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]
Zwiększenie stężenia AST	13/444 (3%)	2/222 (1%)	3,25 [0,74; 14,28]	NNH = 49 [24; 3839]	0/444 (0%)	0/222 (0%)	nd	nd
Upadek	3/444 (1%)	0/222 (0%)	3,51 [0,18; 67,61]	0,01 [-0,004; 0,02]	bd	bd	nd	nd

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	PALB + IA, n/N (%)	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PALB + IA, n/N (%)	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Niestrawność	1/444 (<1%)	1/222 (<1%)	0,50 [0,03; 7,96]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd	bd	nd	nd
Ból mięśniowo-szkieletowy	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd	bd	nd	nd

Mediana okresu obserwacji: 37,3–37,6 mies.

a) Dotyczy: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

b) Dla mediany OB.: 23 mies. Dodatkowo w ramieniu PALB + IA gorączka neutropeniczna 3. stopnia wystąpiła u 7/444 (2%), a 4. stopnia u 1/444 (<1%) pacjentów. Dla mediany OB.: 37,3–37,6 mies. Dodatkowo w ramieniu PALB + IA gorączka neutropeniczna 3. stopnia wystąpiła u 7/444 (2%), a 4. stopnia u 2/444 (<1%) pacjentów.

c) Dotyczy: leukopenia, zmniejszenie liczby krwinek białych.

d) Dotyczy: anemia, zmniejszenie stężenia hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

e) Dotyczy: trombocytopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi.

f) Dotyczy: infekcje niezależnie od miejsca wystąpienia zgodnie z klasyfikacją układów i narządów w zakresie zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

g) Po rozwinięciu do 16 miejsc po przecinku, wynik wynosi 0,00 (00000000000000).

h) Dotyczy: afta, zapalenie warg, zapalenie języka, zespół piekących ust, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.

i) Dotyczy: zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowo-grudkowata, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem, wykwity skórne o podłożu toksycznym.

Tabela 215.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent AE*) 5. stopnia dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	5. stopnia			
	PALB + IA, n/N (%) [*]	IA, n/N (%) ^{**}	RR [95%CI]	RD [95%CI]
Progresja choroby	3/444 (1%)	0/222 (0%)	3,51 [0,18; 67,61]	0,01 [-0,004; 0,02]
Infekcje ^a	1/444 (<1%) ^b	3/222 (1%)	0,17 [0,02; 1,59]	-0,01 [-0,03; 0,005]
Niewydolność oddechowa	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]
Zator tętnicy płucnej	1/444 (<1%)	1/222 (1%)	0,50 [0,03; 7,96]	-0,002 [-0,01; 0,01]
Ostry zawał mięśnia sercowego	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]
Rak piersi	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]
Rak piersi w stadium przerzutowym	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]
Wstrząs kardiogeny	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]
Niewydolność sercowo-naczyniowa	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]
Zgon	1/444 (<1%)	0/222 (0%)	1,50 [0,06; 36,76]	0,002 [-0,01; 0,01]
Nagle zatrzymanie akcji serca	0/444 (0%)	1/222 (1%)	0,17 [0,01; 4,08]	-0,005 [-0,02; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 37,3–37,6 mies.

^{*} U 1 pacjenta wystąpiło równocześnie zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (infekcja) i niewydolność oddechowa.^{**} U 1 pacjenta wystąpił równocześnie zator tętnicy płucnej oraz zakażenie dolnych dróg oddechowych.

a) Dotyczy: infekcje niezależnie od miejsca wystąpienia zgodnie z klasyfikacją układów i narządów w zakresie zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

b) W publikacji przy wyniku dla infekcje 5. stopnia w ramieniu PALB + IA podano odnośnik do przypisu, którego nie umieszczono pod tabelą.

Tabela 216.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania PALB + IA vs IA raportowane u ≥ 2 pacjentek z dowolnego ramienia w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zdarzenie niepożądane	PALB + IA	IA	PALB + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Gorączka neutropeniczna	7/444 (2%)	0/222 (0%)	7,52 [0,43; 131,02]	NNH = 63 [34; 436]
Wysięk opłucnowy	4/444 (1%)	1/222 (<1%)	2,00 [0,22; 17,79]	0,005 [-0,01; 0,02]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	4/444 (1%)	2/222 (1%)	1,00 [0,18; 5,42]	0,00 ^a [-0,02; 0,02]
Zator tętnicy płucnej	4/444 (1%)	3/222 (1%)	0,67 [0,15; 2,95]	-0,005 [-0,02; 0,01]
Ostra niewydolność nerek	3/444 (1%)	0/222 (0%)	3,51 [0,18; 67,61]	0,01 [-0,004; 0,02]
Progresja choroby	3/444 (1%)	0/222 (0%)	3,51 [0,18; 67,61]	0,01 [-0,004; 0,02]
Czerniak złośliwy	3/444 (1%)	0/222 (0%)	3,51 [0,18; 67,61]	0,01 [-0,004; 0,02]
Gorączka	3/444 (1%)	0/222 (0%)	3,51 [0,18; 67,61]	0,01 [-0,004; 0,02]
Zakażenie dróg moczowych	3/444 (1%)	0/222 (0%)	3,51 [0,18; 67,61]	0,01 [-0,004; 0,02]

Zdarzenie niepożądane	PALB + IA		IA		PALB + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Zwiększenie stężenia ALT	2/444 (<1%)	0/222 (0%)	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]
Anemia	2/444 (<1%)	0/222 (0%)	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]
Zwiększenie stężenia AST	2/444 (<1%)	0/222 (0%)	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]
Migotanie przedsionków	2/444 (<1%)	0/222 (0%)	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]
Zapalenie tkanki łącznej	2/444 (<1%)	0/222 (0%)	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]
Zakrzepica żył głębokich	2/444 (<1%)	1/222 (<1%)	1,00 [0,09; 10,97]	0,00 ^a [-0,01; 0,01]	1,00 [0,09; 10,97]	0,00 ^a [-0,01; 0,01]
Ból	2/444 (<1%)	1/222 (<1%)	1,00 [0,09; 10,97]	0,00 ^a [-0,01; 0,01]	1,00 [0,09; 10,97]	0,00 ^a [-0,01; 0,01]
Ostre zapalenie trzustki	2/444 (<1%)	0/222 (0%)	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]
Złamanie patologiczne	2/444 (<1%)	0/222 (0%)	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]
Posocznica	2/444 (<1%)	0/222 (0%)	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]
Omdlenie	2/444 (<1%)	0/222 (0%)	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]	2,51 [0,12; 51,97]	0,005 [-0,005; 0,01]
Wymioty	2/444 (<1%)	2/222 (1%)	0,50 [0,07; 3,53]	-0,005 [-0,02; 0,01]	0,50 [0,07; 3,53]	-0,005 [-0,02; 0,01]
Zapalenie uchyłków jelit	0/444 (0%)	2/222 (1%)	0,10 [0,005; 2,08]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,10 [0,005; 2,08]	-0,01 [-0,02; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 23 mies. Dane pochodzą z raportu EMA 2016.

a) Po rozwinięciu do 16 miejsc po przecinku, wynik wynosi 0,00 (0000000000000000).

E.3.6. Jakość życia

W niniejszej analizie dla porównania PALB + IA vs IA przedstawiono wyłącznie wyniki kwestionariuszy oceny jakości życia oraz punktów końcowych wspólnych z badaniem dla porównania RBC + FLV vs FLV.

Tabela 217.

Wyniki kwestionariusza EQ-5D (skala VAS) dla porównania PALB + IA (LTR) vs IA (LTR) w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Wartość	PALB + IA			IA			PALB + IA vs IA
	N	Średnia (SD)	[95% CI]	N	Średnia (SD)	[95% CI]	MD [95% CI]
Początkowa	432	71,3 (21,16)	[69,3; 73,3]	216	72,3 (19,83)	[69,7; 75,0]	-1,0 [-4,3; 2,3]
W trakcie terapii	bd	75,07 (bd)	[73,87; 76,27]	bd	75,25 (bd)	[73,51; 76,99]	-0,18 [bd]
W momencie zakończenia terapii	181	68,0 (21,81)	[64,8; 71,2]	131	70,1 (21,11)	[66,5; 73,8]	-2,1 [-6,9; 2,7]

VAS – wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*).

Mediana okresu obserwacji: bd.

E.4. Wyniki badania dla PALB + IA vs IA PALOMA-1

Tabela 218.
Publikacje do badania PALOMA-1

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie RCT: PALOMA-1 dla PALB + IA vs IA			
1.	Finn 2015	Publikacja pełnotekstowa	[122]
2.	Bell 2016	Publikacja pełnotekstowa	[123]
3.	Finn 2017	Abstrakt konferencyjny	[124]
4.	NCT00721409	Raport z clinicaltrials.gov	[125]
5.		Raport EMA oceniający lek Ibrance	[84]
6.		Raport FDA oceniający lek Ibrance	[93]
7.		Raport NICE oceniający lek Ibrance	[94]
8.		Raport TGA oceniający lek Ibrance	[85]

E.4.1. Progresja choroby

Tabela 219.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- (PALOMA-1)

Mediana okresu obserwacji	PALB + IA		IA		PALB + IA vs IA	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	P
Ocena badacza						
29,6 mies.	84	20,2 mies. [13,8; 27,5]	81	10,2 mies. [5,7; 12,6]	0,488 [0,319; 0,748]	0,0004

E.4.2. Przeżycie całkowite

Tabela 220.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- (PALOMA-1)

Mediana okresu obserwacji	PALB + IA		IA		PALB + IA vs IA	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	P
bd (<i>cut-off</i> grudzień 2016)*	84	37,5 mies. [31,4; 47,8]	81	34,5 mies. [27,4; 42,6]	0,897 [0,623; 1,294]	0,281
29,6 mies. (<i>cut-off</i> listopad 2013)	84	37,5 mies. [28,4; NR]	81	33,3 mies. [26,4; NR]	0,813 [0,492; 1,345]	0,42

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

*Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Flinn 2017.

E.4.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 221.
Odpowiedź na leczenie dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- (PALOMA-1)

Punkt końcowy	PALB + IA	IA	PALB + IA vs IA		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Populacja ogółem					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	36/84 (43%) ^b	27/81 (33%) ^b	1,29 [0,87, 1,91]	0,10 [-0,05; 0,24]	
Korzyść kliniczna (CBR) ^c	68/84 (81%) ^d	47/81 (58%) ^d	1,40 [1,13; 1,73]	NNT = 5 [3; 11]	
Całkowita odpowiedź (CR)	1/84 (1%)	1/81 (1%)	0,96 [0,06; 15,16]	-0,0004 [-0,03; 0,03]	
Częściowa odpowiedź (PR)	35/84 (42%)	26/81 (32%)	1,30 [0,87; 1,95]	0,10 [-0,05; 0,24]	
Stabilna choroba (SD) ^e	Trwająca ≥24 tyg.	32/84 (38%)	20/81 (25%)	1,54 [0,97; 2,46]	0,13 [-0,01; 0,27]
	Trwająca <24 tyg.	5/84 (6%)	10/81 (12%)	0,48 [0,17; 1,35]	-0,06 [-0,15; 0,02]
Progresja choroby (PD)	3/84 (4%)	18/81 (22%)	0,17 [0,05; 0,54]	NNT = 6 [4; 13]	
Nieokreślona odpowiedź	8/84 (10%)	6/81 (7%)	1,29 [0,47; 3,54]	0,02 [-0,06; 0,11]	
Populacja pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	36/65 (56%) ^f	26/66 (39%) ^f	1,41 [0,97; 2,04]	0,16 [-0,01; 0,33]	
Całkowita odpowiedź na leczenie	1/65 (2%)	0/66 (0%)	3,05 [0,13; 73,42]	0,02 [-0,03; 0,06]	
Częściowa odpowiedź na leczenie	35/65 (54%)	26/66 (39%)	1,37 [0,94; 1,99]	0,14 [-0,02; 0,31]	
Stabilna choroba ^e	20/65 (31%)	22/66 (33%)	0,92 [0,56; 1,52]	-0,03 [-0,19; 0,13]	
Progresja choroby	2/65 (3%)	15/66 (23%)	0,14 [0,03; 0,57]	NNT = 6 [4; 12]	
Nieokreślona odpowiedź	7/65 (11%)	3/66 (5%)	2,37 [0,64; 8,77]	0,06 [-0,03; 0,15]	

Mediana okresu obserwacji: 29,6 mies.

a) ORR obejmuje CR oraz PR.

b) Wartość p raportowana w publikacji 0,13. ORR [95% CI] dla grupy PALB + IA [32,; 54], dla grupy PLC + IA: [23; 45].

c) CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwająca co najmniej 24 tyg.

d) Wartość p raportowana w publikacji 0,0009. ORR [95% CI] dla grupy PALB + IA [71,; 89], dla grupy PLC + IA: [47; 69].

e) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

f) Wartość p raportowana w publikacji 0,047. ORR [95% CI] dla grupy PALB + IA [43,; 68], dla grupy PLC + IA: [28; 52].

Tabela 222.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- (PALOMA-1)

Populacja	PALB + IA		IA		PALB + IA vs IA	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
Ogółem	84	20,3 mies. [13,4; 25,8]	81	11,1 mies. [9,3; 31,6]	bd	bd

Mediana okresu obserwacji: 29,6 mies.

E.4.4. Zaprzeszanie terapii

Tabela 223.

Zaprzeszanie terapii dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- (PALOMA-1)

Przyczyna zaprzestania* terapii	PALB + IA	IA	PALB + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Progresja choroby (PD)	42/84 (50%)	57/81 (70%)	0,71 [0,55; 0,92]	NNT = 5 [3; 18]
Zdarzenia niepożądane (AE)	11/84 (13%)	2/81 (2%)	5,30 [1,21; 23,19]	NNH = 9 [5; 37]
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	6/84 (7%)	2/81 (2%)	2,89 [0,60; 13,92]	0,05 [-0,02; 0,11]

Mediana okresu obserwacji: 29,6 mies.

E.4.5. Zdarzenia niepożądane

Tabela 224.

Zdarzenia niepożądane (AE), i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- (PALOMA-1)

Punkt końcowy	PALB + IA	IA	PALB + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 29,6 mies.				
AE ogółem	83/83 (100%)	65/77 (84%)	1,18 [1,07; 1,31]	NNH = 6 [4; 13]
AE 3. stopnia	48/83 (59%)	49/77 (64%)	0,91 [0,71; 1,17]	-0,06 [-0,21; 0,09]
AE 4. stopnia	14/83 (17%)	16/77 (21%)	0,81 [0,43; 1,55]	-0,04 [-0,16; 0,08]
SAE ogółem*,**	18/83 (22%)	5/77 (7%)	3,34 [1,30; 8,56]	NNH = 6 [3; 21]
Zgony ogółem	1/83 (1%)*	0/77 (0%)	2,79 [0,12; 67,37]	0,01 [-0,02; 0,05]

*Dane z raportu EMA

**SAE, które wystąpiły u >1 pacjentki w grupie PALB + IA: zatorowość płucna (3 pacjentki (4%)); ból pleców (2 pacjentki (2%)) oraz biegunka (2 pacjentki (2%)). Brak tego typu SAE w grupie IA.

***Zgon spowodowany progresją choroby (uznany za niezwiązany z leczeniem).

Tabela 225.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 3. i 4. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentek dla porównania PALB + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-(PALOMA-1)

Zdarzenie niepożądane	3. stopnia				4. stopnia			
	PALB + IA, n/N (%)	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PALB + IA, n/N (%) ^{*, **}	IA, n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia	40/83 (48%)	1/77 (1%)	37,11 [5,23; 263,43]	NNH = 2 [1; 2]	5/83 (6%)	0/77 (0%)	10,21 [0,57; 181,71]	NNH = 16 [8; 224]
Leukopenia	16/83 (19%)	0/77 (0%)	30,64 [1,87; 502,18]	NNH = 5 [3; 9]	0/83 (0%)	0/77 (0%)	nd	nd
Zmęczenie	2/83 (2%)	1/77 (1%)	1,86 [0,17; 20,05]	0,01 [-0,03; 0,05]	2/83 (2%)	0/77 (0%)	4,64 [0,23; 95,20]	0,02 [-0,02; 0,07]
Nudności	2/83 (2%)	1/77 (1%)	1,86 [0,17; 20,05]	0,01 [-0,03; 0,05]	0/83 (0%)	0/77 (0%)	nd	nd
Ból stawów	1/83 (1%)	2/77 (3%)	0,46 [0,04; 5,01]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0/83 (0%)	0/77 (0%)	nd	nd
Biegunka	3/83 (4%)	0/77 (0%)	6,50 [0,34; 123,83]	0,04 [-0,01; 0,08]	0/83 (0%)	0/77 (0%)	nd	nd
Anemia	5/83 (6%)	1/77 (1%)	4,64 [0,55; 38,82]	0,05 [-0,01; 0,10]	1/83 (1%)	0/77 (0%)	2,79 [0,12; 67,37]	0,01 [-0,02; 0,05]
Ból pleców	0/83 (0%)	1/77 (1%)	0,31 [0,01; 7,49]	-0,01 [-0,05; 0,02]	1/83 (1%)	0/77 (0%)	2,79 [0,12; 67,37]	0,01 [-0,02; 0,05]
Astenia	2/83 (2%)	0/77 (0%)	4,64 [0,23; 95,20]	0,02 [-0,02; 0,07]	0/83 (0%)	0/77 (0%)	nd	nd
Trombocytopenia	2/83 (2%)	0/77 (0%)	4,64 [0,23; 95,20]	0,02 [-0,02; 0,07]	0/83 (0%)	0/77 (0%)	nd	nd
Wymioty	0/83 (0%)	1/77 (1%)	0,31 [0,01; 7,49]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0/83 (0%)	0/77 (0%)	nd	nd
Ból kości	1/83 (1%)	0/77 (0%)	2,79 [0,12; 67,37]	0,01 [-0,02; 0,05]	1/83 (1%)	0/77 (0%)	2,79 [0,12; 67,37]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zmniejszenie apetytu	1/83 (1%)	0/77 (0%)	2,79 [0,12; 67,37]	0,01 [-0,02; 0,05]	0/83 (0%)	0/77 (0%)	nd	nd
Duszność	2/83 (2%)	1/77 (1%)	1,86 [0,17; 20,05]	0,01 [-0,03; 0,05]	0/83 (0%)	0/77 (0%)	nd	nd
Zapalenie górnych dróg oddechowych	1/83 (1%)	0/77 (0%)	2,79 [0,12; 67,37]	0,01 [-0,02; 0,05]	0/83 (0%)	0/77 (0%)	nd	nd
Ból mięśniowo-szkieletowy	1/83 (1%)	0/77 (0%)	2,79 [0,12; 67,37]	0,01 [-0,02; 0,05]	0/83 (0%)	0/77 (0%)	nd	nd
Grypa	1/83 (1%)	0/77 (0%)	2,79 [0,12; 67,37]	0,01 [-0,02; 0,05]	0/83 (0%)	0/77 (0%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji: 29,6 mies.

*W grupie PALB + IA wystąpiło jedno AE st. 5. wynikające z progresji choroby (AE st.5. nie obserwowano w grupie IA)

**Inne AE st. 4. występujące w grupie PALB + IA to neutropenia (5%), zatorowość płucna (5%), ból kości (1%), ból w klatce piersiowej (1%), stężenie kwasu moczowego we krwi (1%), zgorzel (1%), złamanie kości ramiennej (1%). W grupie IA nie raportowano innych AE st. 4.

E.4.6. Jakość życia

W publikacji Bell 2016 przedstawiono ocenę nasilenia bólu występującego u pacjentek z badania PALOMA-1. Ocenę przeprowadzono z zastosowaniem kwestionariusza inwentarza bólu (BPI, ang. *Brief pain inventory*). Pacjentki wypełniały kwestionariusz każdego 1. dnia rozpoczynanego cyklu leczenia. Analiza wyników nasilenia bólu wykazała brak różnic w średnim odczuwaniu bólu pomiędzy grupą PALB + IA i IA w początkowych cyklach leczenia. Różnice istotne statystycznie na korzyść grupy PALB + IA obserwowano w niektórych cyklach leczenia (5., 6., 7., 8., 10., 12. p<0,05). Analiza wyników związanych z wpływem bólu na życie codzienne (średnie wyniki względem początku badania) nie wykazały znamienych statystycznie różnic w żadnych z cykli, choć liczbowo wyniki wskazywał na korzyść grupy PALB + IA.

Porównanie średnich wyników w nasileniu bólu oraz we wpływie bólu na życie codzienne wykonana za pomocą modelu efektów mieszanych (*mixed effects model*) również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy PALB+ IA i IA (wyniki dla nasilenia bólu: 1,43 vs 1,5; wyniki wpływu bólu na życie codzienne 1,63 vs 1,58).

E.5. Wyniki badania dla TMX vs IA Milla-Santos 2003

W badaniu Milla-Santos 2003 stosowanym IA był ANS.

E.5.1. Przeżycie wolne od progresji

Tabela 226.
Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania TMX vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+

Mediana okresu obserwacji	Populacja	TMX		IA		TMX vs IA	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
	Ogółem	117	5,3 mies. [bd; bd]*	121	12,3 mies. [bd; bd]*	1,30 [1,10; 1,79]**a	0,047*
13,3 mies.	Pacjentki które uzyskały korzyść kliniczną (CBR)^b	65	7 mies. [bd; bd]	100	18 mies. [bd; bd]	7,69 [5,00; 12,50]^a	<0,01

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

* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Milla-Santos 2001.

a) Wartość HR w publikacji była raportowana dla porównania IA vs TMX. Obliczenia własne dla porównania TMX vs IA.

b) CBR definiowany był jako najlepsza odpowiedź na leczenie (CR + PR + SD) trwająca ≥ 24 tyg.

E.5.2. Przeżycie całkowite

Tabela 227.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TMX vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+

Mediana okresu obserwacji	TMX		IA		TMX vs IA	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	P
13,3 mies.	117	16 mies. [bd; bd]	121	17,4 mies. [bd; bd]	1,56 [1,16; 2,13]^a	0,003

a) Wartość HR w publikacji była raportowana dla porównania IA vs TMX. Obliczenia własne dla porównania TMX vs IA.

E.5.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 228.

Odpowiedź na leczenie dla porównania TMX vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+

Punkt końcowy	TMX	IA	TMX vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	31/117 (26%) ^d	43/121 (36%) ^d	0,75 [0,51; 1,10]	-0,09 [-0,21; 0,03]
Korzyść kliniczna (CBR) ^b	65/117 (56%)	100/121 (83%)	0,67 [0,56; 0,81]	NNH = 3 [2; 6]
Całkowita odpowiedź (CR)	5/117 (4%) ^e	16/121 (13%) ^e	0,32 [0,12; 0,85]	NNH = 11 [6; 52]
Częściowa odpowiedź (PR)	26/117 (22%)	27/121 (22%)	1,00 [0,62; 1,60]	-0,001 [-0,11; 0,10]
Stabilna choroba (SD) trwająca ≥24 tyg. ^c	34/117 (29%)	57/121 (47%)	0,62 [0,44; 0,87]	NNT = 6 [4; 17]

Mediana okresu obserwacji: 13,3 mies.

a) ORR obejmuje CR oraz PR.

b) CBR definiowany był jako najlepsza odpowiedź na leczenie (CR + PR + SD) trwająca ≥24 tyg.

c) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

d) Wartość p raportowana w publikacji 0,172.

e) Wartość p raportowana w publikacji <0,001.

E.5.4. Zaprzestanie terapii

Tabela 229.

Zaprzestanie terapii dla porównania TMX vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+

Przyczyna zaprzestania terapii	TMX	IA	TMX vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ogółem	0/117 (0%)	0/121 (0%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji: 13,3 mies.

E.5.5. Zdarzenia niepożądane

W badaniu Milla-Santos 2003 nie raportowano wyników dotyczących zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) ogółem oraz szczegółowych. Jedyne dostępne dane dla bezpieczeństwa dotyczą szczegółowych AE niezależnie od stopnia ciężkości. Nie raportowano także wyników odnośnie do zgonów ogółem, jednak autorzy publikacji zaznaczyli, że wszystkie zgony były związane z progresją choroby.

Tabela 230.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE)* dla porównania TMX vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+

Zdarzenie niepożądane	TMX	IA	TMX vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	9/117 (8%)	0/121 (0%)	19,64 [1,16; 333,72]	NNH = 13 [7; 37]
Zaburzenia wzroku (zaćma)	7/117 (6%)	0/121 (0%)	15,51 [0,90; 268,51]	NNH = 16 [9; 69]
Zatrzymanie płynów	13/117 (11%)	2/121 (2%)	6,72 [1,55; 29,14]	NNH = 10 [6; 30]

Zdarzenie niepożądane	TMX	IA	TMX vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Senność	8/117 (7%)	5/121 (4%)	1,65 [0,56; 4,91]	0,03 [-0,03; 0,08]
Pocenie się	7/117 (6%)	2/121 (2%)	3,62 [0,77; 17,07]	0,04 [-0,01; 0,09]
Uderzenia gorąca	16/117 (14%)	4/121 (3%)	4,14 [1,42; 12,01]	NNH = 9 [5; 29]
Krwawienie z pochwy	19/117 (16%)	5/121 (4%)	3,93 [1,52; 10,18]	NNH = 8 [5; 22]
Uplawy	14/117 (12%)	2/121 (2%)	7,24 [1,68; 31,16]	NNH = 9 [6; 24]
Ból brzucha	5/117 (4%)	2/121 (2%)	2,59 [0,51; 13,06]	0,03 [-0,02; 0,07]

Mediana okresu obserwacji: 13,3 mies.

* W badaniu nie raportowano stopnia ciężkości AE, jednak autorzy publikacji zaznaczyli, że wszystkie AE były łagodne lub umiarkowane. Nie określono także zasady wyboru prezentowanych AE (np. AE raportowane u określonej liczby lub odsetka pacjentek).

E.5.6. Jakość życia

W badaniu Milla-Santos 2003 nie oceniano jakości życia pacjentek.

Aneks F. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

F.1. EMA (ADRREPORTS)

Tabela 231.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 28 września 2019 roku) [126]

Zdarzenie niepożądane	Rybocykli b	Palbocykli b	Fulwestran t	Letrozo l	Anastrozo l	Eksemesta n	Tamoksyfe n	Goserelin a
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	1373	13 587	4 030	10 361	6 760	4 741	10 892	3 870

F.2. VigiBase

Tabela 232.

Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 30 września 2019 roku) [127]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu							
	Rybocykli b	Palbocykli b	Fulwestra nt	Letroz ol	Anastroz ol	Eksemesta n	Tamoksyfe n	Goserelin a
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2014	2012	1999	1997	1996	2000	1976	1986
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	862	7018	649	1449	378	472	810	193
Zaburzenia serca	159	521	193	790	566	345	650	315
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	16	9	76	23	15	101	21
Zaburzenia słuchu i błędnika	27	394	53	234	256	119	243	51
Zaburzenia endokrynologiczne	6	67	31	104	123	59	133	47
Zaburzenia wzroku/oka	116	895	142	736	858	322	1569	150
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1026	7902	1108	3158	2416	1777	2166	631
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1124	12 425	2503	5283	4379	3009	4656	2024
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	121	454	189	364	273	287	750	145
Zaburzenia układu immunologicznego	37	495	142	184	227	186	176	71

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu							
	Rybocykli b	Palbocykli b	Fulwestra nt	Letroz ol	Anastroz ol	Eksemesta n	Tamoksyfe n	Goserelin a
Infekcje i infestacje	383	3484	439	1146	841	868	758	247
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	203	3746	713	1146	1585	678	631	500
Nieprawidłowość i w badaniach laboratoryjnych	1051	9005	1099	2577	2062	1343	1556	578
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	227	2056	368	956	698	609	735	244
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	375	3399	935	5208	4839	1942	1985	677
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	305	4872	1427	3159	1786	1388	3251	593
Zaburzenia układu nerwowego	429	4545	1050	2838	2959	1478	2398	899
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	X	3	X	77	6	X	48	24
Problemy z produktem	3	84	48	190	215	60	162	168
Zaburzenia psychiczne	196	1969	373	1469	1634	665	1339	506
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	112	744	205	453	351	256	329	207
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	29	272	103	550	716	223	2182	393
Zaburzenia układu oddechowego	358	3647	861	1547	1301	1126	1455	413
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	624	4852	853	2677	2496	1387	2824	790
Okoliczności społeczne	3	141	39	93	169	43	67	19
Procedury chirurgiczne i medyczne	22	574	42	360	275	45	117	76
Zaburzenia naczyniowe	192	1466	449	1483	1763	742	2423	792