

ANALIZA KLINICZNA



ALPELISYB (PIQRAY®) W SKOJARZENIU Z FULWESTRANTEM W TERAPII MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB ROZSIANEGO RAKA PIERSI HR+ HER2- Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI PIK3CA

Wersja 2.0



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: maj 2021 roku (wersja 1.0)

20 października 2021 roku (wersja 2.0, dostosowana do uzgodnionego programu lekowego)

W dniu 25 października 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.44.2021.IT.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted content]

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 content]

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| SPIS TREŚCI | 3 |
| INDEKS SKRÓTÓW | 6 |
| STRESZCZENIE | 8 |
| 1. WSTĘP..... | 11 |
| 1.1. Cel analizy klinicznej | 11 |
| 1.2. Definicja problemu decyzyjnego | 11 |
| 2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ | 13 |
| 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej..... | 13 |
| 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia..... | 13 |
| 2.3. Wyszukiwanie badań | 15 |
| 2.3.1. Strategia wyszukiwania..... | 15 |
| 2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej | 16 |
| 2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji..... | 16 |
| 2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych | 17 |
| 2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych..... | 18 |
| 2.5. Analiza wyników | 18 |
| 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH | 19 |
| 3.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej..... | 19 |
| 3.2. Charakterystyka badania SOLAR-1 | 23 |
| 3.3. Charakterystyka badania BYLieve | 26 |
| 3.4. Charakterystyka badania Turner 2021..... | 27 |
| 3.5. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej..... | 29 |
| 4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ | 31 |
| 4.1. Wyniki badania SOLAR-1 | 31 |
| 4.1.1. Progresja choroby | 31 |
| 4.1.2. Przeżycie całkowite..... | 35 |
| 4.1.3. Odpowiedź na leczenie | 38 |
| 4.1.4. Zaprzestanie terapii..... | 39 |
| 4.1.5. Zdarzenia niepożądane..... | 40 |
| 4.1.6. Jakość życia..... | 50 |
| 4.2. Wyniki badania BYLieve | 59 |

| | | |
|-----------------|---|------------|
| 4.2.1. | Progresja choroby..... | 59 |
| 4.2.2. | Przeżycie całkowite..... | 60 |
| 4.2.3. | Odpowiedź na leczenie..... | 61 |
| 4.2.4. | Zaprzestanie terapii..... | 62 |
| 4.2.5. | Zdarzenia niepożądane..... | 63 |
| 4.3. | Wyniki badania Turner 2021 | 66 |
| 5. | EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA TERAPII..... | 69 |
| 6. | POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA | 71 |
| 7. | OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE | 74 |
| 8. | WNIOSKI | 77 |
| 9. | OGRANICZENIA..... | 79 |
| 10. | DYSKUSJA | 80 |
| 11. | ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU | 84 |
| 12. | BIBLIOGRAFIA | 85 |
| 13. | SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW | 90 |
| ANEKS A. | WYNIKI WYSZUKIWANIA..... | 96 |
| A.1. | Strategie wyszukiwania badań..... | 96 |
| A.2. | Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków | 98 |
| A.3. | Badania wykluczone z analizy | 99 |
| A.4. | Przeszukanie baz informacji medycznej – uzupełniające..... | 109 |
| ANEKS B. | CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ..... | 114 |
| B.1. | Charakterystyka badania SOLAR-1 | 114 |
| B.2. | Ocena wiarygodności badania SOLAR-1 | 118 |
| B.3. | Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej..... | 120 |
| B.4. | Ocena wiarygodności badania efektywności rzeczywistej..... | 123 |
| B.5. | Charakterystyka i ocena wiarygodności badań BYlieve i Turner 2021..... | 123 |
| B.5.1. | BYlieve..... | 123 |
| B.5.2. | Turner 2021 | 126 |
| ANEKS C. | SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADANIA SOLAR-1..... | 131 |
| C.1. | Przeżycie wolne od progresji (aktualizacja z raportu EMA)..... | 131 |
| C.2. | Przeżycie całkowite (analiza pośrednia)..... | 131 |

| | |
|---|------------|
| C.3. Pacjenci z długotrwałą kontrolą choroby..... | 132 |
| C.4. Ekspozycja na leczenie..... | 135 |
| C.5. Zaprzeszanie terapii (analiza pośrednia)..... | 137 |
| C.6. Dalsze leczenie | 138 |
| C.7. Zdarzenia niepożądane (aktualizacja z raportu EMA) | 139 |
| ANEKS D. FORMULARZ OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ | 143 |
| D.1. Formularz oceny wiarygodności RCT | 143 |
| D.2. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych..... | 145 |
| ANEKS E. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA | 146 |
| E.1. EMA (ADRREPORTS) | 146 |
| E.2. Raporty WHO / VigiBase..... | 146 |

Indeks skrótów

| | |
|---------------|--|
| AE | Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>) |
| ALP | Alpelisyb |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| bd | brak danych |
| CDK | Kinazy zależne od cyklin (<i>Cyclin-dependent kinases</i>) |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| CTH | Chemioterapia |
| EMA | Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>) |
| ER +/- | Obecność/brak receptorów estrogenowych |
| ER | Receptory estrogenowe |
| FDA | Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>) |
| FLV | Fulwestrant (<i>Fulvestrant</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 2 |
| HR | Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>) |
| HR+ | Hormonowrażliwy rak piersi |
| HTA | Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>) |
| HTH | Hormonoterapia |
| IA | Inhibitor aromatazy |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| ITT | Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>) |
| MD | Różnica średnich (<i>Mean difference</i>) |
| n | Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy |

| | |
|------------------|--|
| N | Liczebność grupy |
| nd | Nie dotyczy |
| NNH | Liczba osób, 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>) |
| OR | Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>) |
| ORR | Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>) |
| OS | Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>) |
| PI3K | Kinaza 3-fosfatydyloinozytolu (<i>Phosphoinositide 3-kinases</i>) |
| PIK3CA | Podjednostka katalityczna alfa kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (<i>Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha</i>) |
| PIK3CA+/- | Obecność/brak mutacji PIK3CA |
| PFS | Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-free survival</i>) |
| PR+/- | Obecność/brak receptorów progesteronowych |
| PR | Receptory progesteronowe |
| RCT | Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>) |
| RECIST | Kryteria odpowiedzi oceny na leczenia anty-nowotworowe (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>) |
| RR | Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>) |
| SAE | Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse events</i>) |
| TMX | Tamoksyfen (<i>Tamoxifen</i>) |
| TRAE | Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (<i>Treatment-related adverse events</i>) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa alpelisybu (Piqray®) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań 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 umożliwiających porównanie alpelisybu w skojarzeniu z fulwestranem (ALP + FLV) z komparatorem, tj. monoterapią FLV. Dodatkowo poszukiwano przeglądów systematycznych oraz badań oceniających efektywność rzeczywistą ocenianej interwencji.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 1 badanie z randomizacją dla porównania ALP + FLV z FLV (SOLAR-1), w którym wzięło udział 572 pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-. Przed włączeniem do badania u każdego pacjenta określano status mutacji PIK3CA, a następnie na podstawie jego wyniku kierowano pacjentów do jednej z dwóch kohort (z obecną mutacją PIK3CA oraz bez obecnej mutacji PIK3CA). W obrębie każdej kohorty przeprowadzono randomizację do grup ALP + FLV lub FLV. Populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci z obecną mutacją PIK3CA, jednak ze względu na sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa (wyniki częściowo raportowane dla całej populacji badania), w analizie klinicznej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla pacjentów z obu kohort. Wyniki dotyczące skuteczności raportowano dla populacji docelowej, tj. kohorty pacjentów z obecną mutacją PIK3CA.

W badaniu SOLAR-1 pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 oraz IA stanowili 6%, a przeprowadzone analizy warstwowe dla OS i PFS wykazały, że obserwowany w całej populacji badania SOLAR-1 efekt terapeutyczny jest spójny i obecny także w podgrupie osób po niepowodzeniu CDK 4/6 dodanym do IA (wartość p dla interakcji >0,05). W celu uzupełnienia danych dla chorych po uprzednim leczeniu inhibitorem CDK 4/6, w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji naukowej zidentyfikowano także badania bez randomizacji:

- badanie kliniczne BYLieve (kohorta A) oceniające stosowanie ALP+FLV wśród chorych będących po niepowodzeniu inhibitora CDK 4/6 dodanego do IA,
- badanie Turner 2021 porównujące wyniki badania BYLieve z wynikami leczenia pacjentów stosujących terapię standardową w raku piersi, w tym leczenie fulwestranem.

Ponadto do analizy włączono 2 badania efektywności rzeczywistej oraz 3 przeglądy systematyczne obejmujące ocenę stosowania ALP + FLV w raku piersi.

■ Wyniki analizy skuteczności

Wykazano istotną statystycznie przewagę ALP + FLV w porównaniu z FLV w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie zaślepionej niezależnej komisji (HR = 0,48 [0,32; 0,71]) oraz w ocenie badacza (HR = 0,65 [0,50; 0,85]),
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 2,08 [1,31; 3,31], NNT = 8 [5; 19]),
- uzyskania korzyści klinicznej (definiowanej jako CR, PR lub SD trwająca co najmniej 24 tyg. lub brak CR oraz brak PD trwający co najmniej 24 tyg., RR = 1,36 [1,11; 1,66], NNT = 7 [4; 18]).

Istotna statystycznie przewaga terapii ALP + FLV w porównaniu z FLV odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby była obserwowana niezależnie od rodzaju wcześniej stosowanej terapii oraz linii leczenia.

Mediana przeżycia całkowitego była wyraźnie dłuższa w grupie ALP + FLV w porównaniu z FLV (39,3 mies. vs 31,4 mies. HR = 0,86 [0,64; 1,15]).

W badaniu BYLieve wykazano, że stosowanie ALP + FLV w kohorcie pacjentów stosujących uprzednio inhibitor CDK4/6 + IA umożliwiła uzyskanie:

- mediany PFS wynoszącej 7,3 mies. [5,6; 8,3],
- mediany OS wynoszącej 17,3 mies. [17,2; 20,7],
- odsetka ogólnej odpowiedzi na leczenie wynoszącego 17%.

W ramach pracy Turner 2021 zestawiono natomiast wyniki dla PFS uzyskane w badaniu BYLieve z wynikami PFS pochodzącymi z bazy clinico-genomics (CGDB), uzyskiwanymi u pacjentów leczonych terapiami uznanymi za standard postępowania (SoC), w tym fulwestranem w monoterapii. Analizie poddano pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- oraz mutacją PIK3CA, którzy doświadczyli progresji po leczeniu inhibitorem CDK4/6 skojarzonym z IA. Leczenie ALP + FLV umożliwiło uzyskanie znamiennej statystycznie wyższej mediany PFS w porównaniu do SoC zarówno w analizie bez dostosowania (7,3 mies. vs 3,6 mies.; $p = 0,005$) jak w analizie uwzględniającej dostosowanie populacji trzema różnymi metodami (7,3 mies. vs 3,7 mies.; $p = 0,004$, 8,0 mies. vs 3,5 mies.; $p = 0,04$, 6,5mies. vs 3,4 mies.; $p = 0,008$).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci z obecną mutacją PIK3CA, jednak ze względu na sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniu SOLAR-1 przedstawiono wyniki dla populacji ogółem tj. niezależnie od obecności mutacji PIK3CA dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji 42,4 mies.). W populacji pacjentów niezależnie od obecności mutacji PIK3CA stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV wiązało się z istotnym statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:

- AE ogółem (RR = 1,07 [1,03; 1,10], NNH = 15 [10; 31]), w tym także 3. stopnia oraz 4. stopnia,
- AE prowadzących do zaprzestania terapii (RR = 4,74 [2,83; 7,92], NNH = 4 [3; 6]), w tym także 3–4. stopnia,
- AE uznanych za związane z leczeniem (RR = 1,47 [1,34; 1,62], NNH = 3 [2; 4]), w tym także 3–4. stopnia,
- AE uznanych za związane z leczeniem prowadzących do zaprzestania terapii (RR = 6,96 [3,53; 13,74], NNH = 5 [4; 7]), w tym także 3–4. stopnia,
- AE prowadzących do zmiany dawkowania lub czasowego przerwania terapii (RR = 3,47 [2,78; 4,33], NNH = 1 [1; 2]) oraz AE wymagających dodatkowego leczenia (RR = 1,39 [1,29; 1,51], NNH = 3 [3; 4]), w tym także 3–4. stopnia,

- SAE ogółem (RR = 2,08 [1,54; 2,82], NNH = 5 [3; 9]), w tym także 3–4. stopnia oraz uznanych za związane z leczeniem.

Stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV wiązało się z istotnym statystycznie większym ryzykiem wystąpienia

- AE: hiperglikemii (RR = 6,89 [4,76; 9,96], NNH = 1 [1; 2], w tym także 3. oraz 4. stopnia), biegunki (RR = 3,63 [2,75; 4,80], NNH = 2 [1; 2], w tym także 3. stopnia), nudności (RR = 2,07 [1,62; 2,65], NNH = 4 [3; 6], w tym także 3. stopnia), zmniejszenia apetytu (RR = 3,47 [2,39; 5,03], NNH = 3 [3; 5]), wysypki (RR = 5,20 [3,32; 8,16], NNH = 3 [2; 4], w tym także 3. stopnia), wymiotów (RR = 2,82 [1,91; 4,17], NNH = 5 [4; 8]), zmniejszenia masy ciała (RR = 11,40 [5,36; 24,27], NNH = 3 [3; 5], w tym także 3. stopnia), zmęczenia (RR = 1,41 [1,03; 1,94], NNH = 13 [7; 154]), zapalenia jamy ustnej (RR = 3,59 [2,25; 5,73], NNH = 5 [4; 8]), astenii (RR = 1,66 [1,15; 2,38], NNH = 11 [6; 37]) oraz łysienia (RR = 8,37 [3,89; 18,03], NNH = 5 [4; 7]).
- AE specjalnego zainteresowania: wysypki (RR = 5,95 [4,06; 8,71], NNH = 2 [1; 2]).

■ Wyniki analizy jakości życia

Pomiędzy ALP + FLV oraz FLV nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do:

- zmiany wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej,
- czasu do całkowitego pogorszenia jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 o co najmniej 10% względem wartości początkowej w zakresie ogólnej jakości życia, a także funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego,
- zmiany wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza BPI-SF, zarówno w zakresie najsilniejszego odczuwalnego bólu, jak i w zakresie wskaźnika ciężkości bólu,
- prawdopodobieństwa zmiany jakości życia (pogorszenia lub poprawy o ≥ 1 punkt) w zakresie najsilniejszego odczuwalnego bólu,
- czasu do całkowitego pogorszenia stanu sprawności pacjentów w skali ECOG (pogorszenie o jeden stopień względem wartości wyjściowych).

Stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyrażonym poprzez różnicę średnich zmian względem wartości początkowej w zakresie funkcjonowania społecznego (MD = -4,98 [-8,86; -1,09], $p = 0,012$) oraz objawów – utrata apetytu (MD = 9,13 [0,06; 18,20], $p < 0,001$) oraz biegunka (MD = 11,76 [4,76; 18,76], $p < 0,001$).

■ Wnioski końcowe

Stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV u kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym rakiem piersi HR+ HER2- oraz mutacją PIK3CA przyczynia się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby, a także zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz uzyskania korzyści klinicznej. Terapia ALP + FLV w porównaniu z FLV wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia specyficznych zdarzeń niepożądanych, jednak zdarzenia te są przewidywalne, możliwe do złagodzenia oraz na ogół odwracalne. Schemat ALP + FLV stanowi także skuteczną opcję leczenia pacjentów o wysokich niezaspokojonych potrzebach medycznych, tj. z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym rakiem piersi HR+ HER2- oraz mutacją PIK3CA, u których wystąpiła progresja choroby po stosowaniu inhibitora CDK4/6.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa alpelisybu (Piqray®) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsialegim rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

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

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). 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 przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Populacja docelowa

Dorośli (wiek powyżej 18 roku życia) z zaawansowanym rakiem piersi (stadium uogólnienia lub miejscowo zaawansowane, jeżeli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania), kobiety w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyźni, u których:

- wykazano ekspresję receptora hormonalnego (HR+) oraz wykazano brak ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-),
- wykazano obecność mutacji genu PIK3CA (PIK3CA+),
- występuje stan sprawności wynoszący 0–2 wg ECOG/WHO,
- wystąpiła progresja lub nawrót raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy.

Interwencja

- Alpelisyb stosowany w skojarzeniu z fulwestranem (ALP + FLV).

Komparator

- Fulwestrant (FLV).

Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite.
- Progresja choroby.
- Odpowiedź na leczenie.
- Bezpieczeństwo terapii.
- Jakość życia pacjentów.

Metodyka

- Badania kliniczne z randomizacją.
- Badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej).
- Przeglądy systematyczne.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badania odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- opracowanie wyników badania,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badania włączonego do analizy,
- porównanie siły interwencji porównywanych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

| Kryteria | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------------------|--|----------------------|
| Populacja | Dorośli pacjenci (kobiety w stanie pomenopauzalnym i mężczyźni): <ul style="list-style-type: none"> • z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, • z HER2-ujemnym (HER2-) rakiem piersi, • z hormonowrażliwym (HR+) rakiem piersi (ER+ i/lub PR+), • z obecną mutacją PIK3CA, • będący po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora aromatazy. | • X |
| Interwencja | • Alpelisyb w skojarzeniu z fulwestranem. | • X |
| Komparator | • Fulwestrant w monoterapii. | • X |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite, • progresja choroby, • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii. | • X |

| Kryteria | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------------|---|---|
| Metodyka | <ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne. | <ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi. |
| Inne | <ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne – jako uzupełnienie do publikacji pełnotekstowych. | <ul style="list-style-type: none"> • X |

Na potrzeby dostosowania analizy klinicznej do zapisów uzgodnionego programu lekowego, przeprowadzono uzupełniający przegląd systematyczny. Przegląd uzupełniający miał na celu zidentyfikowanie dowodów naukowych obejmujących włączoną na etapie konsultacji programu lekowego subpopulację pacjentów z mutacją PIK3CA, będących po niepowodzeniu leczenia inhibitorem aromatazy w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6.

W ramach przeprowadzonego uzupełniającego przeglądu poszerzono kryteria kwalifikacji badań o badania kliniczne bez randomizacji, w tym jednoramienne. Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie uzupełniające

| Kryteria | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-----------------------|---|---|
| Populacja | Dorośli pacjenci (kobiety w stanie pomenopauzalnym i mężczyźni): <ul style="list-style-type: none"> • z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, • z HER2-ujemnym (HER2-) rakiem piersi, • z hormonowrażliwym (HR+) rakiem piersi (ER+ i/lub PR+), • z obecną mutacją PIK3CA, • będący po niepowodzeniu terapii inhibitorem CDK4/6 skojarzonym z inhibitorem aromatazy. | <ul style="list-style-type: none"> • X |
| Interwencja | <ul style="list-style-type: none"> • Alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem. | <ul style="list-style-type: none"> • X |
| Komparator | <ul style="list-style-type: none"> • Fulwestrant w monoterapii lub brak komparatora w przypadku badań bez grupy kontrolnej. | <ul style="list-style-type: none"> • X |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite, • progresja choroby, • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii. | <ul style="list-style-type: none"> • X |
| Metodyka | <ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją, • badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne. | <ul style="list-style-type: none"> • Opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi. |

| Kryteria | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------|---|----------------------|
| Inne | <ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne – jako uzupełnienie do publikacji pełnotekstowych. | • X |

2.3. Wyszukiwanie badań

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących populacji, ani również punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

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

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

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

W przeszukaniu uzupełniającym zastosowano tą samą strategię wyszukiwania (Aneks A.4.) – w jego ramach przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba ([REDACTED]). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka ([REDACTED]).

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:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką raka piersi (Aneks A.2),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych (Aneks A.2),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w styczniu 2021 roku i zaktualizowano w kwietniu 2021, maju 2021 oraz październiku 2021 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

Uzupełniające przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w październiku 2021 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.4.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (██████████). 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 (██████). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

W ramach przeszukania uzupełniającego na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (██████). 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 (██████). 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 badania RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* [4]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [5, 6] (Aneks D).

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stan sprawności według ECOG, obecność i umiejscowienie przerzutów, wcześniejsze leczenie),
- 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).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wykorzystano skalę NICE, w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wielośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych? (Aneks D) [1, 7].

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez trzech analityków (■■■■■■■■■■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

2.5. Analiza wyników

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

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

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

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i przedziału ufności (95%CI) oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz 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

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1809 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1735 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 93 pozycje bibliograficzne (Rysunek 1).

Ostatecznie kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (**SOLAR-1**) opisane w 29 publikacjach (Tabela 3) porównujące ALP + FLV z FLV w leczeniu zaawansowanego raka piersi HR+ HER2-.

Przed włączeniem do badania SOLAR-1 u każdego pacjenta określano status mutacji PIK3CA, a następnie na podstawie jego wyniku kierowano pacjentów do jednej z dwóch kohort (z obecną mutacją PIK3CA oraz bez obecnej mutacji PIK3CA). W obrębie każdej kohorty przeprowadzono randomizację do grup ALP + FLV lub FLV.

Ponadto do analizy klinicznej włączono 2 badania efektywności rzeczywistej dla ALP + FLV (**Wang 2020a oraz Hester 2021**, Tabela 3). Jedno z badań (Wang 2020a) nie w pełni spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej, tzn. nie podano w nim informacji o rodzaju wcześniej stosowanej terapii, a więc niejasne jest czy włączeni pacjenci byli po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora aromatazy. Jednakże do badania włączono pacjentów leczonych ocenianą interwencją po jej rejestracji przez FDA, zatem prawdopodobnie byli to pacjenci z progresją choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym. Z uwagi na małą dostępność pełnotekstowych publikacji dotyczących efektywności rzeczywistej ALP + FLV w populacji docelowej zdecydowano o warunkowym włączeniu tego badania do analizy klinicznej.

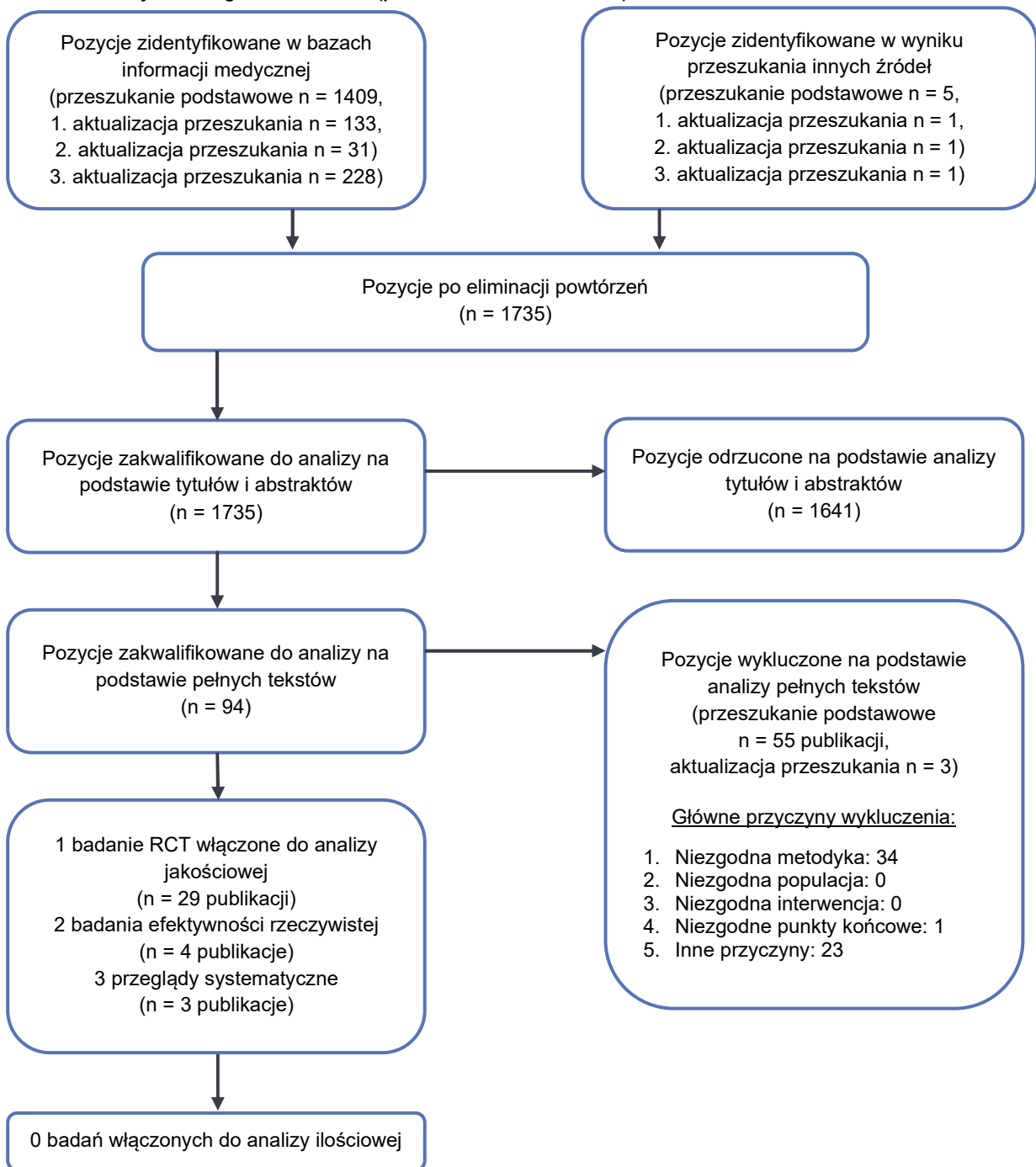
Kryterium włączenia do analizy klinicznej spełniły także 3 przeglądy systematyczne dla ALP + FLV (**Giuliano 2019, Shields 2020, Wang 2020b**, Tabela 3).

Tabela 3.
Publikacje dla ALP + FLV włączone do analizy klinicznej

| Lp. | Publikacja | Typ publikacji | Ref. |
|--|-------------|--------------------------------------|------|
| Badanie SOLAR-1 (RCT) dla porównania ALP + FLV vs PLC + FLV | | | |
| 1. | Andre 2018 | Abstrakt i prezentacja konferencyjna | [8] |
| 2. | Andre 2019a | Publikacja pełnotekstowa | [9] |
| 3. | Andre 2019b | List edytorski | [10] |
| 4. | Andre 2019c | Abstrakt konferencyjny | [11] |
| 5. | Andre 2020 | Abstrakt konferencyjny | [12] |

| Lp. | Publikacja | Typ publikacji | Ref. |
|--|---------------------|--|------|
| 6. | Andre 2021a | Publikacja pełnotekstowa | [13] |
| 7. | Andre 2021b | Abstrakt konferencyjny | [14] |
| 8. | Ciruelos 2021a | Publikacja pełnotekstowa | [15] |
| 9. | Ciruelos 2021b | Abstrakt konferencyjny | [16] |
| 10. | Mayer 2019a | Abstrakt i poster konferencyjny | [17] |
| 11. | Mayer 2019b | Abstrakt konferencyjny | [18] |
| 12. | Rugo 2019a | Abstrakt konferencyjny | [19] |
| 13. | Rugo 2020a | Publikacja pełnotekstowa | [20] |
| 14. | Santos 2019 | Abstrakt konferencyjny | [21] |
| 15. | Campone 2019 | Abstrakt konferencyjny | [22] |
| 16. | Juric 2019a | Abstrakt i poster konferencyjny | [23] |
| 17. | Juric 2019b | Abstrakt konferencyjny | [24] |
| 18. | Juric 2019c | Abstrakt konferencyjny | [25] |
| 19. | Jurić 2019d | Abstrakt konferencyjny | [26] |
| 20. | Juric 2021 | Abstrakt i poster konferencyjny | [27] |
| 21. | Aubel 2019 | Abstrakt konferencyjny | [28] |
| 22. | NCT02437318 | Raport z clinicaltrials.gov | [29] |
| 23. | 2015-000340-42 | Raport z rejestru badań EMA | [30] |
| 24. | PER-044-15 | Raport z rejestru badań WHO | [31] |
| 25. | CTRI/2016/06/007016 | Raport z rejestru badań CTRI | [32] |
| 26. | | Raport EMA oceniający lek Piqray | [33] |
| 27. | | Raport FDA oceniający lek Piqray | [34] |
| 28. | | Charakterystyka produktu leczniczego Piqray opublikowana przez FDA | [35] |
| 29. | | Raport do badania SOLAR-1 opublikowany na stronie producenta leku | [36] |
| Badanie efektywności rzeczywistej Wang 2020a | | | |
| 30. | Barrios 2020 | Abstrakt konferencyjny | [37] |
| 31. | Wang 2020a | Publikacja pełnotekstowa | [38] |
| Badanie efektywności rzeczywistej Hester 2021 | | | |
| 32. | Hester 2021 | Publikacja pełnotekstowa | [39] |
| 33. | NCT03706573 | Raport z clinicaltrials.gov | [40] |
| Przeglądy systematyczne | | | |
| 34. | Giuliano 2019 | Publikacja pełnotekstowa | [41] |
| 35. | Shields 2020 | Publikacja pełnotekstowa | [42] |
| 36. | Wang 2020b | Publikacja pełnotekstowa | [43] |

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla ALP + FLV)



W ramach podstawowej analizy klinicznej zidentyfikowano opisane wyżej badanie randomizowane SOLAR-1. W badaniu SOLAR-1 pacjentów, leczonych uprzednio inhibitorem CDK 4/6 dodanym do inhibitora aromatazy było 6%. Przeprowadzone analizy warstwowe dla OS i PFS wykazały, że obserwowany w całej populacji badania SOLAR-1 efekt terapeutyczny alpelisybu dodanego do fulwestranu względem fulwestranu jest spójny i obecny także w podgrupie osób po niepowodzeniu CDK 4/6 dodanym do IA (Rozdz. 4.1.1.1, 4.1.2.1).

W ramach uzupełnienia analizy klinicznej poszukiwano innych niż SOLAR-1 badań obejmujących pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem CDK 4/6 dodanym do inhibitora aromatazy. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1757 pozycji bibliograficznych. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1401 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 22 pozycje bibliograficzne (Rysunek 2).

Kryteria włączenia do analizy spełniły 2 badania:

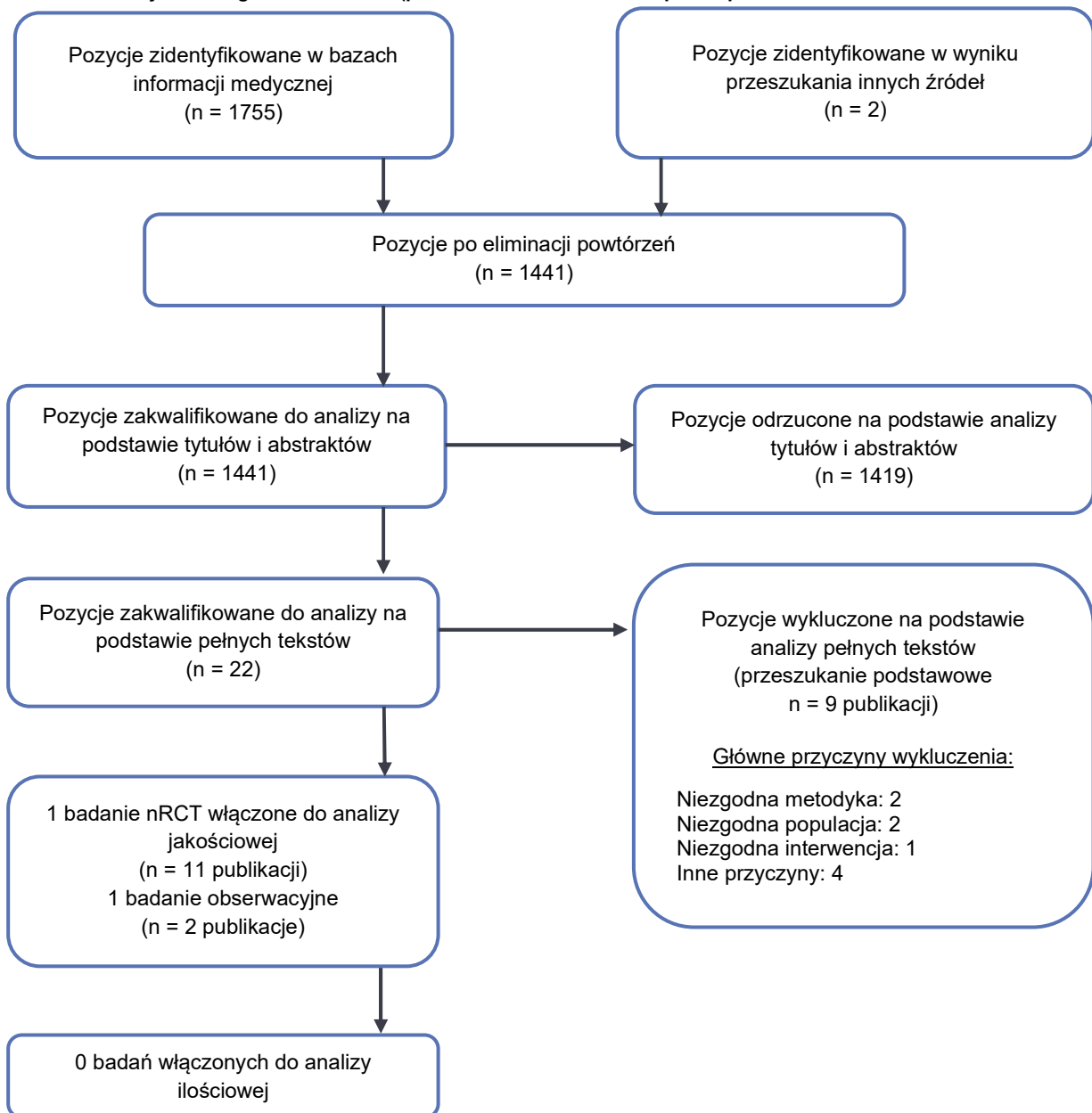
- badanie kliniczne bez grupy kontrolnej **BYLieve** (11 publikacji),
- badanie **Turner 2021** (2 publikacje), porównujące wyniki badania BYLieve z wynikami leczenia pacjentów stosujących terapię standardową w raku piersi, w tym terapię fulwestranem (Tabela 4).

Tabela 4.
Publikacje dla ALP + FLV w populacji pacjentów po terapii inhibitorem CDK4/6 + IA włączone do analizy klinicznej

| Lp. | Publikacja | Typ publikacji | Ref. |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------|
| Badanie kliniczne BYLieve | | | |
| 1. | Rugo 2021a* | Publikacja pełnotekstowa | [44] |
| 2. | Brak autora 2021 | Korekta do publikacji Rugo 2021a | [45] |
| 3. | Rugo 2020b | Abstrakt konferencyjny | [46] |
| 4. | Rugo 2019b | Abstrakt konferencyjny | [47] |
| 5. | Rugo 2018a | Abstrakt konferencyjny | [48] |
| 6. | Rugo 2018b | Abstrakt konferencyjny | [49] |
| 7. | Chia 2021 | Abstrakt i poster konferencyjny | [50] |
| 8. | Ciruleos 2019 | Abstrakt konferencyjny | [51] |
| 9. | NCT03056755 | Raport ze strony clinicaltrials.gov | [52] |
| 10. | 2016-004586-67 | Raport z rejestru badań EMA | [53] |
| 11. | Raport EMA oceniający lek Piqray | | [33] |
| Badanie obserwacyjne Turner 2021 | | | |
| 12. | Turner 2021* | Publikacja pełnotekstowa | [54] |
| 13. | Turner 2020 | Abstrakt konferencyjny | [55] |

* Publikacja główna do badania

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla ALP + FLV po terapii inhibitorem CDK4/6 + IA



3.2. Charakterystyka badania SOLAR-1

Celem badania SOLAR-1 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej ALP + FLV w porównaniu z FLV (stosowanym w skojarzeniu z placebo, PLC) w leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym i mężczyzn z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.

Badanie stanowiło wielośrodkową, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Przed włączeniem do badania u każdego pacjenta określano status mutacji PIK3CA, a następnie na podstawie jego wyniku kierowano pacjentów do jednej z dwóch kohort (z obecną mutacją

PIK3CA oraz bez obecnej mutacji PIK3CA). W obrębie każdej kohorty przeprowadzono randomizację przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi ze stratyfikacją ze względu na:

- obecność przerzutów do wątroby lub do płuc (obecne vs brak),
- wcześniejsze stosowanie inhibitora CDK4/6 (tak vs nie).

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci z obecnością mutacji PIK3CA, jednak ze względu na sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa (wyniki częściowo raportowane dla całej populacji badania)¹, w analizie klinicznej przedstawiono charakterystyki obu kohort (z obecnością mutacji PIK3CA oraz bez obecnej mutacji PIK3CA).

W zależności od uprzednio stosowanej terapii, pacjenci w badaniu SOLAR-1 otrzymywali leczenie w ramach I lub II linii leczenia (Rysunek 3). Pacjenci otrzymywali doustnie ALP w dawce 300 mg/dzień (1 tabletkę 200 mg oraz 2 tabletki 50 mg) lub odpowiadające PLC (schemat dawkowania identyczny jak w przypadku ALP) oraz domięśniowo 500 mg FLV w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu, z dodatkową dawką w 15. dniu 1. cyklu. Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu pacjenta lub przerwania terapii z innych powodów. Cross-over pomiędzy ramionami badania nie był dozwolony.

Rysunek 3.

Populacje pacjentów włączanych do badania SOLAR-1 z uwzględnieniem wcześniejszego leczenia

| | |
|-------------------|--|
| I linia leczenia | <ul style="list-style-type: none"> • nawrót choroby ≤12 mies. od ukończenia HTH (neo)adiuwantowej • oraz brak HTH systemowej |
| II linia leczenia | <ul style="list-style-type: none"> • nawrót choroby >12 mies. od ukończenia HTH (neo)adiuwantowej • oraz kolejna progresja w trakcie lub po 1. linii HTH systemowej |
| II linia leczenia | <ul style="list-style-type: none"> • nowo zdiagnozowany zaawansowany rak piersi z progresją choroby w trakcie lub po 1. linii HTH systemowej |

Do badania włączono 572 pacjentów, w tym 341 pacjentów do kohorty z mutacją PIK3CA oraz 231 pacjentów do kohorty bez mutacji PIK3CA. W obu kohortach charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna pomiędzy grupami badaną i kontrolną (Tabela 5). Do badania włączono 1 mężczyznę, który został przydzielony do kohorty pacjentów z mutacją PIK3CA. Mediana wieku pacjentów wynosiła 62–64 lata w zależności od grupy.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania byli uprzednio leczeni inhibitorem aromatazy (IA). Z kolei średni odsetek pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami CDK4/6 wynosił 6%.

Pierwotnie do badania włączano pacjentów pierwotnie i wtórnie opornych, a także wrażliwych na hormonoterapię (HTH), jednak po rozpoczęciu badania wprowadzono zmianę do protokołu, dotyczącą wykluczania z badania pacjentów wrażliwych na HTH (Tabela 6).

¹ Wyniki dotyczące skuteczności raportowano dla populacji docelowej, tj. kohorty pacjentów z obecnością mutacji PIK3CA i ty ko te dane zostały przedstawione w niniejszej analizie.

Tabela 5.
Charakterystyka pacjentów włączonych do badania SOLAR-1 leczonych ALP + FLV lub FLV

| POPULACJA | Mutacja PIK3CA | | Brak mutacji PIK3CA | | |
|---|---------------------------|----------------|---------------------|------------|-----|
| | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV | FLV | |
| Liczebność grup | 169 | 172 | 115 | 116 | |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) | 63 (25–87) | 64 (38–92) | 62 (39–82) | 63 (32–88) | |
| Płeć (% kobiet) | 99% | 100% | 100% | 100% | |
| Rodzaj wcześniejszej terapii (%) | IA | 100% | 100% | 100% | |
| | Inhibitor CDK4/6 | 5% | 6% | 6% | |
| | Ogółem | 60% | 62% | 68% | |
| | CTH | Neoadiuwantowa | 15% | 17% | 20% |
| | | Adiuwantowa | 46% | 50% | 50% |
| | TMX | 35% | 36% | 32% | |
| Linia leczenia systemowego (%) | I linia | 52% | 52% | 62% | |
| | II linia | 47% | 48% | 37% | |
| Status HTH (%) | Pierwotna oporność na HTH | 14% | 13% | 27% | |
| | Wtórna oporność na HTH | 71% | 74% | 57% | |
| | Wrażliwość na HTH* | 12% | 11% | 14% | |

* Po rozpoczęciu badania wprowadzono zmianę do protokołu, dotyczącą wykluczania z badania pacjentów wrażliwych na HTH.

Tabela 6.
Definicje statusu HTH przyjęte w badaniu SOLAR-1

| Status HTH | Definicja |
|---------------------------|---|
| Pierwotna oporność na HTH | <ul style="list-style-type: none"> nawrót choroby w trakcie 24 mies. stosowania HTH adiuwantowej lub progresja choroby w trakcie 6 mies. stosowania HTH systemowej |
| Wtórna oporność na HTH | <ul style="list-style-type: none"> nawrót choroby w trakcie ≥ 24 mies. stosowania HTH adiuwantowej lub nawrót choroby w ciągu 12 mies. po zakończeniu HTH adiuwantowej lub progresja choroby w trakcie ≥ 6 mies. stosowania HTH systemowej |
| Wrażliwość na HTH* | <ul style="list-style-type: none"> nawrót choroby w ciągu ≥ 12 mies. po zakończeniu HTH adiuwantowej przy braku stosowania HTH systemowej |

* Po rozpoczęciu badania wprowadzono zmianę do protokołu, dotyczącą wykluczania z badania pacjentów wrażliwych na HTH.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiło przeżycie wolne od progresji (PFS; zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) w ocenie badacza w kohorcie pacjentów z obecną mutacją PIK3CA. Dodatkowo PFS oceniany był także przez zaślepioną niezależną komisję, która dokonała analizy około 50% losowo wybranych pacjentów. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu) w kohorcie pacjentów z obecną mutacją PIK3CA. Pozostałe punkty końcowe stanowiły: przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite w kohorcie pacjentów bez mutacji PIK3CA, przeżycie wolne od progresji w zależności od poziomu krążącego DNA nowotworowego, odpowiedź na leczenie, korzyść kliniczna, bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat analysis*, ITT), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Bezpieczeństwo oceniano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (ang. *modified intention to treat analysis*, mITT), biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku.

Wyniki badania SOLAR-1 pochodzą z 2 analiz:

- analizy pośredniej, w której mediana okresu obserwacji wynosiła w kohorcie pacjentów z mutacją PIK3CA: 20,0 mies. (*cut-off*: 12 czerwca 2018 roku), a w kohorcie pacjentów bez mutacji PIK3CA: 7,4 mies. (*cut-off*: 23 grudnia 2016 roku).
- analizy finalnej, w której mediana okresu obserwacji wynosiła w kohorcie pacjentów z mutacją PIK3CA: 42,4 mies. (mediana okresu obserwacji dla przeżycia całkowitego: 30,8 mies., *cut-off*: 23 kwietnia 2020 roku).

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 7). Sponsorem badania była firma Novartis Pharmaceuticals.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania SOLAR-1 przedstawiono w Aneksie (B.1 oraz B.2).

Tabela 7.
Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) wg Cochrane

| Domena | SOLAR-1 |
|---|---------|
| Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | N |
| Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji | N |
| Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych | N |
| Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | N |
| Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | N |
| Podsumowanie | N |

W – wysokie; N – niskie; PW – pewne zastrzeżenia

3.3. Charakterystyka badania BYLieve

Badanie BYLieve stanowiło wieloośrodkową, nierandomizowaną, otwartą próbę kliniczną II fazy (typ badania IIC wg AOTMiT), w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ALP w skojarzeniu z FLV u pacjentów z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi oraz mutacją PIK3CA, u których wystąpiła progresja po poprzedniej terapii zawierającej inhibitor CDK4/6. W badaniu pacjenci zostali przydzieleni do 3 kohort:

- **Kohorta A**, leczeni ALP + FLV: pacjenci po uprzednim leczeniu inhibitorami CDK4/6 + IA,
- Kohorta B, leczeni ALP + letrozolem: pacjenci po uprzednim leczeniu inhibitorami CDK4/6 + FLV,

- Kohorta C², leczeni ALP + FLV: pacjenci po uprzednim leczeniu systemowym CTH lub leczeniu hormonalnym (w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią celowaną, z wykluczeniem CDK4/6 + IA), .

Ze względu na przedmiot niniejszej analizy oraz dostępność opublikowanych danych, w dalszej części analizy klinicznej uwzględniono wyłącznie **kohortę A**.

Pacjenci otrzymywali doustnie ALP w dawce 300 mg/dzień (oraz domięśniowo 500 mg FLV w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu, z dodatkową dawką w 15. dniu 1. cyklu). Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu pacjenta lub przerwania terapii z innych powodów.

Kohorta A badania BYLieve liczyła 127 pacjentek (nie włączono żadnego mężczyzny, trzeba jednak dodać, że kryteria włączenia do badania dopuszczały udział obu płci). Mediana wieku pacjentek wynosiła 58 lat. Do badania włączano pacjentów ze stanem 0, 1 lub 2 według ECOG. U 77% pacjentek stosowano jedną uprzednią linię HTH w ramach leczenia choroby przerzutowej, a u 60% występowała wtórna oporność na leczenie HTH. U większości pacjentek występowały przerzuty do kości (80%) i do narządów wewnętrznych (67%). U 121 pacjentek potwierdzono mutację genu PIK3CA (95%).

Do analizy skuteczności włączono pacjentki z potwierdzoną mutacją PIK3CA (N = 121, populacja mITT), a do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie pacjentki z kohorty A (n = 127, populacja ITT).

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu BYLieve był odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji w 6. miesiącu leczenia, ocenianym przez badacza. Ponadto w badaniu oceniano przeżycie całkowite pacjentów, odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwo terapii. Wiarygodność badania oceniono w skali NICE na 7 punktów (nie przyznano punktu ze względu na brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów). Sponsorem badania była firma Novartis Pharmaceuticals.

3.4. Charakterystyka badania Turner 2021

Badanie Turner 2021 stanowi analizę porównującą skuteczność leczenia ALP + FLV ze standardowym leczeniem (SoC, *ang. standard of care*) u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z potwierdzoną mutacją PIK3CA, z progresją w trakcie lub po terapii z użyciem inhibitorów CDK 4/6. W badaniu uwzględniono:

- wyniki pacjentów z badania klinicznego BYLieve (kohorta A: ALP + FLV; IIID wg AOTMiT, Rozdz. 3.3) oraz
- wyniki pacjentów stosujących terapię standardową (kohorta SoC) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, których dane zidentyfikowano w amerykańskiej bazie *clinico-genomics* (CGDB) i którzy spełniali kryteria włączenia do badania klinicznego BYLieve.

² Brak opublikowanych wyników dotyczących tej kohorty pacjentów

W ramach badania Turner 2021 pacjenci z kohorty SoC byli dostosowywani do kohorty badania BYLieve pod kątem takich zmiennych, jak:

- miejsce przerzutów,
- liczba miejsc przerzutów (<3, ≥3),
- wiek,
- czas między wstępną diagnozą a datą włączenia do rejestru.

W celu wyeliminowania błędu systematycznego wynikającego z różnic w charakterystykach pacjentów, autorzy badania zastosowali metody statystycznego wpływu netto zmiennej niezależnej na zmienną zależną (PSM, ang. *propensity score matching*). Zastosowanymi metodami były:

- metoda dostosowania wg szans (ang. *weighted by odds*),
- metoda dostosowania wg najbliższego sąsiada (ang. „*greedy nearest neighbor matching*”),
- metoda całkowitego dostosowania (ang. *exact matching*).

Liczebność przed zastosowaniem metod PSM wynosiła w przypadku kohorty badania BYLieve 120, a w przypadku kohorty SoC 96 pacjentów. Spośród pacjentów z kohorty badania BYLieve 45% było w wieku 50–65 lat, w kohorcie SoC pacjentów w tym wieku było 51%. Odpowiednio 70% i 60% pacjentów z obu kohort miało przerzuty zlokalizowane w mniej niż 3 częściach ciała. U 18% pacjentów z kohorty BYLieve i u 21% pacjentów z kohorty SoC występowały wyłącznie przerzuty do kości, a u odpowiednio 67% i 59% przerzuty do płuc i/lub wątroby.

W skład schematów stosowanych w ramach SoC (Aneks B.5.2, Tabela 75) najczęściej wchodził FLV (45%), inhibitory CDK4/6i (34%), CTH (32%), ewerolimus (18%) oraz letrozol (16%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu Turner 2021 była mediana przeżycia wolnego od progresji. Drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z PFS w 6. miesiącu leczenia. W przypadku badania BYLieve PFS było oceniane przez badacza wg kryteriów RECIST v1.1, a w przypadku kohorty SoC PFS oceniane było przez klinicystów na podstawie zgromadzonej w rejestrze CGDB dokumentacji opartej na dowodach radiologicznych.

Ocenę wiarygodności badania obserwacyjnego Turner 2021 przedstawiono odrębnie dla ramienia badania BYLieve oraz odrębnie dla ramienia przedstawiającego wyniki pacjentów uzyskanych z rejestru CGDB. Wiarygodność badania BYLieve oceniono w skali NICE na 7 punktów (nie przyznano punktu ze względu na brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów). Z kolei wiarygodność analizy wyników rejestru oceniono na 5 punktów w skali NICE nie przyznano punktów ze względu na brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów, brak analizy w warstwach oraz retrospektywny kierunek analizy).

3.5. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej

Badanie Wang 2020a

Badanie Wang 2020a było jednoośrodkowym, retrospektywnym badaniem obserwacyjnym, którego celem była ocena profilu bezpieczeństwa ALP odnośnie do występowania dermatologicznych zdarzeń niepożądanych. Do badania włączono 9 pacjentów leczonych ALP + FLV w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej po rejestracji terapii przez FDA. Do badania włączono także 93 pacjentów leczonych ALP w ramach badań klinicznych: w skojarzeniu z letrozolem lub eksemestaniem (51 pacjentów), terapią anty-HER3 oraz trastuzumabem (23 pacjentów), selektywnym antagonistą receptora estrogenowego (8 pacjentów) oraz FLV lub letrozolem (11 pacjentów). W ramach niniejszej analizy scharakteryzowano wyłącznie grupę 9 pacjentów leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniu Wang 2020a uczestniczyli pacjenci:

- w średnim wieku 65 lat,
- spośród których 22% stanowili mężczyźni,
- u których stosowano ALP zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem w skojarzeniu z FLV (brak informacji o dawkowaniu FLV),
- spośród których 67% stanowili pacjenci z rakiem piersi HR+ z mutacją PIK3CA (u pozostałych pacjentów pierwotnym nowotworem był rak prostaty, rak płuc lub pozasutkowa postać choroby Pageta).

W badaniu nie podano informacji o rodzaju wcześniej stosowanej terapii, jednak do badania włączono pacjentów po rejestracji terapii ALP + FLV przez FDA, zatem prawdopodobnie musieli być to pacjenci z progresją choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym. Jedynym punktem końcowym ocenianym w badaniu w podgrupie 9 pacjentów leczonych ALP + FLV w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej była częstość wystąpienia dermatologicznych zdarzeń niepożądanych (wysypki), oceniana wg NCI CTCAE, wersja 4.0. Ocenę wiarygodności badania przeprowadzono z użyciem skali opracowanej przez NICE. Wiarygodność badania oceniono jako niską (3/8 punktów). Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania Wang 2020a przedstawiono w Aneksie (B.3 oraz B.4).

Badanie Hester 2021

Badanie Hester 2021 było retrospektywnym badaniem obserwacyjnym, którego celem była ocena profilu bezpieczeństwa ALP + FLV wśród pacjentów otrzymujących leczenie w ramach wczesnego dostępu do terapii (ang. *managed access program*) w jednym ośrodku w Niemczech w okresie od listopada 2019 roku do września 2020 roku.

Do badania Hester 2021 włączono 8 pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z potwierdzoną mutacją PIK3CA, z progresją w trakcie lub po terapii z użyciem IA, CDK 4/6, ewerolimusu oraz tamoksyfenu (w przypadku tamoksyfenu kryterium włączenia nie dotyczyło pacjentów, u których terapia ta nie została uznana przez lekarza za odpowiednią), z medianą 4,5 wcześniejszych linii terapii. Mediana wieku

pacjentów włączonych do badania wynosiła 64,5 roku. Nie podano informacji o dawkowaniu ALP oraz FLV.

W badaniu oceniano odpowiedź na leczenie (liczbę pacjentów z progresją choroby, regresją oraz stabilną chorobą) oraz częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych wg NCI CTCAE, wersja 4.03. Wiarygodność badania z użyciem skali opracowanej przez NICE oceniono jako niską (3/8 punktów). Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania Hester 2021 przedstawiono w Aneksie (B.3 oraz B.4).

4. Wyniki analizy klinicznej

4.1. Wyniki badania SOLAR-1

4.1.1. Progresja choroby

Dodanie ALP do terapii FLV przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z obecną mutacją PIK3CA, zarówno w ocenie badacza, jak i zaślepionej niezależnej komisji. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie ALP + FLV było o 52% niższe niż w grupie kontrolnej (Tabela 8, Wykres 1, Wykres 2).

Po 12 mies. od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby było o 13% wyższe u pacjentów leczonych ALP + FLV niż w grupie FLV (Tabela 9).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w kolejnej linii leczenia także była dłuższa w grupie ALP + FLV w porównaniu z leczonymi FLV (22,8 mies. vs 18,2 mies.; Tabela 10, Wykres 3).

Tabela 8.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Mediana okresu obserwacji | Populacja | ALP + FLV | | FLV | | ALP + FLV vs FLV | | |
|--|---|-----------|------------------------|-------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------|----|
| | | N | Mediana [95%CI] | N | Mediana [95%CI] | HR [95%CI] | P | |
| Ocena zaślepionej niezależnej komisji^a | | | | | | | | |
| 20,0 mies. | PIK3CA+ | 85 | 11,1 mies. [7,3; 16,8] | 88 | 3,7 mies. [2,1; 5,6] | 0,48 [0,32; 0,71] | 0,00009* | |
| Ocena badacza | | | | | | | | |
| 20,0 mies. | PIK3CA+ | 169 | 11,0 mies. [7,5; 14,5] | 172 | 5,7 mies. [3,7; 7,4] | 0,65 [0,50; 0,85] | 0,00065* | |
| 20,0 mies. | Ogółem | bd | 9,4 mies. [bd]** | bd | 4,7 mies. [bd]** | 0,64 [0,48; 0,84]** | bd | |
| 20,0 mies. | PIK3CA+, oporność na HTH ^b | I linia | bd | 9,0 mies. [bd]** | bd | 4,7 mies. [bd]** | 0,69 [0,46; 1,05]** | bd |
| 20,0 mies. | | II linia | bd | 10,9 mies. [bd]** | bd | 3,7 mies. [bd]** | 0,61 [0,42; 0,89]** | bd |
| 20,0 mies. | PIK3CA+, wrażliwość na HTH ^b | bd | 22,1 mies. [bd]** | bd | 19,1 mies. [bd]** | 0,87 [0,35; 2,17]** | bd | |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a, chyba że zaznaczono inaczej.

* Dane pochodzą z raportu FDA 2018. ** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Juric 2019a.

a) Ocena około 50% losowo wybranych pacjentów.

b) Pierwotna oporność na HTH: nawrót choroby w ciągu 24 mies. w przypadku stosowania HTH adiuwantowej lub progresja choroby w ciągu 6 mies. w przypadku stosowania HTH systemowej. Wtórna oporność na HTH: nawrót choroby powyżej 24 mies. w przypadku stosowania HTH adiuwantowej lub nawrót choroby w ciągu 12 mies. od ukończenia HTH adiuwantowej lub progresja choroby powyżej 6 mies. w przypadku stosowania HTH systemowej. Wrażliwość na HTH: nawrót choroby powyżej 12 mies. od ukończenia HTH (neo)adiuwantowej przy braku stosowania HTH systemowej. Po rozpoczęciu badania wprowadzono zmianę do protokołu – pacjenci wrażliwi na HTH byli wykluczani z badania.

Tabela 9.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Czas od randomizacji | ALP + FLV | | FLV | |
|----------------------|-----------|---------------------------------------|-----|---------------------------------------|
| | N | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] | N | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] |
| 12 mies. | 169 | 46% [bd] | 172 | 33% [bd] |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

Tabela 10.
Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2)* dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (analiza eksploracyjna)

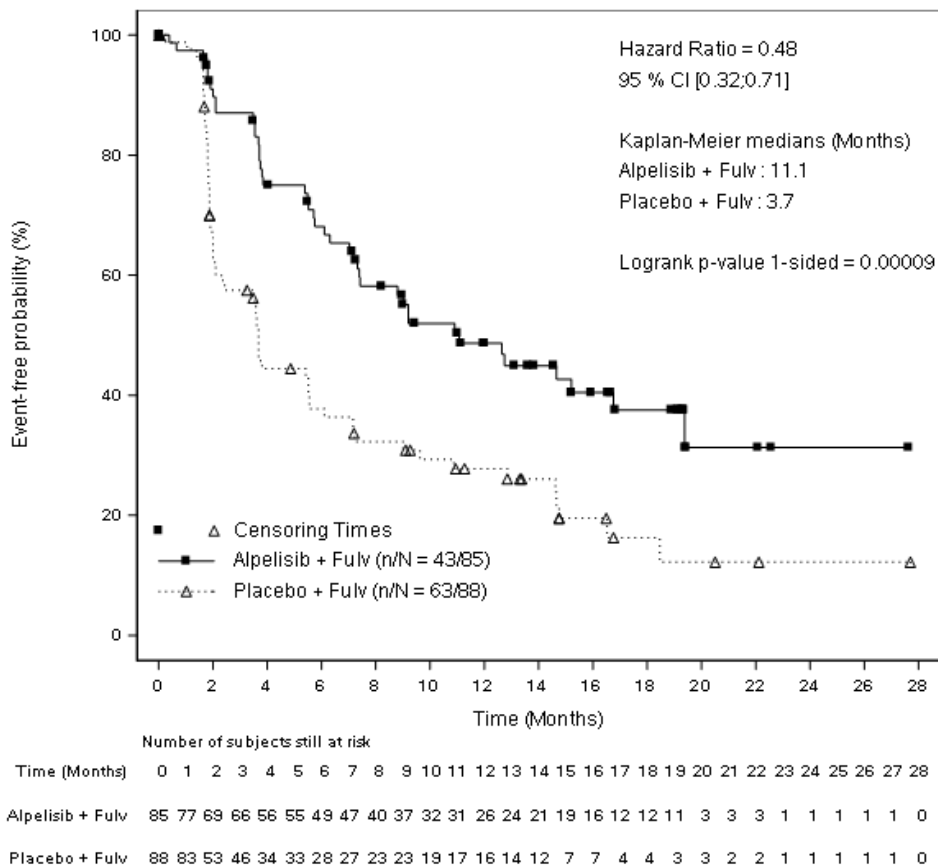
| Mediana okresu obserwacji | ALP + FLV | | FLV | | ALP + FLV vs FLV | |
|---------------------------|-----------|-------------------------|-----|-------------------------|-------------------|----|
| | N | Mediana [95% CI] | N | Mediana [95% CI] | HR [95%CI] | P |
| 20 mies. ^a | 169 | 22,8 mies. [19,0; 28,1] | 172 | 18,5 mies. [13,9; 23,6] | 0,73 [0,53; 1,01] | bd |
| 42,4 mies. ^b | 169 | 22,8 mies. [18,5; 26,3] | 172 | 18,2 mies. [12,8; 22,2] | 0,80 [0,62; 1,03] | bd |

* Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) definiowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby po kolejnej linii terapii systemowej rozpoczętej po zaprzestaniu terapii ocenianej w badaniu lub do zgonu z jakiegokolwiek powodu.

a) Dane pochodzą z raportu EMA.

b) Dane pochodzą z publikacji Andre 2021a.

Wykres 1.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepiionej niezależnej komisji* dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

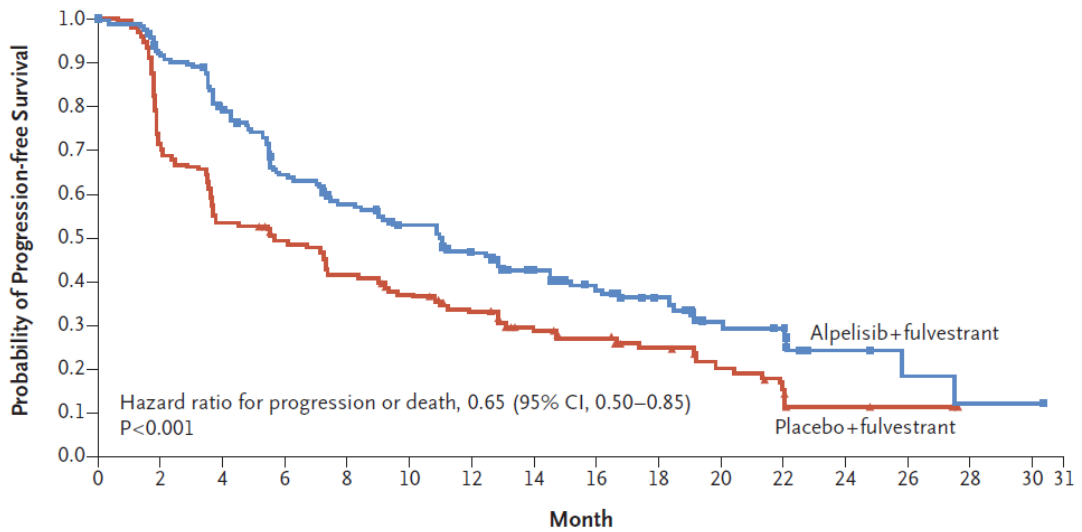


Źródło: raport FDA 2018. Mediana okresu obserwacji: 20,0 mies.

* Ocena około 50% losowo wybranych pacjentów.

Wykres 2.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+



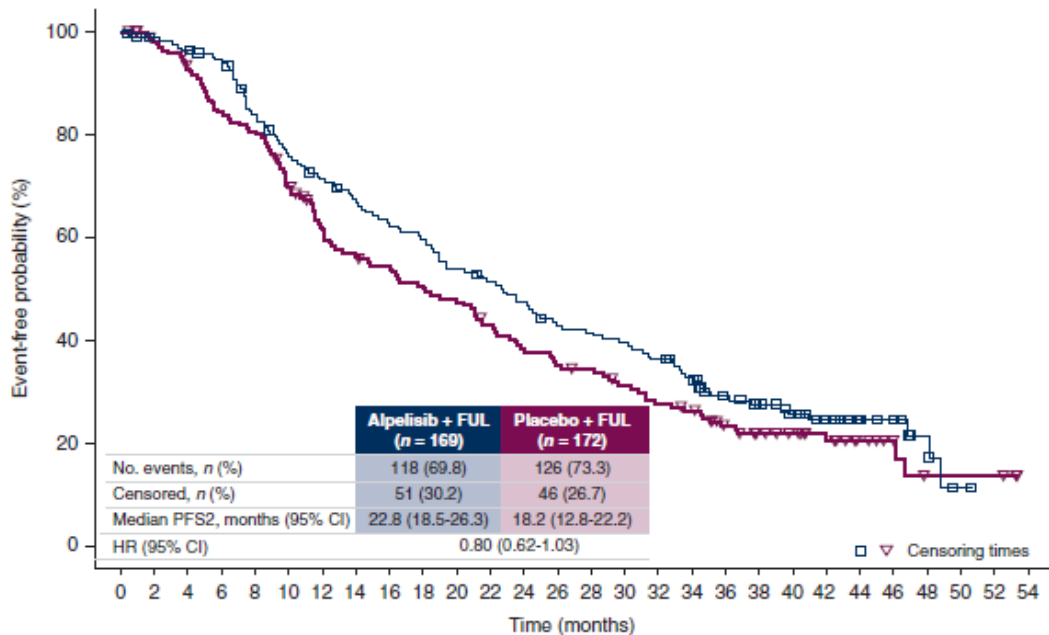
No. at Risk

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| Alpelisib+fulvestrant | 169 | 145 | 123 | 97 | 85 | 75 | 62 | 50 | 39 | 30 | 17 | 14 | 5 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| Placebo+fulvestrant | 172 | 120 | 89 | 80 | 67 | 58 | 48 | 37 | 29 | 20 | 14 | 9 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |

Źródło: Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20,0 mies.

Wykres 3.

Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2)* dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (analiza eksploracyjna)



Number of patients still at risk

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Alpelisib + FUL | 169 | 162 | 158 | 152 | 134 | 120 | 112 | 104 | 97 | 93 | 84 | 79 | 73 | 65 | 63 | 60 | 55 | 48 | 36 | 31 | 25 | 19 | 13 | 11 | 5 | 1 | 0 | 0 |
| Placebo + FUL | 172 | 164 | 153 | 139 | 133 | 114 | 98 | 89 | 85 | 78 | 74 | 66 | 58 | 54 | 52 | 46 | 41 | 38 | 29 | 23 | 20 | 15 | 10 | 6 | 3 | 3 | 3 | 0 |

Źródło: Andre 2021a. Mediana okresu obserwacji: 42,4 mies.

* Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) definiowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby po kolejnej linii terapii systemowej rozpoczętej po zaprzestaniu terapii ocenianej w badaniu lub do zgonu z jakiegokolwiek powodu.

4.1.1.1. Analiza w warstwach

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy zdefiniowanymi podgrupami, co oznacza, że przewaga ALP + FLV nad FLV odnośnie do PFS dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech (Tabela 11, Wykres 4).

Tabela 11.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Podgrupa | Liczebność podgrupy | ALP + FLV vs FLV | |
|---|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | HR [95% CI] | Wartość p dla interakcji |
| Ogółem | 341 | 0,65 [0,50; 0,85] | x |
| Obecność przerzutów do płuc lub wątroby | Tak | 0,62 [0,44; 0,89] | 0,690 |
| | Nie | 0,69 [0,47; 1,01] | |
| Obecność przerzutów wyłącznie do kości | Tak | 0,62 [0,33; 1,18] | 0,862 |
| | Nie | 0,66 [0,49; 0,88] | |
| Wcześniejsza terapia inhibitorem CDK4/6 | Tak | 0,48 [0,17; 1,36] | 0,543 |
| | Nie | 0,67 [0,51; 0,87] | |
| Wcześniejsza CTH ^a | Neoadiuwantowa | 0,37 [0,17; 0,80] | 0,134 |
| | Adiuwantowa | 0,63 [0,42; 0,95] | |
| | Brak | 0,87 [0,58; 1,29] | |
| Status HTH ^b | Pierwotna oporność na HTH | 0,64 [0,31; 1,32] | 0,845 |
| | Wtórna oporność na HTH | 0,66 [0,49; 0,90] | |
| | Wrażliwość na HTH | 0,87 [0,35; 2,17] | |
| Linia leczenia systemowego | I linia | 0,71 [0,49; 1,03] | 0,575 |
| | II linia | 0,61 [0,42; 0,89] | |
| Liczba miejsc przerzutów | <3 | 0,59 [0,43; 0,83] | 0,351 |
| | ≥3 | 0,77 [0,50; 1,20] | |
| Podtyp mutacji PIK3CA ^c | E542K | 0,60 [0,29; 1,23] | x ^c |
| | E545X | 0,61 [0,37; 1,00] | |
| | H1047X | 0,68 [0,48; 0,95] | |
| Region geograficzny | Europa | 0,56 [0,39; 0,81] | 0,293 |
| | Ameryka Północna | 0,41 [0,19; 0,91] | |
| | Azja | 0,76 [0,42; 1,37] | |
| | Ameryka Łacińska | 1,43 [0,54; 3,79] | |
| | Inny | 0,93 [0,25; 3,45] | |

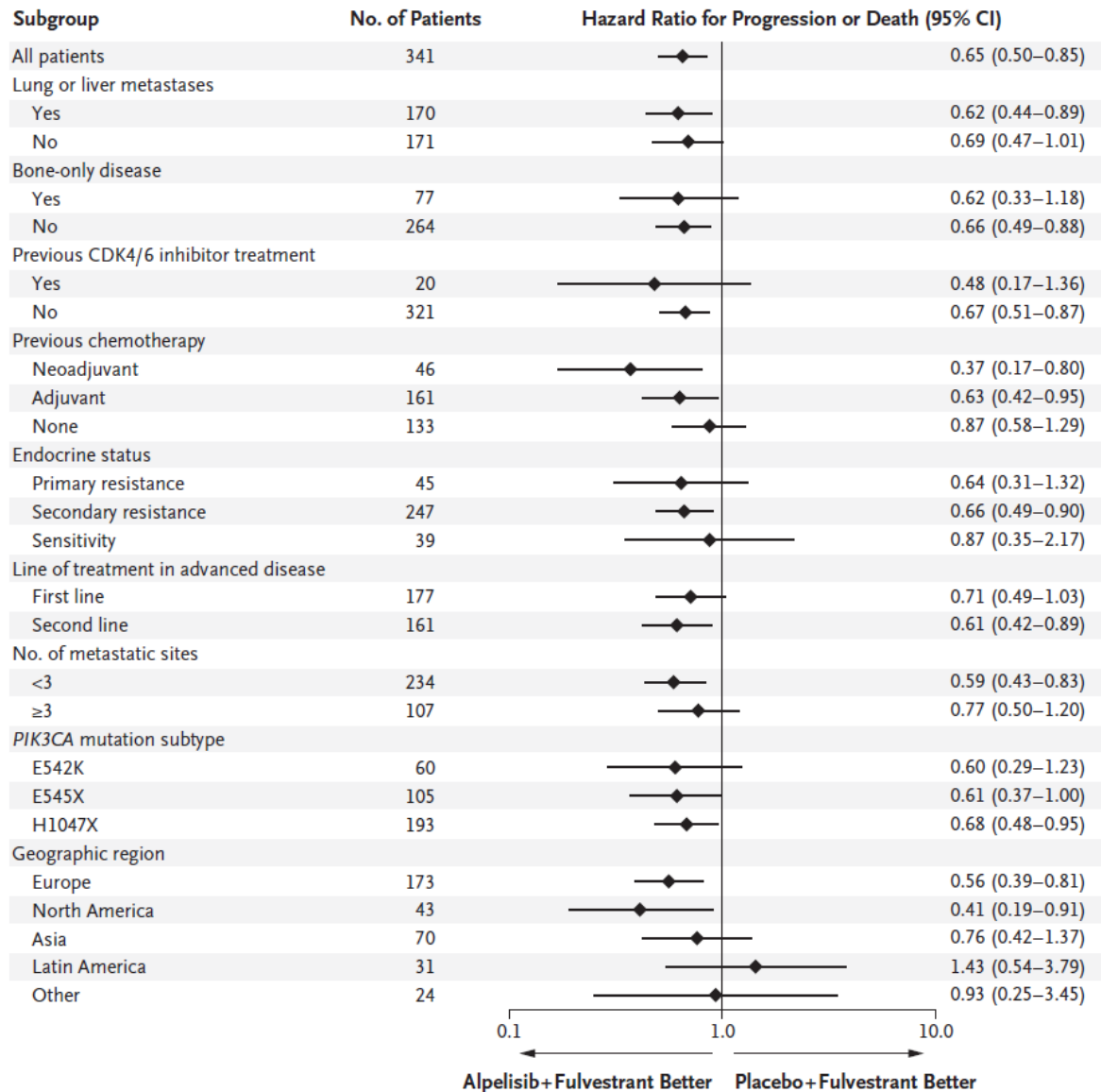
Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies. a) W oparciu o ostatnią otrzymaną linię CTH.

b) Pierwotna oporność na HTH: nawrót choroby w ciągu 24 mies. w przypadku stosowania HTH adiuwantowej lub progresja choroby w ciągu 6 mies. w przypadku stosowania HTH systemowej. Wtórna oporność na HTH: nawrót choroby powyżej 24 mies. w przypadku stosowania HTH adiuwantowej lub nawrót choroby w ciągu 12 mies. od ukończenia HTH adiuwantowej lub progresja choroby powyżej 6 mies. w przypadku stosowania HTH

systemowej. Wrażliwość na HTH: nawrót choroby powyżej 12 mies. od ukończenia HTH (neo)adiuwantowej przy braku stosowania HTH systemowej. Po rozpoczęciu badania wprowadzono zmianę do protokołu – pacjenci wrażliwi na HTH byli wykluczani z badania.
c) Pacjenci mogli mieć więcej niż jedną mutację PIK3CA.

Wykres 4.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+



Źródło: Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

4.1.2. Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego była dłuższa o blisko 8 mies. w grupie ALP + FLV w porównaniu z FLV (39,3 mies. vs 31,4 mies.), jednak pomiędzy grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do wydłużenia czasu życia pacjentów (Tabela 12, Wykres 22, Wykres 5).

Zgodnie z danymi dla najdłuższego okresu obserwacji zgon wystąpił u 51% pacjentów leczonych ALP + FLV oraz 55% pacjentów leczonych FLV (Tabela 13).

Tabela 12.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Mediana okresu obserwacji | ALP + FLV | | FLV | | ALP + FLV vs FLV | |
|---------------------------|-----------|-------------------------|-----|-------------------------|-------------------|------|
| | N | Mediana [95% CI] | N | Mediana [95% CI] | HR [95% CI] | P |
| 20,0 mies. ^a | 169 | NR [28,1; NR] | 172 | 26,9 mies. [21,9; NR] | 0,73 [0,48; 1,10] | 0,06 |
| 30,8 mies. ^b | 169 | 39,3 mies. [34,1; 44,9] | 172 | 31,4 mies. [26,8; 41,3] | 0,86 [0,64; 1,15] | 0,15 |

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

a) Dane pochodzą z raportu FDA 2018.

b) Dane pochodzą z publikacji Andre 2021a.

Tabela 13.

Liczba zgonów dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

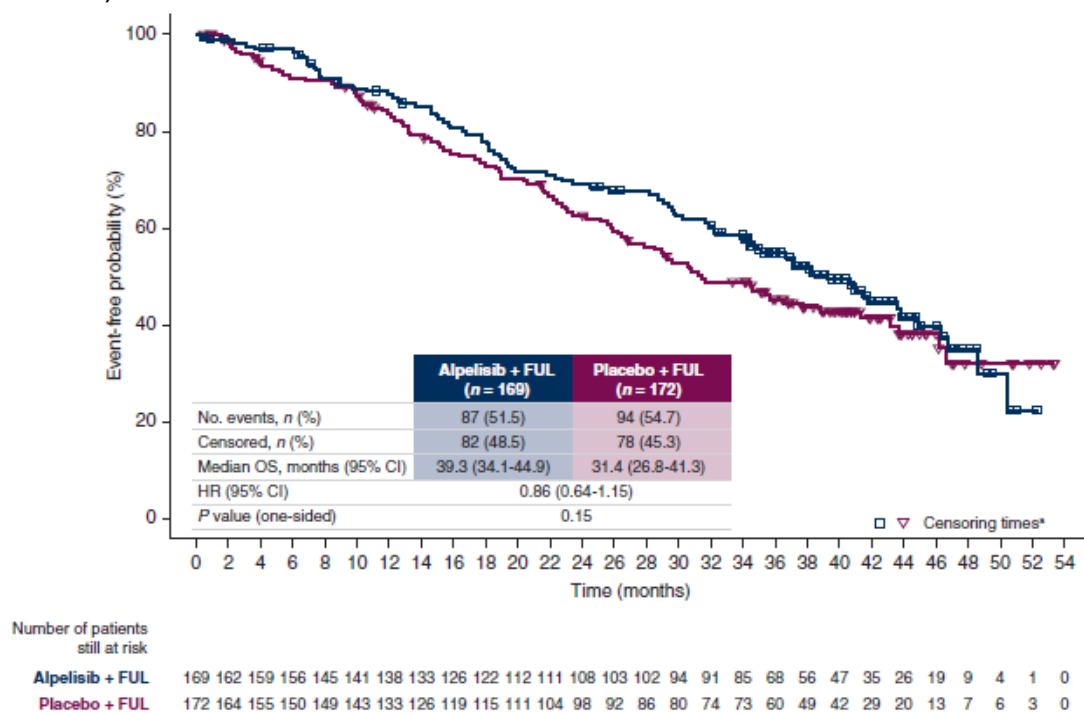
| Mediana okresu obserwacji | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) |
|---------------------------|--------------------|--------------|
| 20,0 mies. ^a | 40/169 (24%) | 52/172 (30%) |
| 30,8 mies. ^b | 87/169 (51%) | 94/172 (55%) |

a) Dane pochodzą z raportu FDA 2018.

b) Dane pochodzą z publikacji Andre 2021a.

Wykres 5.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (analiza finalna)



Źródło: Andre 2021a. Mediana okresu obserwacji: 30,8 mies.

4.1.2.1. Analiza w warstwach

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy prawie wszystkimi zdefiniowanymi podgrupami, co oznacza, że przewaga ALP + FLV nad FLV odnośnie do OS dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech (Tabela 14, Wykres 6).

Tabela 14.

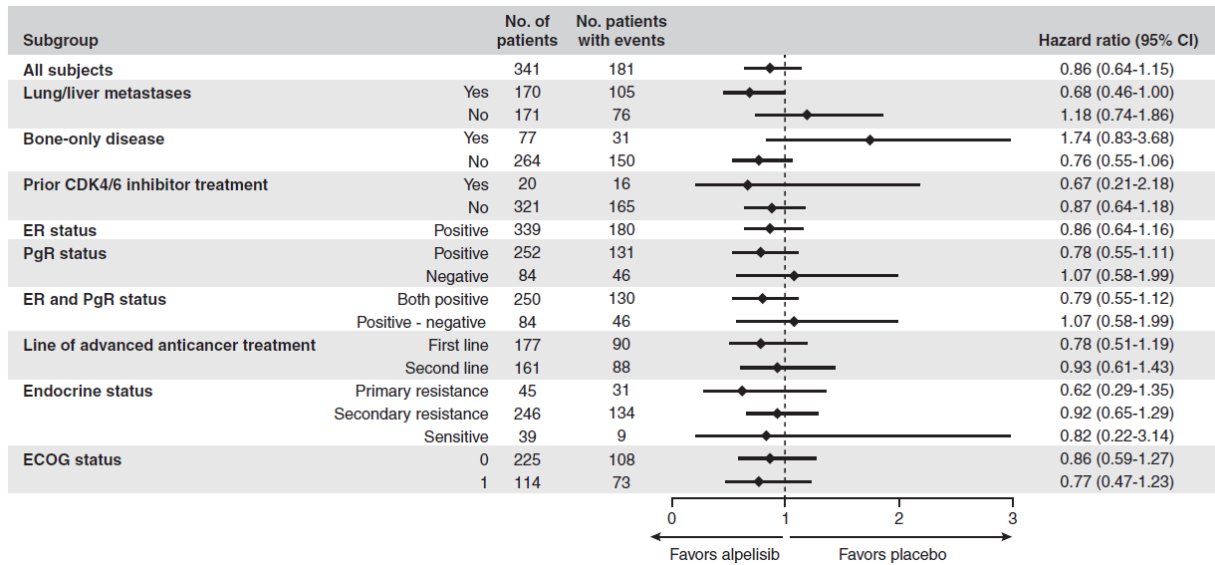
Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Podgrupa | Liczebność podgrupy | ALP + FLV vs FLV | |
|---|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | | HR [95% CI] | Wartość p dla interakcji |
| Ogółem | 341 | 0,86 [0,64; 1,15] | x |
| Obecność przerzutów do płuc lub wątroby | Tak | 0,68 [0,46; 1,00]* | 0,070 |
| | Nie | 1,18 [0,74; 1,86] | |
| Obecność przerzutów wyłącznie do kości | Tak | 1,74 [0,83; 3,68] | 0,048 |
| | Nie | 0,76 [0,55; 1,06] | |
| Wcześniejsza terapia inhibitorem CDK4/6 | Tak | 0,67 [0,21; 2,18] | 0,674 |
| | Nie | 0,87 [0,64; 1,18] | |
| Status ER | ER+ | 0,86 [0,64; 1,16] | x |
| Status PR | PR+ | 0,78 [0,55; 1,11] | 0,385 |
| | PR- | 1,07 [0,58; 1,99] | |
| Status ER oraz PR | ER+PR+ | 0,79 [0,55; 1,12] | 0,404 |
| | ER+PR- | 1,07 [0,58; 1,99] | |
| Linia leczenia systemowego | I linia | 0,78 [0,51; 1,19] | 0,567 |
| | II linia | 0,93 [0,61; 1,43] | |
| Status HTH ^a | Pierwotna oporność na HTH | 0,62 [0,29; 1,35] | 0,658 |
| | Wtórna oporność na HTH | 0,92 [0,65; 1,29] | |
| | Wrażliwość na HTH | 0,82 [0,22; 3,14] | |
| Stan sprawności ECOG | 0 | 0,86 [0,59; 1,27] | 0,722 |
| | 1 | 0,77 [0,47; 1,23] | |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2021a. Mediana okresu obserwacji: 30,8 mies.

* Wynik na granicy istotności statystycznej, w publikacji raportowano wyłącznie wynik z zaokrągleniem do 2 miejsc po przecinku.

a) Pierwotna oporność na HTH: nawrót choroby w ciągu 24 mies. w przypadku stosowania HTH adiuwantowej lub progresja choroby w ciągu 6 mies. w przypadku stosowania HTH systemowej. Wtórna oporność na HTH: nawrót choroby powyżej 24 mies. w przypadku stosowania HTH adiuwantowej lub nawrót choroby w ciągu 12 mies. od ukończenia HTH adiuwantowej lub progresja choroby powyżej 6 mies. w przypadku stosowania HTH systemowej. Wrażliwość na HTH: nawrót choroby powyżej 12 mies. od ukończenia HTH (neo)adiuwantowej przy braku stosowania HTH systemowej. Po rozpoczęciu badania wprowadzono zmianę do protokołu – pacjenci wrażliwi na HTH byli wykluczani z badania.

Wykres 6.**Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+**

Źródło: Andre 2021a. Mediana okresu obserwacji: 30,8 mies.

4.1.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym także odpowiedzi częściowej. Stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV przyczyniło się ponadto do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania korzyści klinicznej, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji choroby (Tabela 15, Tabela 17). Ponad dwukrotnie więcej pacjentów odpowiedziało na leczenie ALP + FLV w porównaniu z FLV (27% vs 13%).

Po 6 mies. od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było prawie 3-krotnie wyższe u pacjentów leczonych ALP + FLV niż u chorych leczonych FLV (Tabela 16).

Tabela 15.**Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+**

| Punkt końcowy | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV vs FLV | |
|---|----------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] |
| Populacja pacjentów ogółem | | | | |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)^a | 45/169 (27%) ^e | 22/172 (13%) ^e | 2,08 [1,31; 3,31] | NNT = 8 [5; 19] |
| Korzyść kliniczna (CBR)^b | 104/169 (62%) ^f | 78/172 (45%) ^f | 1,36 [1,11; 1,66] | NNT = 7 [4; 18] |
| Całkowita odpowiedź (CR) | 1/169 (1%) | 2/172 (1%) | 0,51 [0,05; 5,56] | -0,01 [-0,03; 0,01] |
| Częściowa odpowiedź (PR) | 44/169 (26%) | 20/172 (12%) | 2,24 [1,38; 3,63] | NNT = 7 [5; 17] |
| Stabilna choroba (SD)^c | 58/169 (34%) | 63/172 (37%) | 0,94 [0,70; 1,25] | -0,02 [-0,12; 0,08] |
| Progresja choroby (PD) | 16/169 (10%) | 53/172 (31%) | 0,31 [0,18; 0,52] | NNT = 5 [4; 8] |
| Brak całkowitej odpowiedzi (CR) lub progresji choroby (PD) | 38/169 (23%) | 25/172 (15%) | 1,55 [0,98; 2,45] | 0,08 [-0,003; 0,16] |

| Punkt końcowy | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV vs FLV | |
|---|---------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] |
| Brak oceny ⁱ | 12/169 (7%) | 9/172 (5%) | nd | nd |
| Populacja pacjentów z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania | | | | |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a | 45/126 (36%) ^b | 22/136 (16%) ^b | 2,21 [1,41; 3,46] | NNT = 6 [4; 11] |
| Korzyść kliniczna (CBR) ^d | 72/126 (57%) ^h | 60/136 (44%) ^h | 1,30 [1,02; 1,65] | NNT = 8 [4; 99] |
| Całkowita odpowiedź (CR) | 1/126 (1%) | 2/136 (2%) | 0,54 [0,05; 5,88] | -0,01 [-0,03; 0,02] |
| Częściowa odpowiedź (PR) | 44/126 (35%) | 20/136 (15%) | 2,37 [1,48; 3,80] | NNT = 5 [4; 11] |
| Stabilna choroba (SD) ^c | 58/126 (46%) | 63/136 (46%) | 0,99 [0,76; 1,29] | -0,003 [-0,12; 0,12] |
| Progresja choroby (PD) | 13/126 (10%) | 45/136 (33%) | 0,31 [0,18; 0,55] | NNT = 5 [4; 8] |
| Brak oceny ⁱ | 10/126 (8%) | 6/136 (4%) | nd | nd |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a, chyba że zaznaczono inaczej. Mediana okresu obserwacji: 20,0 mies.

* Dane pochodzą z raportu FDA 2018.

a) ORR obejmuje CR oraz PR.

b) CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwająca co najmniej 24 tyg. lub brak CR oraz brak PD trwający co najmniej 24 tyg.

c) Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

d) CBR w populacji pacjentów z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania definiowano jako CR, PR lub SD trwająca co najmniej 24 tyg.

e) ORR [95% CI] dla grupy ALP + FLV: 26,6 [20,1; 34,0], dla grupy FLV: 12,8 [8,2; 18,7]. Wartość p = 0,0006*.

f) CBR [95% CI] dla grupy ALP + FLV: 61,5 [53,8; 68,9], dla grupy FLV: 45,3 [37,8; 53,1]. Wartość p = 0,002*.

g) ORR [95% CI] dla grupy ALP + FLV: 35,7 [27,4; 44,7], dla grupy FLV: 16,2 [10,4; 23,5]. Wartość p = 0,0002*.

h) CBR [95% CI] dla grupy ALP + FLV: 57,1 [48,0; 65,9], dla grupy FLV: 44,1 [35,6; 52,9]. Wartość p = 0,02*.

i) Odpowiedź nieznana (ang. *unknown status*).

Tabela 16.

Estymowane odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Czas od randomizacji | ALP + FLV | | FLV | |
|----------------------|-----------|---------------------------------------|-----|---------------------------------------|
| | N | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] | N | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] |
| 6 mies. | 169 | 26,0% [19,86; 33,60] | 172 | 9,5% [5,95; 15,07] |

Dane pochodzą z raportu EMA. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

Tabela 17.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Mediana okresu obserwacji | ALP + FLV | | FLV | | ALP + FLV vs FLV | |
|---------------------------|-----------|------------------------|-----|------------------------|------------------|----|
| | N | Mediana [95% CI] | N | Mediana [95% CI] | HR [95%CI] | P |
| 20 mies. | 45 | 12,6 mies. [8,5; 18,5] | 22 | 14,8 mies. [10,12; NE] | bd | bd |

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

Dane pochodzą z raportu EMA.

4.1.4. Zaprzestanie terapii

Ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny, a także w wyniku progresji choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie ALP + FLV w porównaniu z grupą FLV. Nie odnotowano natomiast różnic pomiędzy ocenianymi terapiami odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (Tabela 18).

Tabela 18.
Zaprzestanie terapii dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Przyczyna zaprzestania terapii | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV vs FLV | |
|--------------------------------------|---------------|---------------|--------------------------|--------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] |
| Ogółem | 148/169 (88%) | 164/172 (95%) | 0,92 [0,86; 0,98] | NNT = 13 [8; 53] |
| Progresja choroby (PD) | 111/169 (66%) | 138/172 (80%) | 0,82 [0,72; 0,93] | NNT = 7 [5; 20] |
| Decyzja pacjenta lub opiekuna | 17/169 (10%) | 7/172 (4%) | 2,47 [1,05; 5,81] | NNH = 16 [8; 173] |
| Decyzja lekarza | 8/169 (5%) | 9/172 (5%) | 0,90 [0,36; 2,29] | -0,005 [-0,05; 0,04] |
| Zdarzenia niepożądane (AE) | 5/169 (3%) | 3/172 (2%) | 1,70 [0,41; 6,99] | 0,01 [-0,02; 0,04] |
| Naruszenie protokołu badania | 4/169 (2%) | 3/172 (2%) | 1,36 [0,31; 5,97] | 0,01 [-0,02; 0,04] |
| Zgon | 3/169 (2%) | 4/172 (2%) | 0,76 [0,17; 3,36] | -0,01 [-0,04; 0,02] |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2021a. Mediana okresu obserwacji: 42,4 mies.

4.1.5. Zdarzenia niepożądane

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci z obecną mutacją PIK3CA, jednak ze względu na sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa (wyniki częściowo raportowane dla całej populacji badania) przedstawiono wyniki zarówno dla populacji z obecną mutacją PIK3CA, jak i dla populacji ogólnej tj. niezależnie od obecności mutacji PIK3CA.

Populacja PIK3CA +

W populacji pacjentów z obecną mutacją PIK3CA w ramieniu ALP + FLV istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną było ryzyko wystąpienia AE ogółem (w tym AE 3. stopnia, Tabela 19). Ponadto wśród pacjentów z obecną mutacją PIK3CA w grupie ALP + FLV istotnie statystycznie wyższe niż w grupie FLV było ryzyko wystąpienia szczegółowych AE:

- działania toksycznego na przewód pokarmowy (w tym także ≥ 3 . stopnia),
- zdarzeń związanych z hiperglikemią (w tym także ≥ 3 . stopnia),
- hiperglikemii (w tym także 3. oraz 4. stopnia),
- zdarzeń związanych z wysypką (w tym także ≥ 3 . stopnia),
- biegunki (w tym także 3. stopnia),
- nudności,
- wysypki (w tym także 3. stopnia),
- zmniejszenia apetytu,
- zapalenia jamy ustnej,
- zmniejszenia masy ciała,
- wymiotów,
- łysienia,
- zaburzenia smaku,
- nadwrażliwości,
- zapalenia błony śluzowej (Tabela 20, Tabela 21, Tabela 22).

Populacja PIK3CA + i – (ogólna)

Dodanie ALP do terapii FLV w populacji ogólnej (niezależnie od braku lub obecności mutacji PIK3CA) wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem (w tym AE 3–4. stopnia),
- AE uznanych za związane z leczeniem (TRAE, w tym TRAE 3–4. stopnia),
- AE oraz TRAE prowadzących do zaprzestania terapii (w tym AE oraz TRAE 3–4. stopnia),
- AE prowadzących do zmiany dawkowania lub czasowego przerwania terapii oraz AE wymagających dodatkowego leczenia (w tym także 3–4. stopnia),
- SAE ogółem (w tym SAE 3–4. stopnia oraz SAE uznanych za związane z leczeniem; Tabela 23, Tabela 24).

Dodanie ALP do terapii FLV w populacji ogólnej (niezależnie od braku lub obecności mutacji PIK3CA) wiązało się także z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- szczegółowych SAE: hiperglikemii (w tym także 3–4. stopnia; Tabela 26),
- szczegółowych AE: hiperglikemii (w tym także 3. oraz 4. stopnia), biegunki (w tym także 3. stopnia), nudności (w tym także 3. stopnia), zmniejszenia apetytu, wysypki (w tym także 3. stopnia), wymiotów, zmniejszenia masy ciała (w tym także 3. stopnia), zmęczenia, zapalenia jamy ustnej, astenii oraz łysienia (Tabela 27, Tabela 29),
- AE specjalnego zainteresowania: wysypki (Tabela 30).

Tabela 19.
Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-PIK3CA+

| Punkt końcowy | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV vs FLV | |
|----------------------|---------------|---------------|--------------------------|------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] |
| AE ogółem | 168/169 (99%) | 152/171 (89%) | 1,12 [1,06; 1,18] | NNH = 9 [6; 17] |
| AE 3. stopnia | 116/169 (69%) | 46/171 (27%) | 2,55 [1,95; 3,33] | NNH = 2 [1; 3] |
| AE 4. stopnia | 20/169 (12%) | 11/171 (6%) | 1,84 [0,91; 3,72] | 0,05 [-0,01; 0,12] |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

Tabela 20.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz 3. stopnia raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Zdarzenie niepożądane | Ogółem | | | | 3. stopnia | | | |
|---|--------------------|--------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------|--------------|-------------------------------|---------------------------|
| | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] |
| Działanie toksyczne na przewód pokarmowy^a | 124/169 (73%) | 51/171 (30%) | 2,46 [1,92; 3,15] | NNH = 2 [1; 2] | bd | bd | nd | nd |
| Zdarzenia związane z hiperglikemią^b | 113/169 (67%) | 17/171 (10%) | 6,73 [4,23; 10,69] | NNH = 1 [1; 2] | bd | bd | nd | nd |
| Hiperglikemia | 110/169 (65%) | 15/171 (9%) | 7,42 [4,52; 12,18] | NNH = 1 [1; 2] | 54/169 (32%) | 0/171 (0%) | 110,28 [6,87; 1771,28] | NNH = 3 [2; 4] |
| Zdarzenie związane z wysypką^c | 100/169 (59%) | 14/171 (8%) | 7,23 [4,31; 12,12] | NNH = 1 [1; 2] | bd | bd | nd | nd |
| Biegunka | 92/169 (54%) | 19/171 (11%) | 4,90 [3,14; 7,65] | NNH = 2 [1; 2] | 13/169 (8%) | 1/171 (1%) | 13,15 [1,74; 99,44] | NNH = 14 [8; 34] |
| Nudności | 77/169 (46%) | 34/171 (20%) | 2,29 [1,63; 3,23] | NNH = 3 [2; 6] | 4/169 (2%) | 0/171 (0%) | 9,11 [0,49; 167,83] | 0,02 [-0,002; 0,05] |
| Wysypka | 67/169 (40%) | 11/171 (6%) | 6,16 [3,38; 11,24] | NNH = 3 [2; 4] | 22/169 (13%) | 1/171 (1%) | 22,26 [3,03; 163,29] | NNH = 8 [5; 13] |
| Zmniejszenie apetytu | 57/169 (34%) | 13/171 (8%) | 4,44 [2,52; 7,80] | NNH = 3 [2; 5] | 1/169 (1%) | 0/171 (0%) | 3,04 [0,12; 73,99] | 0,01 [-0,01; 0,02] |
| Zapalenie jamy ustnej | 45/169 (27%) | 11/171 (6%) | 4,14 [2,22; 7,73] | NNH = 4 [3; 7] | 5/169 (3%) | 0/171 (0%) | 11,13 [0,62; 199,71] | 0,03 [0,002; 0,06] |
| Zmniejszenie masy ciała | 45/169 (27%) | 1/171 (1%) | 45,53 [6,35; 326,56] | NNH = 3 [3; 5] | 6/169 (4%) | 0/171 (0%) | 13,15 [0,75; 231,66] | NNH = 28 [15; 179] |
| Wymioty | 43/169 (25%) | 16/171 (9%) | 2,72 [1,60; 4,63] | NNH = 6 [4; 12] | 0/169 (0%) | 0/171 (0%) | nd | nd |
| Zmęczenie | 40/169 (24%) | 26/171 (15%) | 1,56 [0,997; 2,43] | NNH = 11 [5; 1046] | 5/169 (3%) | 0/171 (0%) | 11,13 [0,62; 199,71] | NNH = 33 [17; 556] |
| Łysienie | 36/169 (21%) | 5/171 (3%) | 7,29 [2,93; 18,12] | NNH = 5 [3; 8] | 0/169 (0%) | 0/171 (0%) | nd | nd |
| Ból głowy | 29/169 (17%) | 23/171 (14%) | 1,28 [0,77; 2,11] | 0,04 [-0,04; 0,11] | 2/169 (1%) | 0/171 (0%) | 5,06 [0,24; 104,59] | 0,01 [-0,01; 0,03] |
| Zaburzenia smaku | 28/169 (17%) | 6/171 (4%) | 4,72 [2,01; 11,11] | NNH = 7 [5; 14] | 0/169 (0%) | 0/171 (0%) | nd | nd |
| Nadwrażliwość | 29/169 (17%) | 6/171 (4%) | 4,89 [2,08; 11,48] | NNH = 7 [5; 13] | bd | bd | nd | nd |
| Astenia | 27/169 (16%) | 22/171 (13%) | 1,24 [0,74; 2,09] | 0,03 [-0,04; 0,11] | 2/169 (1%) | 0/171 (0%) | 5,06 [0,24; 104,59] | 0,01 [-0,01; 0,03] |
| Zapalenie błony śluzowej | 27/169 (16%) | 3/171 (2%) | 9,11 [2,82; 29,45] | NNH = 7 [4; 11] | 3/169 (2%) | 0/171 (0%) | 7,08 [0,37; 136,07] | 0,02 [-0,01; 0,04] |

| Zdarzenie niepożądane | Ogółem | | | | 3. stopnia | | | |
|-----------------------|--------------------|--------------|---------------------------|------------------------|--------------------|--------------|---------------------|----------------------|
| | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] |
| Świąd | 26/169 (15%) | 6/171 (4%) | 4,38 [1,85; 10,38] | NNH = 8 [5; 17] | 2/169 (1%) | 0/171 (0%) | 5,06 [0,24; 104,59] | 0,01 [-0,01; 0,03] |
| Ból stawów | 21/169 (12%) | 26/171 (15%) | 0,82 [0,48; 1,39] | -0,03 [-0,10; 0,05] | 1/169 (1%) | 1/171 (1%) | 1,01 [0,06; 16,05] | 0,0001 [-0,02; 0,02] |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

a) Dotyczy: nudności, wymioty, biegunka i inne.

b) Dotyczy: cukrzyca, hiperglikemia, insulinooporność, zespół metaboliczny i inne.

c) Dotyczy: wysypka grudkowa, wysypka uogólniona, wysypka grudkowo-plamista i inne.

Tabela 21.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ≥ 3 . stopnia spośród AE ogółem raportowanych u $\geq 15\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Zdarzenie niepożądane | ≥ 3 . stopnia | | | |
|---|--------------------|--------------|-----------------------------|--------------------|
| | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] |
| Zdarzenia związane z hiperglikemią ^a | 64/169 (38%) | 1/171 (1%) | 64,76 [9,09; 461,46] | NNH = 2 [2; 3] |
| Zdarzenie związane z wysypką ^b | 40/169 (24%) | 1/171 (1%) | 40,47 [5,63; 291,06] | NNH = 4 [3; 6] |
| Działanie toksyczne na przewód pokarmowy ^c | 16/169 (10%) | 1/171 (1%) | 16,19 [2,17; 120,71] | NNH = 11 [7; 23] |
| Nadwrażliwość | 3/169 (2%) | 0/171 (0%) | 7,08 [0,37; 136,07] | 0,02 [-0,01; 0,04] |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

a) Dotyczy: cukrzyca, hiperglikemia, insulinooporność, zespół metaboliczny i inne.

b) Dotyczy: wysypka grudkowa, wysypka uogólniona, wysypka grudkowo-plamista i inne.

c) Dotyczy: nudności, wymioty, biegunka i inne.

Tabela 22.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 4. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u $\geq 15\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Zdarzenie niepożądane | 4. stopnia | | | |
|-----------------------|--------------------|--------------|---------------------------|--------------------|
| | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | NNH [95% CI] |
| Hiperglikemia | 8/169 (5%) | 1/171 (1%) | 8,09 [1,02; 64,02] | NNH = 24 [13; 133] |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

Tabela 23.

Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza pośrednia)

| Punkt końcowy | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV vs FLV | |
|---|---------------|---------------|---------------------------|------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] |
| AE ogółem | 282/284 (99%) | 264/287 (92%) | 1,08 [1,04; 1,12] | NNH = 13 [9; 24] |
| AE 3. stopnia | 183/284 (64%) | 87/287 (30%) | 2,13 [1,75; 2,58] | NNH = 2 [2; 3] |
| AE 4. stopnia | 33/284 (12%) | 15/287 (5%) | 2,22 [1,24; 4,00] | NNH = 15 [9; 53] |
| AE 3–4. stopnia* | 216/284 (76%) | 102/287 (36%) | 2,14 [1,81; 2,53] | NNH = 2 [2; 3] |
| TRAE ogółem* | 264/284 (93%) | 181/287 (63%) | 1,47 [1,34; 1,62] | NNH = 3 [2; 4] |
| TRAE 3–4. stopnia* | 186/284 (65%) | 32/287 (11%) | 5,87 [4,19; 8,23] | NNH = 1 [1; 2] |
| AE prowadzące do zaprzestania terapii | 71/284 (25%) | 12/287 (4%) | 6,52 [3,53; 12,05] | NNH = 4 [3; 6] |
| AE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii | 37/284 (13%) | 11/287 (4%) | 3,40 [1,77; 6,53] | NNH = 10 [7; 21] |
| TRAE prowadzące do zaprzestania terapii* | 62/284 (22%) | 9/287 (3%) | 6,96 [3,53; 13,74] | NNH = 5 [4; 7] |
| TRAE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii* | 29/284 (10%) | 8/287 (3%) | 3,66 [1,70; 7,88] | NNH = 13 [8; 29] |
| AE prowadzące do zmiany dawkowania lub przerwania terapii* | 223/284 (79%) | 65/287 (23%) | 3,47 [2,78; 4,33] | NNH = 1 [1; 2] |
| AE 3–4. stopnia prowadzące do zmiany dawkowania lub przerwania terapii* | 178/284 (63%) | 41/287 (14%) | 4,39 [3,26; 5,91] | NNH = 2 [1; 2] |
| AE wymagające dodatkowego leczenia* | 277/284 (98%) | 201/287 (70%) | 1,39 [1,29; 1,51] | NNH = 3 [3; 4] |

| Punkt końcowy | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV vs FLV | |
|---|-------------------------|--------------|----------------------------|------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] |
| AE 3–4. stopnia wymagające dodatkowego leczenia* | 185/284 (65%) | 71/287 (25%) | 2,63 [2,12; 3,28] | NNH = 2 [2; 3] |
| SAE ogółem | 99/284 (35%) | 48/287 (17%) | 2,08 [1,54; 2,82] | NNH = 5 [3; 9] |
| SAE 3–4. stopnia | 82/284 (29%) | 43/287 (15%) | 1,93 [1,38; 2,68] | NNH = 7 [4; 13] |
| SAE uznane za związane z leczeniem* | 64/284 (23%) | 5/287 (2%) | 12,94 [5,28; 31,66] | NNH = 4 [3; 6] |
| SAE 3–4. stopnia uznane za związane z leczeniem* | 53/284 (19%) | 4/287 (1%) | 13,39 [4,91; 36,51] | NNH = 5 [4; 7] |
| SAE prowadzące do zgonu* | 3/284 (1%) | 3/287 (1%) | 1,01 [0,21; 4,96] | 0,0001 [-0,02; 0,02] |
| SAE 3–4. stopnia prowadzące do zgonu* | 3/284 (1%) | 3/287 (1%) | 1,01 [0,21; 4,96] | 0,0001 [-0,02; 0,02] |
| SAE uznane za związane z leczeniem prowadzące do zgonu* | 1/284 (<1%) | 0/287 (0%) | 3,03 [0,12; 74,11] | 0,004 [-0,01; 0,01] |
| SAE 3–4. stopnia uznane za związane z leczeniem prowadzące do zgonu* | 1/284 (<1%) | 0/287 (0%) | 3,03 [0,12; 74,11] | 0,004 [-0,01; 0,01] |
| Zgony ogółem^a | 7/284 (3%) ^b | 12/287 (4%) | 0,59 [0,24; 1,48] | -0,02 [-0,05; 0,01] |
| Zgony z powodu raka piersi^a | 5/284 (2%) | 8/287 (3%) | 0,63 [0,21; 1,91] | -0,01 [-0,03; 0,01] |

TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*)

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a, chyba że zaznaczono inaczej. Mediana okresu obserwacji: 20 mies. dla populacji PIK3CA+, 7,4 mies. dla populacji PIK3CA-.

* Dane pochodzą z raportu EMA.

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

b) Zgony w powódzie innego niż rak piersi: zatrzymanie krążenia i oddechu (1 pacjent), kolejny nowotwór pierwotny (1 pacjent),

Tabela 24.

Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza finalna)

| Punkt końcowy | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV vs FLV | |
|--|---------------|---------------|--------------------------|--------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | NNH [95% CI] |
| AE ogółem | 282/284 (99%) | 267/287 (93%) | 1,07 [1,03; 1,10] | 15 [10; 31] |
| AE 3. stopnia | 187/284 (66%) | 90/287 (31%) | 2,10 [1,74; 2,54] | 2 [2; 3] |
| AE 4. stopnia | 35/284 (12%) | 17/287 (6%) | 2,08 [1,19; 3,63] | 15 [9; 58] |
| AE prowadzące do zaprzestania terapii | 75/284 (26%) | 16/287 (6%) | 4,74 [2,83; 7,92] | 4 [3; 6] |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2021a. Mediana okresu obserwacji: 42,4 mies. dla populacji PIK3CA+, bd dla populacji PIK3CA-.

Tabela 25.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz 3. stopnia raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza pośrednia)

| Zdarzenie niepożądane | Ogółem | | | | 3. stopnia | | | |
|--------------------------|--------------------|--------------|----------------------------|--------------------------|--------------------|--------------|------------------------------|----------------------------|
| | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] |
| Hiperglikemia | 181/284 (64%) | 28/287 (10%) | 6,53 [4,55; 9,39] | NNH = 1 [1; 2] | 93/284 (33%) | 1/287 (<1%) | 93,98 [13,19; 669,64] | NNH = 3 [2; 3] |
| Biegunka | 164/284 (58%) | 45/287 (16%) | 3,68 [2,77; 4,90] | NNH = 2 [2; 2] | 19/284 (7%) | 1/287 (<1%) | 19,20 [2,59; 142,47] | NNH = 15 [10; 29] |
| Nudności | 127/284 (45%) | 64/287 (22%) | 2,01 [1,56; 2,58] | NNH = 4 [3; 6] | 7/284 (2%) | 1/287 (<1%) | 7,07 [0,88; 57,13] | NNH = 47 [24; 530] |
| Zmniejszenie apetytu | 101/284 (36%) | 30/287 (10%) | 3,40 [2,34; 4,94] | NNH = 3 [3; 5] | 2/284 (1%) | 1/287 (<1%) | 2,02 [0,18; 22,16] | 0,004 [-0,01; 0,02] |
| Wysypka | 101/284 (36%) | 17/287 (6%) | 6,00 [3,69; 9,77] | NNH = 3 [2; 4] | 28/284 (10%) | 1/287 (<1%) | 28,30 [3,88; 206,56] | NNH = 10 [7; 16] |
| Wymioty | 77/284 (27%) | 28/287 (10%) | 2,78 [1,86; 4,15] | NNH = 5 [4; 8] | 2/284 (1%) | 1/287 (<1%) | 2,02 [0,18; 22,16] | 0,004 [-0,01; 0,02] |
| Zmniejszenie masy ciała | 76/284 (27%) | 6/287 (2%) | 12,80 [5,67; 28,91] | NNH = 4 [3; 5] | 11/284 (4%) | 0/287 (0%) | 23,24 [1,38; 392,54] | NNH = 25 [16; 64] |
| Zapalenie jamy ustnej | 70/284 (25%) | 18/287 (6%) | 3,93 [2,40; 6,42] | NNH = 5 [4; 7] | 7/284 (2%) | 0/287 (0%) | 15,16 [0,87; 264,16] | NNH = 40 [22; 183] |
| Zmęczenie | 69/284 (24%) | 49/287 (17%) | 1,42 [1,03; 1,97] | NNH = 13 [7; 166] | 10/284 (4%) | 3/287 (1%) | 3,37 [0,94; 12,11] | NNH = 40 [20; 3276] |
| Astenia | 58/284 (24%) | 37/287 (13%) | 1,58 [1,09; 2,31] | NNH = 13 [7; 69] | 5/284 (2%) | 0/287 (0%) | 11,12 [0,62; 200,09] | NNH = 56 [29; 1080] |
| Łysienie | 56/284 (20%) | 7/287 (2%) | 8,08 [3,75; 17,43] | NNH = 5 [4; 8] | 0/284 (0%) | 0/287 (0%) | nd | nd |
| Zapalenie błony śluzowej | 52/284 (20%) | 3/287 (1%) | 17,52 [5,53; 55,44] | NNH = 5 [4; 7] | 6/284 (2%) | 0/287 (0%) | 13,14 [0,74; 232,11] | NNH = 47 [25; 318] |
| Świąd | 51/284 (18%) | 16/287 (6%) | 3,22 [1,88; 5,51] | NNH = 8 [5; 13] | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] |
| Ból głowy | 50/284 (18%) | 38/287 (13%) | 1,33 [0,90; 1,96] | 0,04 [-0,02; 0,10] | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] |
| Zaburzenia smaku | 47/284 (17%) | 10/287 (3%) | 4,75 [2,45; 9,21] | NNH = 7 [5; 12] | 0/284 (0%) | 0/287 (0%) | nd | nd |
| Ból stawów | 32/284 (11%) | 47/287 (16%) | 0,69 [0,45; 1,05] | -0,05 [-0,11; 0,01] | 1/284 (<1%) | 3/287 (1%) | 0,34 [0,04; 3,22] | -0,01 [-0,02; 0,01] |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies. dla populacji PIK3CA+, 7,4 mies. dla populacji PIK3CA-.

Tabela 26.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u >0,5% pacjentów* z grupy ALP + FLV dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza pośrednia)

| Zdarzenie niepożądane | Ogółem | | | | 3–4. stopnia | | | |
|---|--------------------|--------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------|--------------|-----------------------------|-------------------------|
| | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] |
| Hiperglikemia | 28/284 (10%) | 0/287 (0%) | 57,60 [3,53; 938,93] | NNH = 10 [7; 15] | 26/284 (9%) | 0/287 (0%) | 53,56 [3,28; 874,63] | NNH = 10 [7; 17] |
| Biegunka | 8/284 (3%) | 0/287 (0%) | 17,18 [0,996; 296,23] | NNH = 35 [20; 127] | 4/284 (1%) | 0/287 (0%) | 9,09 [0,49; 168,15] | 0,01 [-0,001; 0,03] |
| Ból brzucha | 6/284 (2%) | 2/287 (1%) | 3,03 [0,62; 14,89] | 0,01 [-0,01; 0,03] | 4/284 (1%) | 1/287 (<1%) | 4,04 [0,45; 35,94] | 0,01 [-0,005; 0,03] |
| Ostre uszkodzenie nerek | 5/284 (2%) | 1/287 (<1%) | 5,05 [0,59; 42,98] | 0,01 [-0,003; 0,03] | 3/284 (1%) | 1/287 (<1%) | 3,03 [0,32; 28,97] | 0,01 [-0,01; 0,02] |
| Anemia | 5/284 (2%) | 0/287 (0%) | 11,12 [0,62; 200,09] | NNH = 56 [29; 1080] | 3/284 (1%) | 0/287 (0%) | 7,07 [0,37; 136,32] | 0,01 [-0,003; 0,02] |
| Nudności | 5/284 (2%) | 2/287 (1%) | 2,53 [0,49; 12,92] | 0,01 [-0,01; 0,03] | 4/284 (1%) | 1/287 (<1%) | 4,04 [0,45; 35,94] | 0,01 [-0,005; 0,03] |
| Martwica kości szczęki i żuchwy | 5/284 (2%) | 1/287 (<1%) | 5,05 [0,59; 42,98] | 0,01 [-0,003; 0,03] | 4/284 (1%) | 1/287 (<1%) | 4,04 [0,45; 35,94] | 0,01 [-0,005; 0,03] |
| Wysypka | 5/284 (2%) | 0/287 (0%) | 11,12 [0,62; 200,09] | NNH = 56 [29; 1080] | 4/284 (1%) | 0/287 (0%) | 9,09 [0,49; 168,15] | 0,01 [-0,001; 0,03] |
| Wymioty | 5/284 (2%) | 3/287 (1%) | 1,68 [0,41; 6,98] | 0,01 [-0,01; 0,03] | 2/284 (1%) | 1/287 (<1%) | 2,02 [0,18; 22,16] | 0,004 [-0,01; 0,02] |
| Gorączka | 4/284 (1%) | 0/287 (0%) | 9,09 [0,49; 168,15] | 0,01 [-0,001; 0,03] | 0/284 (0%) | 0/287 (0%) | nd | nd |
| Zapalenie jamy ustnej | 4/284 (1%) | 0/287 (0%) | 9,09 [0,49; 168,15] | 0,01 [-0,001; 0,03] | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] |
| Odwodnienie | 3/284 (1%) | 3/287 (1%) | 1,36 [0,28; 6,70] | 0,003 [-0,01; 0,02] | 1/284 (<1%) | 3/287 (1%) | 0,34 [0,04; 3,22] | -0,01 [-0,02; 0,01] |
| Rumień wielopostaciowy | 3/284 (1%) | 0/287 (0%) | 7,07 [0,37; 136,32] | 0,01 [-0,003; 0,02] | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] |
| Nadwrażliwość | 3/284 (1%) | 0/287 (0%) | 7,07 [0,37; 136,32] | 0,01 [-0,003; 0,02] | 1/284 (<1%) | 0/287 (0%) | 3,03 [0,12; 74,11] | 0,004 [-0,01; 0,01] |
| Hipokalemia | 3/284 (1%) | 1/287 (<1%) | 3,03 [0,32; 28,97] | 0,01 [-0,01; 0,02] | 3/284 (1%) | 0/287 (0%) | 7,07 [0,37; 136,32] | 0,01 [-0,003; 0,02] |
| Zapalenie błony śluzowej | 3/284 (1%) | 0/287 (0%) | 7,07 [0,37; 136,32] | 0,01 [-0,003; 0,02] | 3/284 (1%) | 0/287 (0%) | 7,07 [0,37; 136,32] | 0,01 [-0,003; 0,02] |
| Wysięk opłucnowy | 3/284 (1%) | 5/287 (2%) | 0,61 [0,15; 2,51] | -0,01 [-0,03; 0,01] | 3/284 (1%) | 4/287 (1%) | 0,76 [0,17; 3,36] | -0,003 [-0,02; 0,01] |
| Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia) | 3/284 (1%) | 5/287 (2%) | 0,61 [0,15; 2,51] | -0,01 [-0,03; 0,01] | 3/284 (1%) | 5/287 (2%) | 0,61 [0,15; 2,51] | -0,01 [-0,03; 0,01] |
| Wysypka grudkowo-plamista | 3/284 (1%) | 0/287 (0%) | 7,07 [0,37; 136,32] | 0,01 [-0,003; 0,02] | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] |

| Zdarzenie niepożądane | Ogółem | | | | 3–4. stopnia | | | |
|--|--------------------|--------------|---------------------|----------------------|--------------------|--------------|---------------------|----------------------|
| | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] |
| Ból pleców | 2/284 (1%) | 2/287 (1%) | 1,01 [0,14; 7,12] | 0,0001 [-0,01; 0,01] | 2/284 (1%) | 2/287 (1%) | 1,01 [0,14; 7,12] | 0,0001 [-0,01; 0,01] |
| Zwiększenie stężenia kreatyniny | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] |
| Obrzęk mózgu | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] | 1/284 (<1%) | 0/287 (0%) | 3,03 [0,12; 74,11] | 0,004 [-0,01; 0,01] |
| Zapalenie skóry | 2/284 (1%) | 2/287 (1%) | 1,01 [0,14; 7,12] | 0,0001 [-0,01; 0,01] | 1/284 (<1%) | 2/287 (1%) | 0,51 [0,05; 5,54] | -0,003 [-0,02; 0,01] |
| Zmniejszenie apetytu | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] | 0/284 (0%) | 0/287 (0%) | nd | nd |
| Duszności | 2/284 (1%) | 4/287 (1%) | 0,51 [0,09; 2,74] | -0,01 [-0,02; 0,01] | 1/284 (<1%) | 4/287 (1%) | 0,25 [0,03; 2,25] | -0,01 [-0,03; 0,005] |
| Pogorszenie ogólnego zdrowia fizycznego | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] | 1/284 (<1%) | 0/287 (0%) | 3,03 [0,12; 74,11] | 0,004 [-0,01; 0,01] |
| Hiponatremia | 2/284 (1%) | 1/287 (<1%) | 2,02 [0,18; 22,16] | 0,004 [-0,01; 0,02] | 2/284 (1%) | 1/287 (<1%) | 2,02 [0,18; 22,16] | 0,004 [-0,01; 0,02] |
| Oslabienie mięśni | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] |
| Ogólne zapalenie płuc (pneumonitis) | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] | 1/284 (<1%) | 0/287 (0%) | 3,03 [0,12; 74,11] | 0,004 [-0,01; 0,01] |
| Zator tętnicy płucnej | 2/284 (1%) | 3/287 (1%) | 0,67 [0,11; 4,00] | -0,003 [-0,02; 0,01] | 2/284 (1%) | 2/287 (1%) | 1,01 [0,14; 7,12] | 0,0001 [-0,01; 0,01] |
| Niewydolność nerek | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] |
| Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] |
| Zakażenie dróg moczowych | 2/284 (1%) | 3/287 (1%) | 0,67 [0,11; 4,00] | -0,003 [-0,02; 0,01] | 1/284 (<1%) | 3/287 (1%) | 0,34 [0,04; 3,22] | -0,01 [-0,02; 0,01] |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies. dla populacji PIK3CA+, 7,4 mies. dla populacji PIK3CA-.

* Założenie przyjęte przez autorów analizy. Szczegółowe wyniki dostępne są w publikacji Andre 2019a.

Tabela 27.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz 3. stopnia raportowane u $\geq 20\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza finalna)

| Zdarzenie niepożądane | Ogółem | | | | 3. stopnia | | | |
|-------------------------|--------------------|--------------|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------|------------------------------|----------------------------|
| | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | NNH [95% CI] | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] |
| Hiperglikemia | 184/284 (65%) | 27/287 (9%) | 6,89 [4,76; 9,96] | 1 [1; 2] | 94/284 (33%) | 2/287 (1%) | 47,50 [11,82; 190,87] | NNH = 3 [2; 3] |
| Biegunka | 169/284 (60%) | 47/287 (16%) | 3,63 [2,75; 4,80] | 2 [1; 2] | 20/284 (7%) | 2/287 (1%) | 10,11 [2,38; 42,83] | NNH = 15 [10; 31] |
| Nudności | 133/284 (47%) | 65/287 (23%) | 2,07 [1,62; 2,65] | 4 [3; 6] | 8/284 (3%) | 1/287 (<1%) | 8,08 [1,02; 64,22] | NNH = 40 [22; 234] |
| Zmniejszenie apetytu | 103/284 (36%) | 30/287 (10%) | 3,47 [2,39; 5,03] | 3 [3; 5] | 2/284 (1%) | 1/287 (<1%) | 2,02 [0,18; 22,16] | 0,004 [-0,01; 0,02] |
| Wysypka | 103/284 (36%) | 20/287 (7%) | 5,20 [3,32; 8,16] | 3 [2; 4] | 28/284 (10%) | 1/287 (<1%) | 28,30 [3,88; 206,56] | NNH = 10 [7; 16] |
| Wymioty | 81/284 (29%) | 29/287 (10%) | 2,82 [1,91; 4,17] | 5 [4; 8] | 2/284 (1%) | 1/287 (<1%) | 2,02 [0,18; 22,16] | 0,004 [-0,01; 0,02] |
| Zmniejszenie masy ciała | 79/284 (28%) | 7/287 (2%) | 11,40 [5,36; 24,27] | 3 [3; 5] | 15/284 (5%) | 0/287 (0%) | 31,33 [1,88; 521,05] | NNH = 18 [12; 38] |
| Zmęczenie | 72/284 (25%) | 51/287 (18%) | 1,41 [1,03; 1,94] | 13 [7; 154] | 10/284 (4%) | 3/287 (1%) | 3,37 [0,94; 12,11] | NNH = 40 [20; 3276] |
| Zapalenie jamy ustnej | 71/284 (25%) | 20/287 (7%) | 3,59 [2,25; 5,73] | 5 [4; 8] | 7/284 (2%) | 0/287 (0%) | 15,16 [0,87; 264,16] | NNH = 40 [22; 183] |
| Astenia | 64/284 (23%) | 39/287 (14%) | 1,66 [1,15; 2,38] | 11 [6; 37] | 7/284 (2%) | 0/287 (0%) | 15,16 [0,87; 264,16] | NNH = 40 [22; 183] |
| Łysienie | 58/284 (20%) | 7/287 (2%) | 8,37 [3,89; 18,03] | 5 [4; 7] | 0/284 (0%) | 0/287 (0%) | nd | nd |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2021a. Mediana okresu obserwacji: 42,4 mies. dla populacji PIK3CA+, bd dla populacji PIK3CA-.

Tabela 28.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 4. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u $\geq 15\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza finalna)

| Zdarzenie niepożądane | 4. stopnia | | | |
|-----------------------|--------------------|--------------|---------------------|--------------|
| | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | NNH [95% CI] |
| Hiperglikemia | 11/284 (4%) | 1/287 (<1%) | 11,12 [1,44; 85,54] | 28 [17; 84] |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies. dla populacji PIK3CA+, 7,4 mies. dla populacji PIK3CA-.

Tabela 29.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 4. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u $\geq 20\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza finalna)

| Zdarzenie niepożądane | 4. stopnia | | | |
|-----------------------|--------------------|--------------|---------------------|--------------|
| | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | NNH [95% CI] |
| Hiperglikemia | 11/284 (4%) | 1/287 (<1%) | 11,12 [1,44; 85,54] | 28 [17; 84] |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2021a. Mediana okresu obserwacji: 42,4 mies. dla populacji PIK3CA+, bd dla populacji PIK3CA-.

Tabela 30.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) specjalnego zainteresowania dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza finalna)

| Zdarzenie niepożądane | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV vs FLV | |
|-----------------------|---------------|-------------|-------------------|--------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | NNH [95% CI] |
| Wysypka ^a | 153/284 (54%) | 26/287 (9%) | 5,95 [4,06; 8,71] | 2 [1; 2] |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2021a. Mediana okresu obserwacji: 42,4 mies. dla populacji PIK3CA+, bd dla populacji PIK3CA-.

a) Wysypka szczególnego zainteresowania obejmująca: wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę plamkową, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypkę grudkową, świąd, wykwity polekowe, wysypkę narządów płciowych i wysypkę krostkową.

4.1.6. Jakość życia

Jakość życia pacjentów w badaniu oceniano przy użyciu kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30 oraz BPI-SF. Ponadto w badaniu oceniano czas do całkowitego pogorszenia stanu sprawności w skali ECOG o jeden stopień względem wartości wyjściowych.

4.1.6.1. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Pomiędzy ALP + FLV oraz FLV nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do:

- zmiany wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (średnia zmiana wyników w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej wynosiła <10% w obu ramionach badania; Tabela 31, Wykres 7, Tabela 32),
- czasu do całkowitego pogorszenia jakości życia o co najmniej 10% względem wartości początkowej w zakresie ogólnej jakości życia, a także funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego (Tabela 34, Wykres 8, Wykres 9).

Brak różnic pomiędzy ALP + FLV oraz FLV odnośnie do zmiany wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej obserwowano także w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na:

- przyczynę zaprzestania terapii (wśród pacjentów zaprzestających terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, z innych powodów, a także wśród pacjentów nadal poddanych leczeniu; Tabela 33, szczegóły w suplemencie do publikacji Ciruelos 2021a),
- poziom glukozy w momencie włączenia do badania (wśród pacjentów z poziomem glukozy w normie oraz podwyższonym poziomem glukozy, szczegóły w suplemencie do publikacji Ciruelos 2021a).

Stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia wyrażonym poprzez różnicę średnich zmian względem wartości początkowej w zakresie:

- funkcjonowania społecznego,
- objawów: utrata apetytu oraz biegunka,
- objawów: zmęczenie oraz nudności i wymioty (wynik niejednoznaczny, tj. zgodnie z danymi odczytanymi z wykresu i obliczeniami własnymi nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, jednak w publikacji Ciruelos 2021a wykazano istotne statystycznie różnice; Tabela 35, Wykres 10, Wykres 11).

Ponadto w publikacji Ciruelos 2021a wskazano, że stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia wyrażoną poprzez różnicę średnich zmian względem wartości początkowej w zakresie objawu zaparcia (Tabela 35, Wykres 11).

Tabela 31. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Zmiana względem wartości początkowej | ALP + FLV | | FLV | | ALP + FLV vs FLV | | |
|--------------------------------------|-----------|---------------------|-----|--------------------|----------------------|-------|-------------------|
| | N | LSM [95% CI] | N | LSM [95% CI] | Różnica LSM [95% CI] | P | P dla interakcji* |
| 96. tydzień | 169 | -3,50 [-8,02; 1,02] | 172 | 0,27 [-4,48; 5,02] | -3,77 [-8,35; 0,80] | 0,101 | 0,075 |

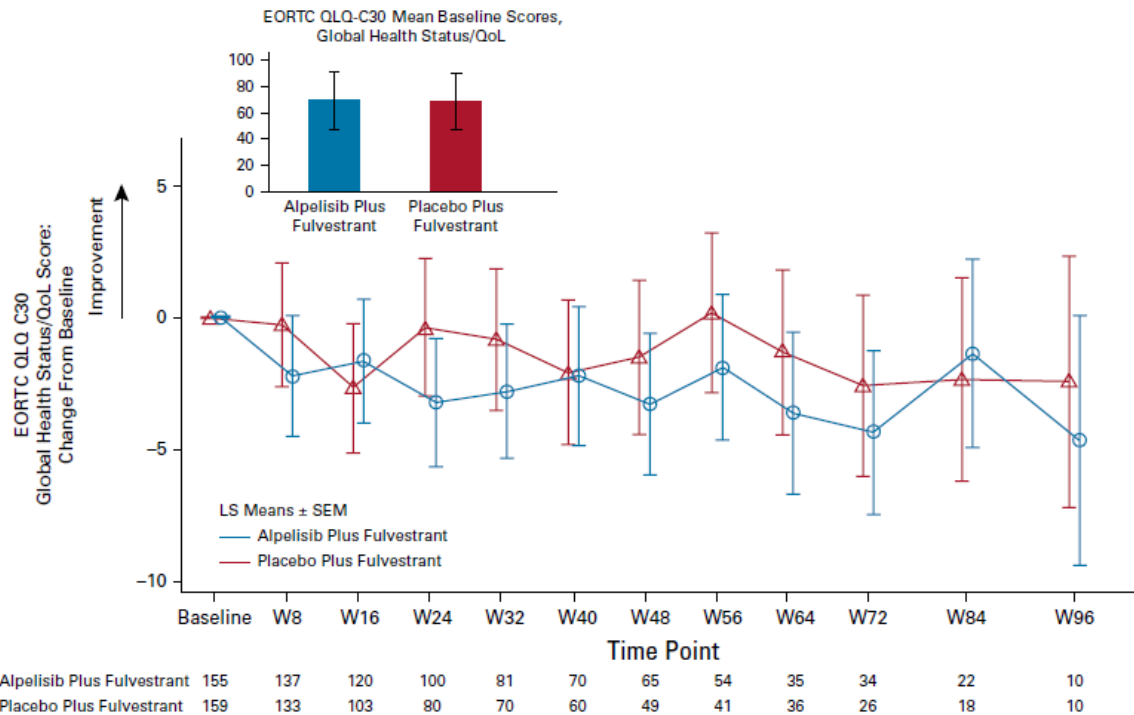
LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)

Dane pochodzą z publikacji Ciruelos 2021a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies. Wyższa wartość oznacza lepszą jakość życia w danym punkcie pomiaru, przy czym wyższy wynik o wartości ujemnej oznacza pogorszenie jakości życia.

* Dane raportowane przez autorów publikacji.

Wykres 7.

Zmiana wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+



Źródło: Ciruelos 2021a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

Tabela 32.

Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Zmiana względem wartości początkowej | ALP + FLV | | FLV | | ALP + FLV vs FLV | |
|---|-----------|------------------|-----|------------------|------------------|----|
| | N | Średnia (zakres) | N | Średnia (zakres) | MD [95% CI] | P |
| Wszystkie wizyty w ciągu 96 tyg. | 155 | <10% (bd) | 159 | <10% (bd) | <3% (bd) | bd |

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Mayer 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

Tabela 33.

Estymowana zmiana wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla pacjentów z ramienia ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Podgrupa | ALP + FLV | | |
|--|-----------|---------------------|-------|
| | N | Średnia [95%CI] | P |
| Pacjenci nadal poddani leczeniu | 32 | -0,03 [-6,12; 6,07] | 0,993 |
| Pacjenci, którzy zaprzestali terapii z powodu AE | 43 | -0,77 [-6,53; 4,98] | 0,792 |
| Pacjenci, którzy zaprzestali terapii z innych powodów | 94 | -4,22 [-8,88; 0,44] | 0,076 |

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Mayer 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

Tabela 34.

Czas do całkowitego pogorszenia o co najmniej 10% względem wartości początkowej* (kwestionariusz EORTC QLQ-C30) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

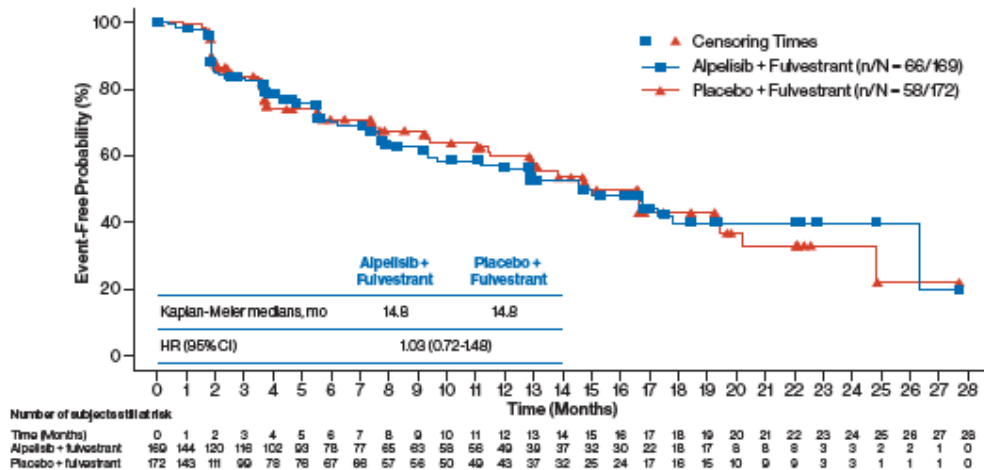
| Komponent / skala | ALP + FLV | | FLV | | ALP + FLV vs FLV | |
|----------------------------|-----------|------------------|-----|------------------|-------------------|----|
| | N | Mediana [95% CI] | N | Mediana [95% CI] | HR [95%CI] | P |
| Ogólna jakość życia | 169 | 14,8 mies. [bd] | 172 | 14,8 mies. [bd] | 1,03 [0,72; 1,48] | bd |
| Funkcjonowanie fizyczne | 169 | 19,4 mies. [bd] | 172 | 19,7 mies. [bd] | 0,86 [0,58; 1,27] | bd |
| Funkcjonowanie emocjonalne | 169 | 17,8 mies. [bd] | 172 | 20,4 mies. [bd] | 0,92 [0,62; 1,37] | bd |
| Funkcjonowanie społeczne | 169 | 17,8 mies. [bd] | 172 | 22,1 mies. [bd] | 1,06 [0,70; 1,61] | bd |

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Mayer 2019a oraz raportu EMA. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

* Czas do całkowitego pogorszenia został zdefiniowany jako pogorszenie wyniku o $\geq 10\%$ w porównaniu z wartością początkową bez późniejszej poprawy powyżej tego progu w okresie leczenia lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Wykres 8.

Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej* (kwestionariusz EORTC QLQ-C30) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

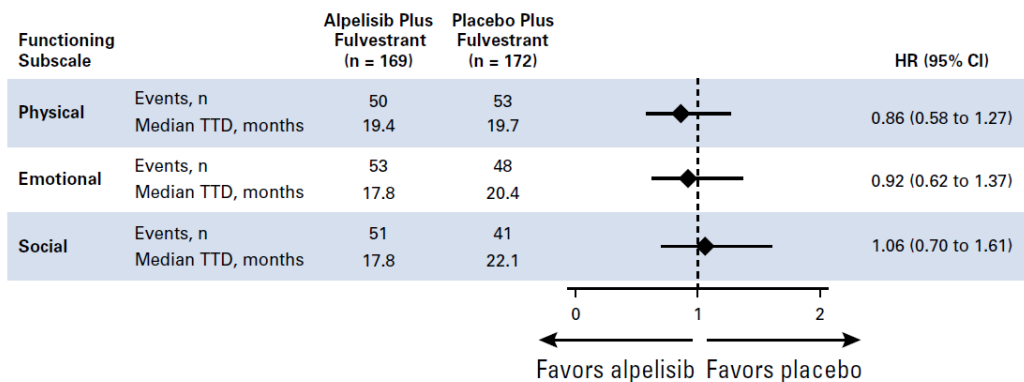


Źródło: Mayer 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

* Czas do całkowitego pogorszenia został zdefiniowany jako pogorszenie wyniku o $\geq 10\%$ w porównaniu z wartością początkową bez późniejszej poprawy powyżej tego progu w okresie leczenia lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Wykres 9.

Czas do całkowitego pogorszenia funkcjonowania o co najmniej 10% względem wartości początkowej* (kwestionariusz EORTC QLQ-C30) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+



Źródło: Ciruelos 2021a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

* Czas do całkowitego pogorszenia został zdefiniowany jako pogorszenie wyniku o $\geq 10\%$ w porównaniu z wartością początkową bez późniejszej poprawy powyżej tego progu w okresie leczenia lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Tabela 35.

Różnica średnich zmian wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w zakresie funkcjonowania (skala oceny czynnościowej) oraz objawów (skala oceny objawowej) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Parametr | ALP + FLV | | FLV | | ALP + FLV vs FLV | | |
|--|-----------|------------------------------------|-----|----------------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------|
| | N | Średnia [95%CI] | N | Średnia [95%CI] | MD [95% CI] | P* | P dla interakcji* |
| EORTC QLQ-C30 (skala oceny czynnościowej)^a | | | | | | | |
| Funkcjonowanie fizyczne | 155 | -2,89 [-6,86; 1,08] | 157 | -3,57 [-7,66; 0,51] | 0,69 [-2,41; 3,78] | 0,663 | 0,743 |
| Funkcjonowanie emocjonalne | 155 | -1,84 [-6,58; 2,90] | 157 | -1,97 [-6,85; 2,91] | 0,13 [-3,56; 3,82] | 0,945 | 0,102 |
| Funkcjonowanie społeczne | 155 | -5,29 [-10,27; -0,31] | 157 | -0,31 [-5,48; 4,86] | -4,98 [-8,86; -1,09] | 0,012 | 0,195 |
| Funkcjonowanie w rolach życiowych | 155 | -6,59 [-12,55; -0,63] | 157 | -7,07 [-13,18; -0,96] | 0,48 [-4,15; 5,11] | 0,838 | 0,781 |
| Funkcjonowanie poznawcze | 155 | -2,05 [-6,00; 1,90] | 157 | -3,47 [-7,54; 0,59] | 1,42 [-1,61; 4,46] | 0,357 | 0,651 |
| EORTC QLQ-C30 (skala oceny objawowej)^b | | | | | | | |
| Ból | 155 | 0,95 [-4,60; 6,50] ^a | 157 | 4,34 [-1,38; 10,05] ^a | -3,39 [-11,36; 4,58] | bd | bd |
| Zmęczenie | 155 | 9,85 ^a [4,63; 15,12] | 157 | 3,34 ^a [-2,18; 8,86] | 6,51 [-1,10; 14,12] | 0,014 ^{a**} | bd |
| Nudności i wymioty | 155 | 6,97 ^a [3,83; 10,09] | 157 | 4,14 ^a [0,89; 7,39] | 2,83 [-1,68; 7,34] | 0,019 ^{a**} | bd |
| Duszność | 155 | 2,73 [-1,99; 7,45] | 157 | 4,82 [-0,10; 9,78] | -2,09 [-8,92; 4,74] | bd | bd |
| Bezsenna | 155 | 0,28 [-5,61; 6,16] | 157 | 2,18 [-3,95; 8,37] | -1,90 [-10,42; 6,62] | bd | bd |
| Utrata apetytu | 155 | 10,96 ^a [4,69; 17,27] | 157 | 1,83 ^a [-4,69; 8,37] | 9,13 [0,06; 18,20] | <0,001 ^a | bd |
| Zaparcia | 155 | -8,54 ^a [-13,03; -4,08] | 157 | -3,61 ^a [-8,19; 0,95] | -4,93 [-11,33; 1,47] | 0,004 ^{a**} | bd |
| Biegunka | 155 | 13,39 ^a [8,56; 18,31] | 157 | 1,63 ^a [-3,34; 6,72] | 11,76 [4,76; 18,76] | <0,001 ^a | bd |
| Trudności finansowe | 155 | 0,15 [-3,89; 4,20] | 157 | -3,03 [-7,33; 1,32] | 3,18 [-2,74; 9,10] | bd | bd |

Mediana okresu obserwacji: 20 mies. Wyższa wartość w skali oceny czynnościowej oraz niższa wartość w skali oceny objawowej oznacza lepszą jakość życia.

* Dane raportowane przez autorów publikacji.

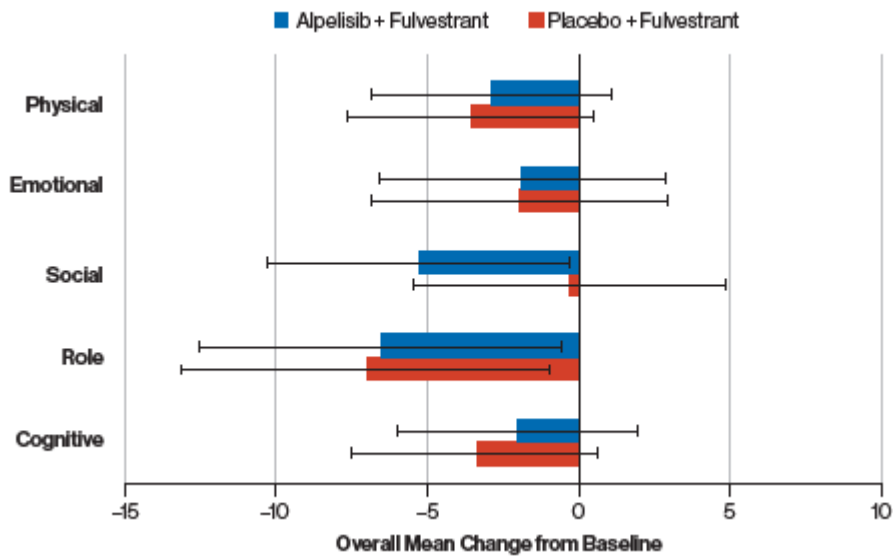
** Niejednoznaczny wynik – zgodnie z danymi odczytanymi z wykresu i obliczeniami własnymi nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, jednak w publikacji Ciruelos 2021a wykazano istotną statystycznie przewagę ALP + FLV w porównaniu z FLV odnośnie do zaparć oraz istotną statystycznie przewagę FLV w porównaniu z ALP + FLV odnośnie do zmęczenia oraz nudności i wymiotów.

a) Dane z publikacji Ciruelos 2021a.

b) Dane z publikacji Mayer 2019a, chyba że zaznaczono inaczej (dane odczytano z wykresu, Wykres 11).

Wykres 10.

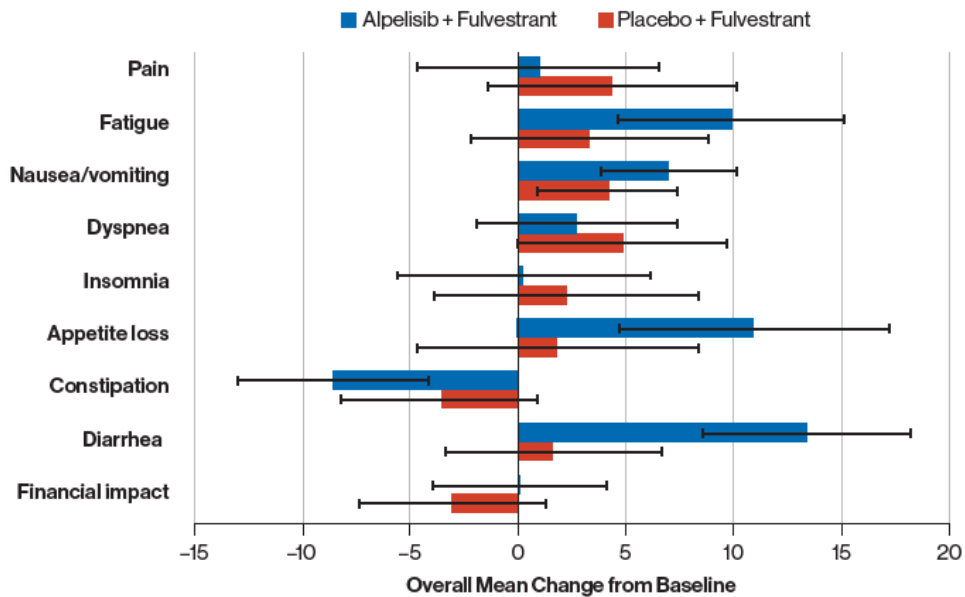
Zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w zakresie funkcjonowania (skala oceny czynnościowej) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+



Źródło: Mayer 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

Wykres 11.

Zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w zakresie objawów (skala oceny objawowej) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+



Źródło: Mayer 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

4.1.6.2. Kwestionariusz BPI-SF

Pomiędzy ALP + FLV oraz FLV nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do:

- zmiany wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza BPI-SF, zarówno w zakresie najsilniejszego odczuwalnego bólu, jak i w zakresie wskaźnika ciężkości bólu (Tabela 36, Wykres 12, Wykres 13),

- prawdopodobieństwa zmiany jakości życia (pogorszenia lub poprawy o ≥ 1 punkt) w zakresie najsilniejszego odczuwalnego bólu, niezależnie od braku lub obecności bólu w *baseline* (Tabela 37, Wykres 14, Wykres 15).

Tabela 36.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza BPI-SF względem wartości początkowej dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

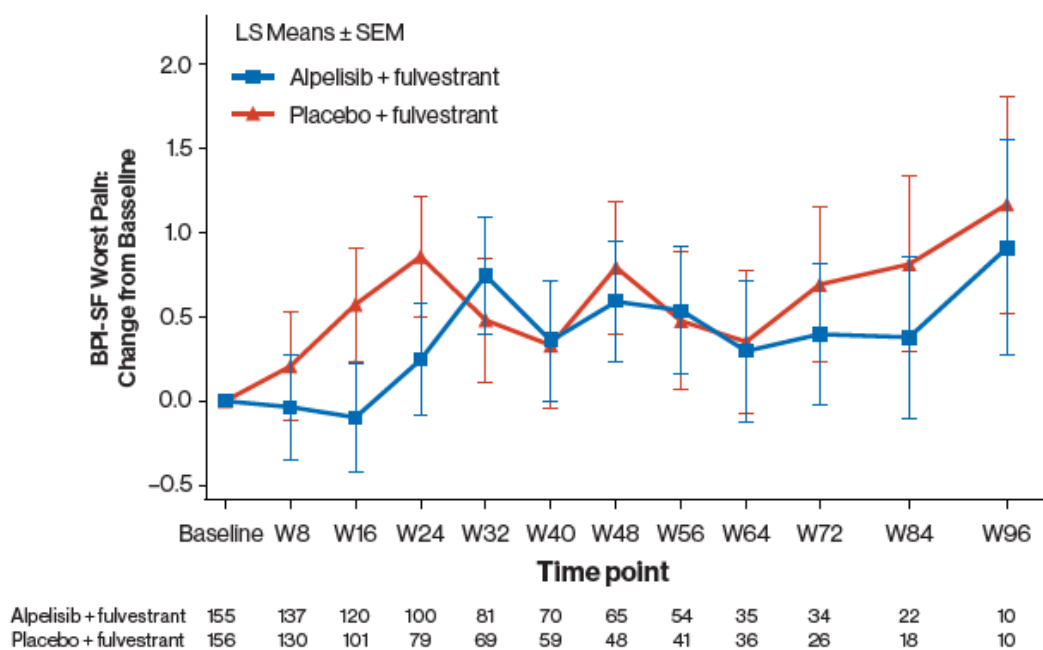
| Zmiana względem wartości początkowej | ALP + FLV | | FLV | | ALP + FLV vs FLV |
|--------------------------------------|-----------|-------------|-----|-------------|-----------------------|
| | N | LSM (SEM) | N | LSM (SEM) | Różnica LSM [95% CI]* |
| Najsilniejszy odczuwalny ból | | | | | |
| 96. tydzień | 155 | 0,90 (0,65) | 156 | 1,15 (0,65) | -0,25 [-2,05; 1,55] |
| Wskaźnik ciężkości bólu | | | | | |
| 96. tydzień | 155 | 0,90 (0,49) | 156 | 0,95 (0,49) | -0,05 [-1,41; 1,31] |

* Obliczenia własne.

Dane odczytano z wykresów (Wykres 12, Wykres 13; źródło: Mayer 2019a). Mediana okresu obserwacji: 20 mies. Wartość SEM liczona jako średnia arytmetyczna obu wąsów odczytanych z wykresu. Niższa wartość oznacza lepszą jakość życia.

Wykres 12.

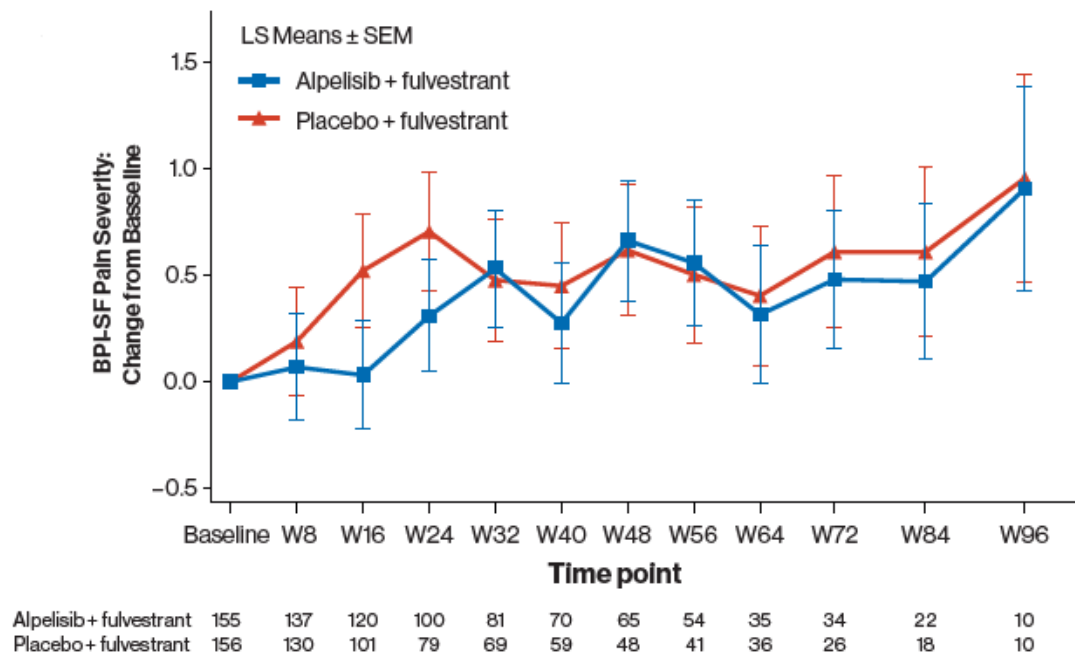
Zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza BPI-SF względem wartości początkowej w zakresie najsilniejszego odczuwalnego bólu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+



Źródło: Mayer 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

Wykres 13.

Zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza BPI-SF względem wartości początkowej w zakresie wskaźnika ciężkości bólu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+



Źródło: Mayer 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

Tabela 37.

Zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza BPI-SF w zakresie najsilniejszego odczuwalnego bólu w 24. tygodniu względem wartości wyjściowej dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

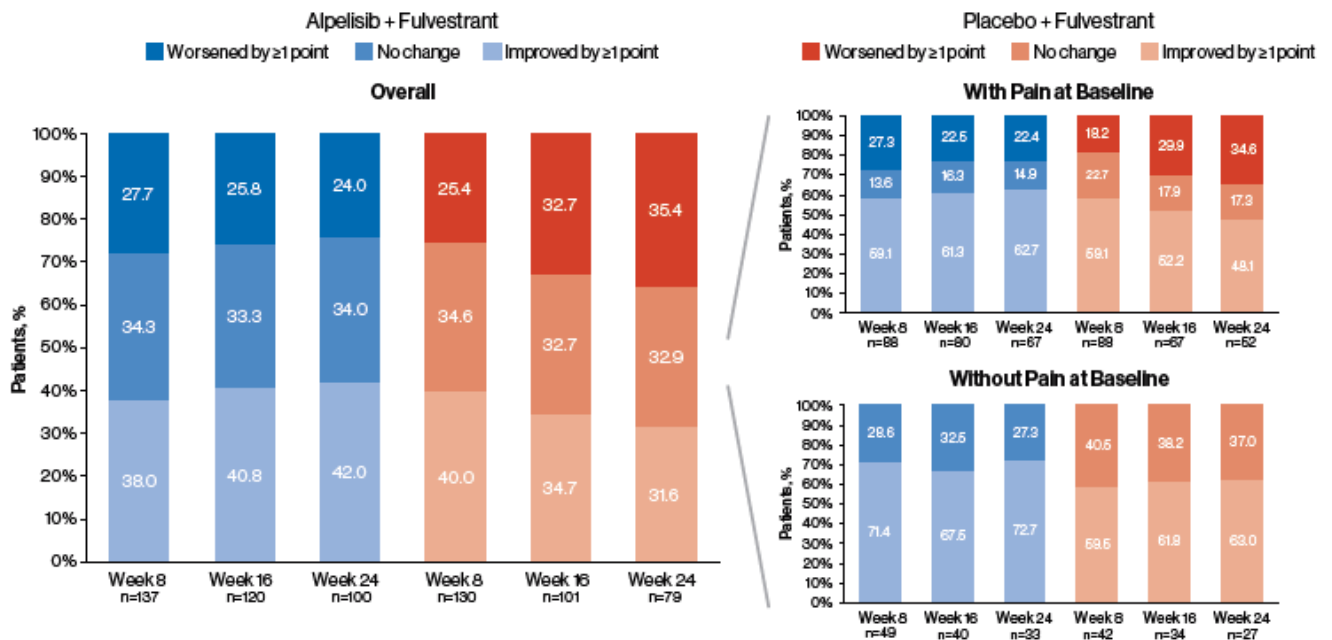
| Zmiana względem wartości początkowej | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV vs FLV | |
|--|--------------|-------------|-------------------|---------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] |
| Populacja ogółem | | | | |
| Pogorszenie o ≥ 1 punkt | 24/100 (24%) | 28/79 (35%) | 0,68 [0,43; 1,07] | -0,11 [-0,25; 0,02] |
| Brak zmian | 34/100 (34%) | 26/79 (33%) | 1,03 [0,68; 1,57] | 0,01 [-0,13; 0,15] |
| Poprawa o ≥ 1 punkt | 42/100 (42%) | 25/79 (32%) | 1,33 [0,89; 1,98] | 0,10 [-0,04; 0,24] |
| Populacja pacjentów z bólem w baseline | | | | |
| Pogorszenie o ≥ 1 punkt | 15/67 (22%) | 18/52 (35%) | 0,65 [0,36; 1,16] | -0,12 [-0,29; 0,04] |
| Brak zmian | 10/67 (15%) | 9/52 (17%) | 0,86 [0,38; 1,97] | -0,02 [-0,16; 0,11] |
| Poprawa o ≥ 1 punkt | 42/67 (63%) | 25/52 (48%) | 1,30 [0,93; 1,83] | 0,15 [-0,03; 0,32] |
| Populacja pacjentów bez bólu w baseline | | | | |
| Brak zmian | 9/33 (27%) | 10/27 (37%) | 0,74 [0,35; 1,55] | -0,10 [-0,33; 0,14] |
| Poprawa o ≥ 1 punkt | 24/33 (73%) | 17/27 (63%) | 1,16 [0,81; 1,65] | 0,10 [-0,14; 0,33] |

Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Mayer 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

Analizy dokonano także w 8. oraz 16. tyg. względem wartości wyjściowej i wyniki nie odbiegały w sposób istotny statystycznie od podanych wyników dla 24 tyg. (wykresy poniżej).

Wykres 14.

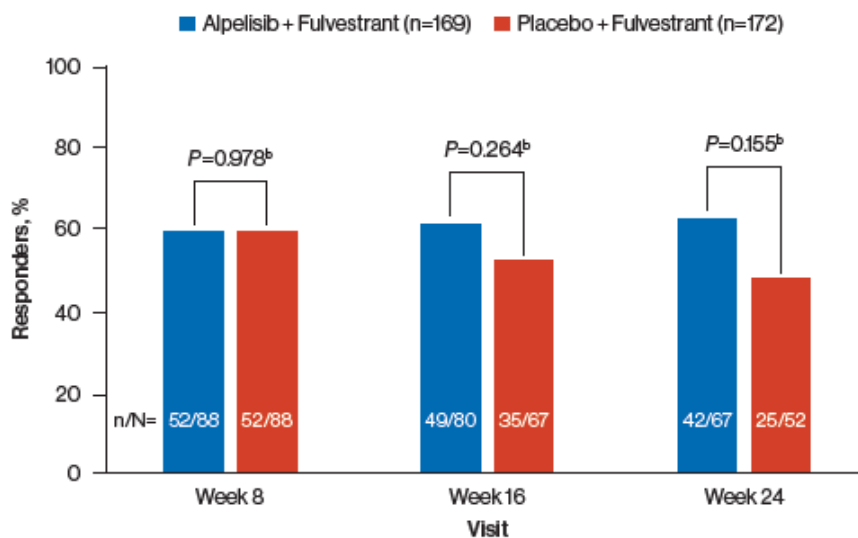
Zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza BPI-SF w zakresie najsilniejszego odczuwalnego bólu w czasie dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+



Źródło: Mayer 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

Wykres 15.

Poprawa o ≥1 punkt względem wartości wyjściowej w zakresie najsilniejszego odczuwalnego bólu (wśród pacjentów z bólem w baseline) ocenianego przy użyciu kwestionariusza BPI-SF dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+



Źródło: Mayer 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

4.1.6.3. Skala sprawności ECOG

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALP + FLV oraz FLV odnośnie do czasu do całkowitego pogorszenia stanu sprawności pacjentów w skali ECOG (pogorszenie o jeden stopień względem wartości wyjściowych; Tabela 38). Po 12 mies. od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo braku pogorszenia stanu sprawności w skali ECOG było porównywalne w obu grupach (73% vs 70%; Tabela 39).

Tabela 38.**Czas do całkowitego pogorszenia stanu sprawności w skali ECOG* dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+**

| Komponent / skala | ALP + FLV | | FLV | | ALP + FLV vs FLV | |
|------------------------|-----------|-----------------------|-----|------------------|-------------------|----|
| | N | Mediana [95% CI] | N | Mediana [95% CI] | HR [95%CI] | P |
| Stan sprawności | 44 | 26,3 mies. [26,3; NE] | 41 | NR [20,4; NE] | 1,00 [0,65; 1,53] | bd |

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

Dane pochodzą z raportu EMA. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

* Pogorszenie stanu sprawności o jeden stopień w skali ECOG względem *baseline*.**Tabela 39.****Estymowane odsetki pacjentów z brakiem całkowitego pogorszenia stanu sprawności w skali ECOG* dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+**

| Czas od randomizacji | ALP + FLV | | FLV | |
|----------------------|-----------|---------------------------------------|-----|---------------------------------------|
| | N | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] | N | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] |
| 12 mies. | bd | 73,2% [64,7; 79,9] | bd | 70,2% [60,6; 77,9] |

Dane pochodzą z raportu EMA. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

* Pogorszenie stanu sprawności o jeden stopień w skali ECOG względem *baseline*.

4.2. Wyniki badania BYLieve

4.2.1. Progresja choroby

Dla okresu obserwacji wynoszącego 11,7 mies. mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród pacjentek leczonych ALP + FLV z kohorty A badania BYLieve wyniosła 7,3 miesiąca (Tabela 40).

Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby po 6 miesiącach obserwacji wynosiło 54% (Tabela 42, Wykres 16). Analiza porównująca wyniki pacjentów z długą (≥ 380 dni, grupa „high”) lub krótką (< 380 dni, grupa „low”) ekspozycją na uprzednie leczenie inhibitorem CDK4/6 + IA wykazała brak znamienych statystycznie różnic odnośnie do mediany PFS (Tabela 41) – terapia alpelisybem jest skuteczna niezależnie od czasu trwania wcześniejszego leczenia inhibitorem CDK4/6.

Tabela 40.**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve**

| Mediana okresu obserwacji | ALP + FLV | |
|---------------------------|-----------|----------------------|
| | N | Mediana [95%CI] |
| 11,7 mies. | 121 | 7,3 mies. [5,6; 8,3] |

Tabela 41.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ w zależności od czasu trwania ekspozycji na stosowaną wcześniej terapię inhibitorem CDK4/6 + IA - badanie BYLieve

| Mediana okresu obserwacji | ALP + FLV | | | | | |
|---------------------------|--|------------------------|--|------------------|-----------------------|-------|
| | Populacja high (≥ 380 dni ekspozycji na inhibitora CDK + IA) | | Populacja low (<380 dni ekspozycji na inhibitora CDK + IA) | | Populacja high vs low | |
| | N | Mediana [95%CI] | N | Mediana [95%CI] | HR [95% CI] | p |
| 11,7 mies. | 60 | 8,0 mies. [5,39; 8,34] | 60 | 7,0 [5,36; 9,99] | 1,03 [0,64; 1,64] | 0,927 |

Dane pochodzą z publikacji Chia 2021.

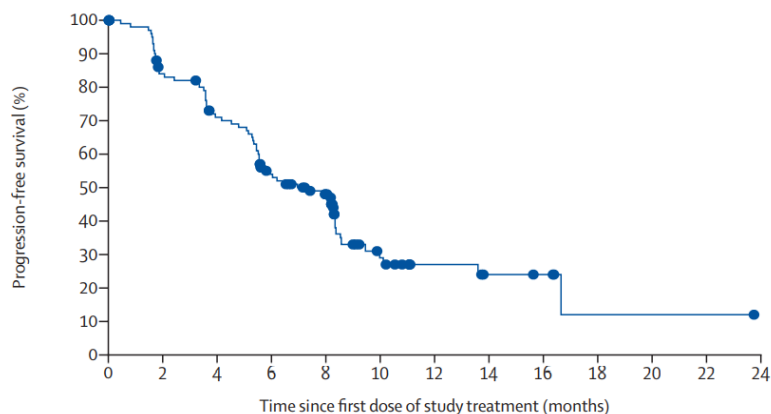
Tabela 42.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve

| Czas obserwacji | ALP + FLV | |
|-----------------|-----------|---------------------------------------|
| | N | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] |
| 6 mies. | 121 | 54% [44; 63] |

Wykres 16.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve



4.2.2. Przeżycie całkowite

W badaniu BYLieve mediana przeżycia całkowitego pacjentek leczonych ALP + FLV wyniosła 17,3 miesiąca (Tabela 43, Wykres 17). W trakcie leczenia zmarło 7 pacjentek (6%), w tym 4 zgony (3%) spowodowane były rakiem piersi (Tabela 44).

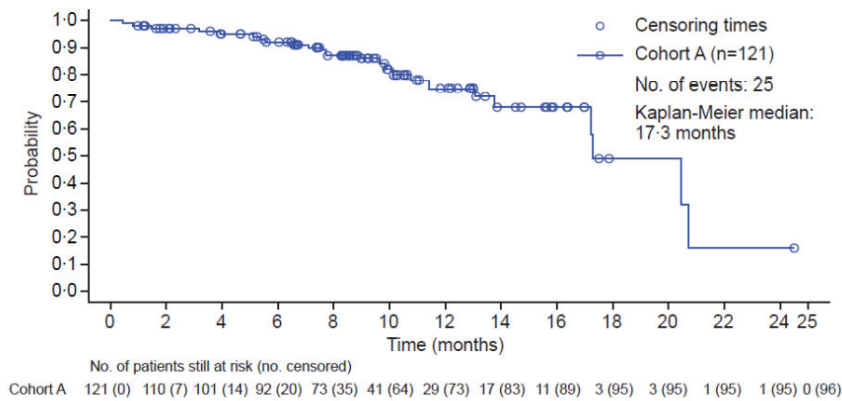
Tabela 43.

Przeżycie całkowite dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve

| Mediana okresu obserwacji | ALP + FLV | |
|---------------------------|-----------|-------------------------|
| | N | Mediana [95%CI] |
| 11,7 mies. | 121 | 17,3 mies. [17,2; 20,7] |

Wykres 17.

Przeżycie całkowite dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve

**Tabela 44.**

Zgony w trakcie leczenia dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve

| Punkt końcowy | ALP + FLV |
|------------------------------|------------|
| | n/N (%) |
| Zgon w trakcie terapii | 7/127 (6%) |
| Zgon z powodu raka piersi | 4/127 (3%) |
| Nieokreślona przyczyna zgonu | 1/127 (1%) |
| Niewydolność oddechowa | 1/127 (1%) |
| Górna okluzja żyły głównej | 1/127 (1%) |

4.2.3. Odpowiedź na leczenie

U 17% pacjentek z populacji mITT (pacjentki z potwierdzoną mutacją PIK3CA) wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie (Tabela 45). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,8 miesiąca, a mediana czasu trwania tej odpowiedzi 6,6 miesiąca (Tabela 46).

Tabela 45.

Odpowiedź na leczenie dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve

| Punkt końcowy | ALP + FLV |
|--------------------------------------|---------------------------|
| | n/N (%) |
| Populacja mITT^a | |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) | 21/121 (17%) |
| Korzyść kliniczna (CBR) ^b | 55/121 (45%) ^c |
| Całkowita odpowiedź na leczenie | 0/121 (0%) |
| Częściowa odpowiedź na leczenie | 21/121 (17%) |
| Stabilna choroba (SD) | 55/121 (45%) ^c |

| Punkt końcowy | ALP + FLV |
|---|--------------|
| | n/N (%) |
| Progresja choroby (PD) | 14/121 (12%) |
| Brak całkowitej odpowiedzi (CR) lub progresji choroby (PD) | 16/121 (13%) |
| Brak informacji o odpowiedzi | 15/121 (12%) |
| Populacja pacjentów z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania | |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) | 21/100 (21%) |
| Korzyść kliniczna (CBR) ^b | 42/100 (42%) |
| Całkowita odpowiedź na leczenie | 0/100 (0%) |
| Częściowa odpowiedź na leczenie | 21/100 (21%) |
| Stabilna choroba (SD) | 55/100 (55%) |
| Progresja choroby (PD) | 11/100 (11%) |
| Brak całkowitej odpowiedzi (CR) lub progresji choroby (PD) | 0/100 (0%) |
| Brak informacji o odpowiedzi | 42/100 (42%) |

a) Populację mITT stanowiły pacjentki z potwierdzoną mutacją PIK3CA.

b) CBR definiowano jako CR, PR lub SD trwająca co najmniej 24 tyg. lub brak CR oraz brak PD trwający co najmniej 24 tyg.

c) Na podstawie publikacji „Brak autora 2021”, stanowiącej korektę do publikacji Rugo 2021a.

Tabela 46.

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2 - PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve

| Punkt końcowy | ALP + FLV | |
|--|-----------|-------------------------------------|
| | N | Mediana [95%CI] |
| Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie | 21 | 1,84 mies. [1,74–3,48] ^a |
| Czas trwania odpowiedzi na leczenie | 21 | 6,6 mies. [4,3; NE] |

a) Mediana [IQR]

IQR – rozstęp kwartylny (ang. interquartile range); NE - nieoznaczalne (ang. not estimable)

4.2.4. Zaprzeszczenie terapii

Ogółem w kohorcie A badania BYLieve leczenia zaprzestano 74% pacjentek. Zaprzeszczenie terapii było najczęściej spowodowane progresją choroby (50%; Tabela 47).

Tabela 47.

Zaprzeszczenie terapii dla porównania ALP + FLV dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2 - PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve

| Przyczyna zaprzestania terapii | ALP + FLV |
|--------------------------------|--------------|
| | n/N (%) |
| Ogółem | 94/127 (74%) |
| Progresja choroby (PD) | 64/127 (50%) |
| Decyzja pacjenta lub opiekuna | 3/127 (2%) |
| Decyzja lekarza | 4/127 (3%) |
| Zdarzenia niepożądane (AE) | 18/127 (14%) |

| Przyczyna zaprzestania terapii | ALP + FLV | |
|--------------------------------|-------------|--|
| | n/N (%) | |
| Naruszenie protokołu badania | 1/127 (<1%) | |
| Zgon | 3/127 (2%) | |
| Przyczyna techniczna | 1/127 (<1%) | |

4.2.5. Zdarzenia niepożądane

Występowanie zdarzeń niepożądanych oceniane było u wszystkich pacjentek kohorty A badania BYLieve (w tym u 6 pacjentek bez potwierdzonej mutacji PIK3CA). U niemal wszystkich pacjentek (99%) wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, u 62% było to zdarzenie co najmniej 3. stopnia. U 16% pacjentek raportowano ciężkie zdarzenie niepożądane związane z terapią – prawie wszystkie przypadki tego typu były ≥ 3 . stopnia (Tabela 48).

Do najczęściej raportowanych AE prowadzących do przerwania terapii i zmiany dawkowania należały: hiperglikemia (29%, w tym hiperglikemia ≥ 3 . stopnia u 25%) oraz wysypka (13%, w tym wysypka ≥ 3 . stopnia u 8%, (Tabela 49). Z kolei wysypka była zdarzeniem niepożądanim, które najczęściej doprowadzało do zaprzestania terapii (4% pacjentek; Tabela 50).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych 3. stopnia należały hiperglikemia (28%) oraz wysypka (9%; Tabela 51).

W podgrupach pacjentów z różną długością ekspozycji na leczenie ALP + FLV odnotowano zbliżone częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 52).

Tabela 48.

Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz ≥ 3 . stopnia dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2 - PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve

| Punkt końcowy | ALP + FLV | |
|---|----------------------------|--------------------|
| | Ogółem n/N (%) | ≥ 3 . stopnia |
| AE | 126/127 (99%) | 85/127 (67%) |
| TRAE | 126/127 (99%) | 79/127 (62%) |
| SAE | 33/127 (26%) | 31/127 (24%) |
| SAE uznane za związane z terapią | 20/127 (16%) | 18/127 (14%) |
| SAE prowadzące do zgonu | 1/127 (<1%) | 1/127 (<1%) |
| AE prowadzące do zaprzestania leczenia | 26/127 (20%) ^a | 15/127 (12%) |
| AE prowadzące do zaprzestania leczenia (uznane za związane z leczeniem) | 23/127 (18%) | 13/127 (10%) |
| AE prowadzące do zmiany dawkowania lub przerwania leczenia | 82/127 (65%) | 68/127 (54%) |
| AE wymagające leczenia dodatkowymi lekami | 120/127 (94%) ^a | 75/127 (59%) |

a) Na podstawie publikacji „Brak autora 2021”, stanowiącej korektę do publikacji Rugo 2021a.

Tabela 49.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz ≥ 3 . stopnia prowadzące do przerwania terapii i zmiany dawkowania dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2 - PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve

| Punkt końcowy | ALP + FLV | |
|--------------------------------|----------------|--------------------|
| | Ogółem n/N (%) | ≥ 3 . stopnia |
| Hiperglikemia | 37/127 (29%) | 32/127 (25%) |
| Wysypka | 16/127 (13%) | 10/127 (8%) |
| Wysypka grudkowo-plamkowa | 12/127 (9%) | 11/127 (9%) |
| Biegunka | 10/127 (8%) | 6/127 (5%) |
| Wymioty | 5/127 (4%) | 1/127 (<1%) |
| Astenia | 4/127 (3%) | 1/127 (<1%) |
| Świąd | 4/127 (3%) | 2/127 (2%) |
| Zapalenie jamy ustnej | 4/127 (3%) | 2/127 (2%) |
| Hipokaliemia | 3/127 (2%) | 3/127 (2%) |
| Gorączka | 3/127 (2%) | 0/127 (0%) |
| Spadek masy ciała | 3/127 (2%) | 1/127 (<1%) |
| Kaszel | 3/127 (2%) | 1/127 (<1%) |
| Ból głowy | 2/127 (2%) | 0/127 (0%) |
| Wzrost poziomu stężenia lipazy | 2/127 (2%) | 1/127 (<1%) |
| Spadek liczby neutrofilii | 2/127 (2%) | 2/127 (2%) |

Tabela 50.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz ≥ 3 . stopnia prowadzące do zaprzestania terapii dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2 - PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve

| Punkt końcowy | ALP + FLV | |
|---------------------|----------------|--------------------|
| | Ogółem n/N (%) | ≥ 3 . stopnia |
| Wysypka | 5/127 (4%) | 3/127 (2%) |
| Pokrzywka | 2/127 (2%) | 2/127 (2%) |
| Zapalenie okrężnicy | 2/127 (2%) | 1/127 (<1%) |
| Hiperglikemia | 2/127 (2%) | 2/127 (2%) |
| Wymioty | 2/127 (2%) | 1/127 (<1%) |

Tabela 51.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 1–2 stopnia, 3. oraz 4. stopnia w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2 - PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve

| Punkt końcowy | ALP + FLV | | |
|---------------|--------------|--------------|------------|
| | 1–2. stopnia | 3. stopnia | 4. stopnia |
| Biegunka | 69/127 (54%) | 7/127 (6%) | 0/127 (0%) |
| Hiperglikemia | 38/127 (30%) | 35/127 (28%) | 1/127 (1%) |
| Nudności | 58/127 (46%) | 0/127 (0%) | 0/127 (0%) |

| Punkt końcowy | ALP + FLV | | |
|--|--------------|-------------|------------|
| | 1–2. stopnia | 3. stopnia | 4. stopnia |
| Zmęczenie | 36/127 (28%) | 1/127 (1%) | 0/127 (0%) |
| Zmniejszony apetyt | 35/127 (28%) | 1/127 (<1%) | 0/127 (0%) |
| Wysypka | 24/127 (19%) | 11/127 (9%) | 1/127 (1%) |
| Zapalenie jamy ustnej | 32/127 (25%) | 2/127 (2%) | 0/127 (0%) |
| Wymioty | 28/127 (22%) | 2/127 (2%) | 0/127 (0%) |
| Astenia | 24/127 (19%) | 1/127 (1%) | 0/127 (0%) |
| Ból głowy | 23/127 (18%) | 2/127 (2%) | 0/127 (0%) |
| Suchość skóry | 19/127 (15%) | 1/127 (1%) | 0/127 (0%) |
| Świąd | 18/127 (14%) | 2/127 (2%) | 0/127 (0%) |
| Duszność | 16/127 (13%) | 2/127 (2%) | 1/127 (1%) |
| Zaburzenia smaku | 18/127 (14%) | 0/127 (0%) | 0/127 (0%) |
| Wysypka grudkowo-plamkowa | 6/127 (5%) | 12/127 (9%) | 0/127 (0%) |
| Niestrawność | 18/127 (14%) | 0/127 (0%) | 0/127 (0%) |
| Ból brzucha | 15/127 (12%) | 2/127 (2%) | 0/127 (0%) |
| Gorączka | 17/127 (13%) | 0/127 (0%) | 0/127 (0%) |
| Łysienie | 16/127 (13%) | 0/127 (0%) | 0/127 (0%) |
| Zmniejszenie masy ciała | 14/127 (11%) | 2/127 (2%) | 0/127 (0%) |
| Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej | 11/127 (9%) | 4/127 (3%) | 0/127 (0%) |
| Zakażenie dróg oddechowych | 11/127 (9%) | 3/127 (2%) | 0/127 (0%) |
| Ból górnej części brzucha | 13/127 (10%) | 0/127 (0%) | 0/127 (0%) |
| Skurcze mięśni | 13/127 (10%) | 0/127 (0%) | 0/127 (0%) |
| Kaszel | 12/127 (9%) | 1/127 (<1%) | 0/127 (0%) |
| Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej | 9/127 (7%) | 4/127 (3%) | 0/127 (0%) |
| Wzrost poziomu kreatyniny we krwi | 12/127 (9%) | 1/127 (<1%) | 0/127 (0%) |

Tabela 52.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz 3/4. ALP + FLV w zależności od wcześniejszej ekspozycji na leczenie z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2 - PIK3CA+ - badanie BYLieve

| Punkt końcowy | ALP + FLV | | | |
|---------------|---|--------------|--|--------------|
| | Populacja high (≥380 dni ekspozycji na inhibitora CDK + IA) | | Populacja low (<380 dni ekspozycji na inhibitora CDK + IA) | |
| | Ogółem n/N (%) | 3/4. stopnia | Ogółem n/N (%) | 3/4. stopnia |
| AE ogółem | 62/62 (100%) | 44/62 (71%) | 61/61 (100%) | 42/61 (69%) |
| Hiperglikemia | 40/62 (65%) | 15/62 (24%) | 41/61 (67%) | 17/61 (28%) |
| Biegunka | 39/62 (63%) | 3/62 (5%) | 45/61 (74%) | 1/61 (2%) |

| Punkt końcowy | ALP + FLV | | | |
|---------------------------------------|---|--------------|--|--------------|
| | Populacja high (≥380 dni ekspozycji na inhibitora CDK + IA) | | Populacja low (<380 dni ekspozycji na inhibitora CDK + IA) | |
| | Ogółem n/N (%) | 3/4. stopnia | Ogółem n/N (%) | 3/4. stopnia |
| Nudności | 34/62 (55%) | 2/62 (3%) | 33/61 (54%) | 1/61 (2%) |
| Zmniejszony apetyt | 28/62 (45%) | 1/62 (2%) | 26/61 (43%) | 0/61 (0%) |
| Zmęczenie | 16/62 (26%) | 3/62 (5%) | 22/61 (36%) | 2/61 (3%) |
| Zapalenie jamy ustnej | 21/62 (34%) | 1/62 (2%) | 21/61 (34%) | 0/61 (0%) |
| Wysypka | 19/62 (31%) | 6/61 (10%) | 18/61 (30%) | 5/61 (8%) |
| Wysypka grudkowo- plamkowa | 9/62 (15%) | 3/62 (5%) | 12/61 (17%) | 7/61 (11%) |
| Wymioty | 13/62 (21%) | 0/62 (0%) | 18/61 (30%) | 1/61 (2%) |
| Sucha skóra | 10/62 (16%) | 0/62 (0%) | 14/61 (23%) | 0/61 (0%) |
| Astenia | 14/62 (23%) | 4/62 (6%) | 13/61 (21%) | 1/61 (2%) |
| Ból stawów | 13/62 (21%) | 1/62 (2%) | 10/61 (16%) | 0/61 (0%) |
| Ból brzucha | 13/62 (21%) | 4/62 (6%) | 10/61 (16%) | 2/61 (3%) |

Dane pochodzą z publikacji Chia 2021.

4.3. Wyniki badania Turner 2021

U pacjentów stosujących ALP + FLV wykazano znamiennej statystycznie przewagę w odniesieniu do PFS w porównaniu z pacjentami stosującymi SoC. Przewaga ta dotyczyła zarówno populacji przed dostosowaniem (7,3 mies. vs 3,6 mies.) jak i populacji po dostosowaniu zgodnie z 3 różnymi metodami PSM (Tabela 53, Wykres 18, Wykres 19, Wykres 20, Wykres 21). Istotną statystycznie przewagę ALP + FLV nad SoC wykazano również względem odsetka pacjentów z PFS w 6. miesiącu leczenia (Tabela 54).

Tabela 53.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs SoC w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po terapii inhibitorami CDK4/6 + IA - badanie Turner 2021

| Mediana okresu obserwacji | ALP + FLV | | SoC | | ALP +FLV vs SoC |
|--|-----------|----------------------|-----|----------------------|-----------------|
| | N | Mediana [95%CI] | N | Mediana [95%CI] | P* |
| Przed dostosowaniem | | | | | |
| bd | 120 | 7,3 mies. [5,6; 8,3] | 95 | 3,6 mies. [3,1; 6,1] | 0,005 |
| Po dostosowaniu metodą szans („weighting by odds”) | | | | | |
| bd | 120 | 7,3 mies. [5,3; 9,2] | 116 | 3,7 mies. [2,2; 5,3] | 0,004 |
| Po dostosowaniu metodą najbliższego sąsiada („greedy nearest neighbour matching”) | | | | | |
| bd | 76 | 8,0 mies. [5,6; 8,6] | 76 | 3,5 mies. [3,0; 5,4] | 0,004 |
| Po dokładnym dostosowaniu („exact matching”) | | | | | |
| bd | 61 | 6,5 mies. [5,3; 8,3] | 61 | 3,4 mies. [2,9; 3,9] | 0,008 |

*Wartość p raportowana przez autorów badania Turner 2021; wartości uzyskano ze stratyfikowanych testów log-rank dla metod „greedy nearest neighbour matching”

Tabela 54.

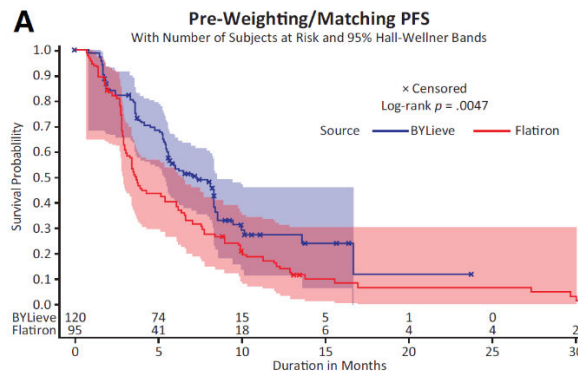
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – estymowane odsetki bez progresji – dla porównania ALP + FLV vs SoC w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po terapii inhibitorami CDK4/6 + IA - badanie Turner 2021

| Czas od randomizacji | ALP + FLV | | SoC | | ALP +FLV vs SoC |
|--|-----------|---------------------------------------|-----|---------------------------------------|-----------------|
| | N | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] | N | Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] | p* |
| Przed dostosowaniem | | | | | |
| 6 mies. | 120 | 54,6% [44,8; 63,4%] | 95 | 40,5% [30,6; 50,2] | 0,009 |
| Po dostosowaniu metodą szans („weighting by odds”) | | | | | |
| 6 mies. | 120 | 54,6% [45,4; 63,8] | 116 | 40,1% [28,8; 51,4] | 0,009 |
| Po dostosowaniu metodą najbliższego sąsiada („greedy nearest neighbour matching”) | | | | | |
| 6 mies. | 76 | 58,7% [46,0; 69,5] | 76 | 37,4% [26,6; 48,2] | 0,013 |
| Po dokładnym dostosowaniu („exact matching”) | | | | | |
| 6 mies. | 61 | 54,4% [40,3; 66,6] | 61 | 34,4% [22,9; 46,3] | 0,064 |

*Wartość p raportowana przez autorów badania Turner 2021; wartości uzyskano ze stratyfikowanych testów log-rank dla metod „greedy nearest neighbour matching”

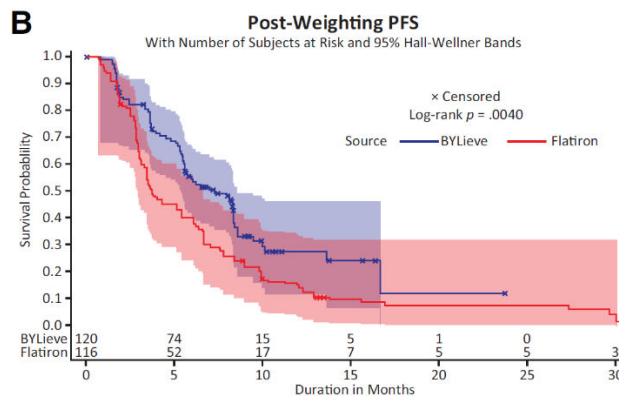
Wykres 18.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs SoC w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po terapii inhibitorami CDK4/6 + IA - badanie Turner 2021 (populacja przed dostosowaniem)



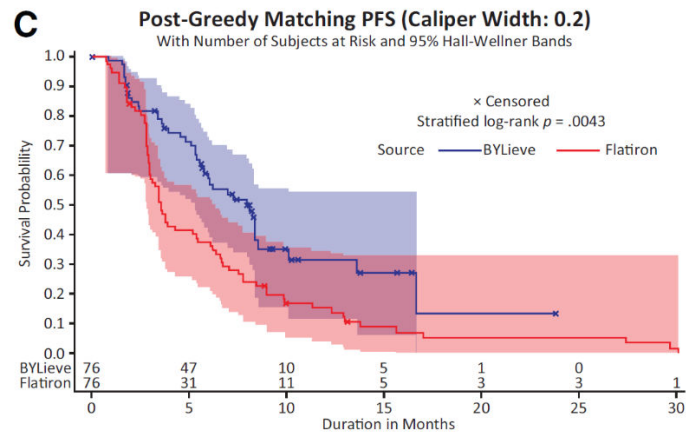
Wykres 19.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs SoC w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po terapii inhibitorami CDK4/6 + IA - badanie Turner 2021 (po dostosowaniu metodą szans („weighting by odds”))



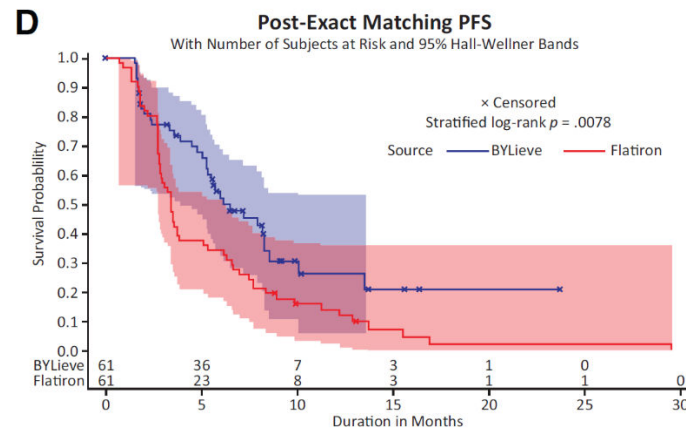
Wykres 20.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs SoC w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po terapii inhibitorami CDK4/6 + IA - badanie Turner 2021 (po dostosowaniu metodą najbliższego sąsiada („greedy nearest neighbour matching”))



Wykres 21.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs SoC w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po terapii inhibitorami CDK4/6 + IA - badanie Turner 2021 (po dokładnym dostosowaniu („exact matching”))



5. Efektywność rzeczywista terapii

Jedynym punktem końcowym ocenianym w badaniu efektywności rzeczywistej Wang 2020a była częstość występowania dermatologicznych zdarzeń niepożądanych. Wysypkę obserwowano u 33% pacjentów leczonych ALP + FLV (Tabela 55), co odpowiada wynikom uzyskanym w badaniu klinicznym SOLAR-1, w którym wysypkę w ramieniu ALP + FLV obserwowano u 40% pacjentów z mutacją PIK3CA oraz 36% pacjentów w populacji ogółem (niezależnie od obecności mutacji PIK3CA).

Spośród 8 pacjentów biorących udział w badaniu Hester 2021 u 4 chorych zaprzestano terapii ALP + FLV z powodu progresji choroby. Spośród 4 pozostałych pacjentów, którzy w momencie analizy danych nadal otrzymywali ALP + FLV (mediana okresu obserwacji około 4 mies.), u 2 pacjentów wykazano częściową remisję choroby, a u 1 pacjenta potwierdzono stabilną chorobę (Tabela 56). Jeden pacjent rozpoczął terapię na krótko przed końcową datą zbierania danych (okres leczenia wyniósł 7 dni), więc informacje na temat skuteczności terapii ALP + FLV dla tego chorego nie były jeszcze dostępne.

Najczęściej raportowanymi w badaniu Hester 2021 zdarzeniami niepożądanymi były: hiperglikemia, biegunka, wysypka i zmęczenie (Tabela 57), co odpowiada wynikom raportowanym wśród pacjentów otrzymujących ALP + FLV w ramach badania klinicznego SOLAR-1.

Tabela 55.
Dermatologiczne zdarzenia niepożądane (dAE) dla terapii ALP + FLV raportowane w badaniu Wang 2020a

| Punkt końcowy | ALP + FLV |
|---|-----------|
| | n/N (%) |
| Wysypka niezależnie od stopnia nasilenia | 3/9 (33%) |
| Wysypka 1–2. stopnia | 1/9 (11%) |
| Wysypka 3. stopnia | 2/9 (22%) |

Dane pochodzą z publikacji Wang 2020a. Mediana okresu obserwacji: bd

Tabela 56.
Odpowiedź na leczenie dla terapii ALP + FLV raportowane w badaniu Hester 2021

| Punkt końcowy | ALP + FLV |
|----------------------------|-----------|
| | n/N (%) |
| Częściowa odpowiedź | 2/7 (29%) |
| Stabilna choroba | 1/7 (14%) |
| Progresja choroby | 4/7 (57%) |

Dane pochodzą z publikacji Hester 2021. Mediana okresu obserwacji: 3,42 mies. wśród pacjentów, u których zakończono leczenie z powodu progresji choroby (4 pacjentów) oraz 3,95 mies. wśród pacjentów nadal leczonych (4 pacjentów).] Jeden pacjent rozpoczął terapię na krótko przed końcową datą zbierania danych (okres leczenia wyniósł 7 dni), więc informacje na temat skuteczności nie były jeszcze dostępne.

Tabela 57.**Zdarzenia niepożądane (AE) dla terapii ALP + FLV raportowane w badaniu Hester 2021**

| Punkt końcowy | ALP + FLV, n/N (%) | |
|--------------------------------|--------------------|-------------|
| | Ogółem | ≥3. stopnia |
| Hiperglikemia | 5/8 (63%) | 1/8 (13%) |
| Biegunka | 2/8 (25%) | 2/8 (25%) |
| Nudności | 1/8 (13%) | 1/8 (13%) |
| Zmęczenie | 2/8 (25%) | 0/8 (0%) |
| Wysypka | 2/8 (25%) | 1/8 (13%) |
| Wymioty | 1/8 (13%) | 1/8 (13%) |
| Świąd | 1/8 (13%) | 0/8 (0%) |
| Suchość skóry | 1/8 (13%) | 0/8 (0%) |
| Zmniejszenie masy ciała | 1/8 (13%) | 0/8 (0%) |

Dane pochodzą z publikacji Hester 2021. Mediana okresu obserwacji: 3,42 mies. wśród pacjentów, u których zakończono leczenie z powodu progresji choroby (4 pacjentów) oraz 3,95 mies. wśród pacjentów nadal leczonych (4 pacjentów).

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania alpelisybu oraz fulwestrantu. 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).

Alpelisyb

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania alpelisybu na stronach URPL oraz MHRA.

Na stronie EMA odnaleziono dokument podsumowujący plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. *risk management plan*) dla produktu leczniczego Piqray. Jak wynika z dokumentu, do ważnych zidentyfikowanych ryzyk związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Piqray należą hiperglikemia, ogólne zapalenie płuc (ang. *pneumonitis*), ciężkie reakcje skórne oraz martwica kości szczęki [56]. Ponadto w czerwcu 2021 roku Komitet ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) przedstawił informację o zwiększonym ryzyku występowania hiperglikemii i martwicy kości szczęki, które trzeba brać pod uwagę podczas stosowania alpelisybu [57].

Na stronie FDA odnaleziono komunikat z 2020 roku o zwiększonym ryzyku zapalenia okrężnicy podczas terapii alpelisybem [58]. Ponadto na stronie FDA zidentyfikowano informację o aktualizacji ulotki produktu leczniczego Piqray: w sekcji specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku dodano informację o zwiększonym ryzyku ciężkich reakcji skórnych (toksycznej nekrolizy naskórki oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)), jak również zwiększonym ryzyku wystąpienia zespołu hiperglikemiczno-hiperosmolalnego nieketotycznego (HHNKS, ang. *hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome*). W aktualizacji ulotki produktu leczniczego Piqray dodano także zalecenia częstszego monitorowania stężenia glukozy na czczo przez pierwsze kilka tygodni leczenia u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia hiperglikemii, takimi jak otyłość, podwyższone FPG, HbA1c w górnej granicy normy lub powyżej, jednoczesne stosowanie kortykosteroidów lub wiek ≥ 75 lat [59].

Fulwestrant

Na stronie internetowej URPL znaleziono 3 komunikaty z 2016 roku dotyczące wpływu fulwestrantu na wyniki testów estradiolu. Stosowanie fulwestrantu może być przyczyną interferencji w testach diagnostycznych, powodując uzyskiwanie zawyżonych wyników dotyczących oznaczenia estradiolu

[60–62]. Na stronie internetowej MHRA również zidentyfikowano komunikat dotyczący wpływu fulwestrantu na ocenę poziomu estradiolu (falszywie podwyższone wyniki), jednak komunikat ten został wycofany [63].

Na stronach URPL i EMA zidentyfikowano ponadto komunikat PRAC który dotyczył zmian w ChPL oraz ulotce dla pacjenta dla produktów zawierających fulwestrant. Dodano informację o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych należących do objawów reakcji anafilaktycznych [64].

Na stronie FDA zidentyfikowano informację o aktualizacji ulotki produktu leczniczego Faslodex: dodano informację o zwiększonym ryzyku uszkodzenia płodu po przyjęciu leku przez kobietę w ciąży, zwiększonym ryzyku zawyżenia wyników dotyczących oznaczenia estradiolu oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia (rwy kulszowej, nerwobólu, bólu neuropatycznego i neuropatii obwodowej). Ponadto ulotkę produktu leczniczego Faslodex poszerzono o sekcje dotyczące zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w badaniach klinicznych obejmujących stosowanie fulwestrantu w skojarzeniu z abemacyklibem, palbocyklibem lub rybocyklibem [65].

Zdarzenie niepożądane raportowane przez EMA (EudraVigilance)

W aneksie (E.1) 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:

- alpelisybu (rok 2020) zgłoszono 725 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- fulwestrantu (rok 2004) zgłoszono 6 065 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu.

Zdarzenia niepożądane raportowane przez WHO

Ponadto w aneksie (E.2) 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. Według danych WHO (od czasu rozpoczęcia zgłaszania tych zdarzeń) dla:

- alpelisybu (rok 2013) zgłoszono 3 661 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu; najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania,

- fulwestrantu (rok 1999) zgłoszono 9 186 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu; najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

7. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne (Giuliano 2019, Shields 2020 oraz Wang 2020b) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo alpelisybu w skojarzeniu z FLV w leczeniu zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- z obecną mutacją PIK3CA. Wiarygodność wszystkich odnalezionych opracowań oceniono jako krytycznie niską zgodnie z AMSTAR II (Tabela 61). Charakterystyki i główne wnioski z przeglądów przedstawiono poniżej (Tabela 58, Tabela 59, Tabela 60).

Tabela 58.
Charakterystyka odnalezionego opracowania wtórnego Giuliano 2019 [41]

| Kryterium | Opis |
|--|---|
| Cel | Porównanie schematów CTH z HTH oraz schematów HTH zawierających inh bitor CDK4/6 ze schematami HTH bez inhibitorów CDK4/6 u kobiet w stanie pomenopauzalnym z przerzutowym rakiem piersi HR+, HER2- |
| Źródła informacji medycznej (data przeszukania) | PubMed, EMBASE, Cochrane Library (styczeń 2018) |
| Rodzaj analizy | Przegląd systematyczny, metaanaliza sieciowa |
| Oceniane interwencje | Różne schematy HTH, w tym: ALP + FLV vs FLV, PALB + FLV vs FLV, RBC + FLV vs FLV, ABEM + FLV vs FLV, PALB + LTR vs LTR, RBC + LTR vs LTR, ABEM + IA vs IA |
| Liczba badań (liczba pacjentów) | 140 RCT (50 029 pacjentek), w tym także badania dotyczące schematów z CTH, bd na temat liczby badań dotyczących wyłącznie HTH |
| Główne wnioski | <p>Wszystkie schematy leczenia HTH (w tym ALP + FLV) 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 ALP + FLV nad ANS; odnośnie do ORR nie wykazano istotnej statystycznie przewagi ALP + FLV nad ANS; • PALB + LTR (pierwsze połączenie inhibitora CDK4/6 + HTH w praktyce klinicznej): odnośnie do PFS nie wykazano istotnej statystycznie przewagi ALP + FLV nad PALB + LTR; odnośnie do ORR nie wykazano istotnej statystycznie przewagi ALP + FLV nad PALB + LTR. <p>Najczęściej obserwowane AE 3–5. stopnia dla terapii ALP + FLV: biegunka, wysypka, zmęczenie oraz hiperglikemia.</p> |

ABEM – abemacyklib; ANS – anastrozol; CTH – chemioterapia; HTH – hormonoterapia; LTR – letrozol; ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*); PALB – palbocyklib; RBC – rybocyklib; RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*).

Tabela 59.
Charakterystyka odnalezionego opracowania wtórnego Shields 2020 [42]

| Kryterium | Opis |
|--|--|
| Cel | Ocena profilu toksyczności alpelisybu u pacjentów z guzami litymi, ze szczególnym uwzględnieniem wybranych działań niepożądanych |
| Źródła informacji medycznej (data przeszukania) | PubMed/MEDLINE, Elsevier's Embase, Cochrane Library's Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (sierpień 2019) |
| Rodzaj analizy | Przegląd systematyczny, metaanaliza |
| Oceniane interwencje | ALP w połączeniu z innymi lekami lub w monoterapii, w tym: ALP + FLV, ALP + LTR, ALP + T-DM1, ALP + PTX, ALP + OLP, ALP + ENC + CTX, ALP + CTX + RT, ALP |
| Liczba badań (liczba pacjentów) | 11 badań klinicznych (511 pacjentów), w tym 10 badań I fazy, 1 badanie II fazy i 1 badanie III fazy |

| Kryterium | Opis |
|----------------|--|
| Główne wnioski | Stosowanie ALP związane jest z wystąpieniem klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych, wśród których najczęściej obserwowanym zdarzeniem była hiperglikemia, a następnie kolejno biegunka, nudności, wysypka, zmniejszenie apetytu i zmęczenie. |

CTX – cetuksymab; ENC – enkorafenib; LTR – letrozol; OPL – olaparib; PTX – paklitaksel; T-DM1 – trastuzumab emtanzyna

Tabela 60.
Charakterystyka odnalezionego opracowania wtórnego Wang 2020b [43]

| Kryterium | Opis |
|---|--|
| Cel | Określenie najbardziej efektywnego i najbezpieczniejszego leku z grupy inhibitorów PI3K stosowanego u pacjentów z rakiem piersi (szczególnie z mutacją PIK3CA) |
| Źródła informacji medycznej (data przeszukania) | PubMed, Embase, Cochrane Library (czerwiec 2020) oraz listy referencyjne publikacji włączonych do przeglądu |
| Rodzaj analizy | Przegląd systematyczny, metaanaliza sieciowa |
| Oceniane interwencje | ALP + FLV vs PLC + FLV, TAS + FLV vs FLV, BUP + FLV vs PLC + FLV, BUP + TRA + PTX vs PLC + TRA + PTX, PIC + FLV vs PLC + FLV, BUP + PTX vs PLC + PTX, PIC + PTX vs PLC + PTX |
| Liczba badań (liczba pacjentów) | 9 RCT (3 872 pacjentów) |
| Główne wnioski | <p>W odniesieniu do ORR wykazano znaczące korzyści płynące ze stosowania inhibitorów PI3K w grupie pacjentów z mutacją genu PIK3CA. Największy, statystycznie istotny wzrost ORR w porównaniu do FLV obserwowano w przypadku BUP, natomiast największy wzrost 6-miesięcznego PFS obserwowano w przypadku ALP. Ponadto leki te wykazały się dobrym profilem bezpieczeństwa, z wystąpieniem jedynie kilku ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p> <p>ALP i BUP wydają się być najbardziej efektywną i najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną dla pacjentów z rakiem piersi (szczególnie z mutacją PIK3CA).</p> |

BUP – buparlisib; ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PIC – piktilisib; PTX – paklitaksel; RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); TAS – taselisib, TRA – trastuzumab

Tabela 61.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

| Domena | Giuliano 2019 | Schields 2020 | Wang 2020b |
|--|---------------|---------------|---------------|
| 1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? | TAK | TAK | TAK |
| 2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu? | NIE | NIE | TAK |
| 3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? | NIE | NIE | NIE |
| 4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury? | Częściowo TAK | NIE | Częściowo TAK |
| 5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? | TAK | TAK | TAK |
| 6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? | TAK | NIE | TAK |
| 7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia? | NIE | NIE | NIE |
| 8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? | Częściowo TAK | NIE | Częściowo TAK |

| Domena | Giuliano 2019 | Schiels 2020 | Wang 2020b |
|--|------------------|------------------|------------------|
| 9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? | TAK | NIE | TAK |
| 10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? | NIE | NIE | NIE |
| 11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników? | TAK | TAK | TAK |
| 12. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub innej kumulacji wyników? | NIE | NIE | NIE |
| 13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? | NIE | NIE | NIE |
| 14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? | TAK | TAK | TAK |
| 15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? | NIE | TAK | TAK |
| 16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? | NIE | NIE | TAK |
| DOMENY KRYTYCZNE: | 4 | 5 | 2 |
| DOMENY NIEKRYTYCZNE: | 4 | 6 | 3 |
| JAKOŚĆ PRZEGLĄDU: | Krytycznie niska | Krytycznie niska | Krytycznie niska |

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

8. Wnioski

Wśród kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi HR+ HER2- oraz obecną mutacją PIK3CA terapia ALP + FLV cechuje się wysoką skutecznością w porównaniu z FLV stosowanym w monoterapii.

W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV przyczynia się do znamienego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby. Terapia ALP + FLV w porównaniu z FLV wiązała się z istotną statystycznie, aż 52-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji. Istotna statystycznie przewaga terapii ALP + FLV w porównaniu z FLV odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby była obserwowana niezależnie od rodzaju wcześniej stosowanej terapii oraz linii leczenia. Stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV powoduje także zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. Stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV przyczynia się ponadto do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania korzyści klinicznej, definiowanej jako odpowiedź całkowita lub częściowa lub stabilna choroba przez okres co najmniej 24 tyg. lub jako brak całkowitej odpowiedzi oraz brak progresji choroby trwający co najmniej 24 tyg. Przeprowadzone analizy warstwowe dla OS i PFS wykazały, że obserwowany w całej populacji badania SOLAR-1 efekt terapeutyczny jest spójny i obecny także w podgrupie osób po niepowodzeniu CDK 4/6 dodanym do IA.

Stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV niezależnie od obecności mutacji PIK3CA wiązało się z istotnym statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, uznanych za związane z leczeniem, jak również większym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w ramieniu ALP + FLV należały objawy ze strony przewodu pokarmowego (m. in. biegunka, nudności, wymioty), hiperglikemia oraz zdarzenia związane z wysypką.

Niemniej jednak dodanie ALP do FLV w porównaniu do monoterapii FLV nie powoduje obniżenia ogólnego poziomu jakości życia pacjentów. Pomiędzy terapiami ALP + FLV oraz FLV nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do zmiany wyników ogólnej jakości życia, jak również funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego lub odczuwania bólu. Nie wykazano również różnic pomiędzy ocenianymi terapiami odnośnie do czasu do całkowitego pogorszenia stanu sprawności pacjentów w skali ECOG. Stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV wiązało się jedynie z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia związanej z funkcjonowaniem społecznym oraz występowaniem objawów ze strony układu pokarmowego (biegunki oraz utraty apetytu), co jednak związane jest ze specyficznym, typowym dla ALP profilem bezpieczeństwa.

Ponadto w ramach badania BYLIEVE przeprowadzonego wśród pacjentów po niepowodzeniu terapii zawierającej inhibitor CDK 4/6 wykazano, że ALP + FLV jest skuteczną opcją terapeutyczną umożliwiającą uzyskanie u tak przeleczonej grupy pacjentów mediany PFS na poziomie 7,3 mies. oraz przeżycia całkowitego o medianie 17,3 mies. oraz zachowaniu akceptowalnego poziomu toksyczności

terapii. Natomiast w pracy Turner 2021 wyniki badania BYLieve porównano z terapią standardową obejmującą m.in. FLV, stosowaną w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki uzyskane ww. badaniu wskazały na istotną statystycznie przewagę schematu ALP + FLV nad standardowym leczeniem stosowanym u pacjentów po wcześniejszym leczeniu inhibitorem CDK4/6 + IA odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby.

9. Ograniczenia

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

1. W badaniu SOLAR-1 brał udział tylko 1 mężczyzna, niemniej jednak biorąc pod uwagę częstość występowania raka piersi wśród mężczyzn liczba ta odzwierciedla rzeczywistą liczebność mężczyzn, którzy mogą być poddawani leczeniu ALP + FLV.
2. Istnieje potencjalne ryzyko braku zachowania zaślepienia w badaniu, z uwagi na występowanie specyficznych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ALP + FLV. Warto jednak podkreślić, że analiza wyników badania odnośnie do pierwszorzędownego punktu końcowego, czyli PFS, została przeprowadzona przez zaślepioną, niezależną komisję.
3. Brak odnalezionych badań efektywności rzeczywistej raportujących skuteczność interwencji dla większej liczby pacjentów (jedyne odnalezione badanie raportujące skuteczność obejmuje 8 pacjentów). Jest to prawdopodobnie spowodowane faktem niedawnej rejestracji analizowanego schematu przez FDA i EMA.

10. Dyskusja

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badania odnalezione 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. W celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem (ALP + FLV) z komparatorem, tj. fulwestrantem (FLV) przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL). Populację docelową analiz stanowią pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi z obecną mutacją PIK3CA, którzy stanowią około 30–40% populacji z HR+ HER2- rakiem piersi oraz dla których obecnie nie jest dostępne żadne leczenie celowane ukierunkowane na ww. mutację [3].

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono jedno badanie randomizowane SOLAR-1, w którym przed włączeniem do badania u każdego pacjenta określano status mutacji PIK3CA, a następnie na podstawie jego wyniku kierowano pacjentów do jednej z dwóch kohort (z obecną mutacją PIK3CA oraz bez obecnej mutacji PIK3CA). W obrębie każdej kohorty przeprowadzono randomizację do grupy badanej i kontrolnej. Do badania włączono kobiety w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z HR+ HER2- rakiem piersi, leczonych uprzednio nieskutecznie inhibitorem aromatazy. Średnio 55% pacjentów otrzymywało terapię w ramach badania w I linii leczenia raka piersi, a pozostali byli leczeni w ramach II linii.

W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby. Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie ALP + FLV była 3-krotnie dłuższa od mediany w grupie FLV, co wiązało się z istotną statystycznie, aż 52-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji. Stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV powodowało ponadto zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz uzyskania korzyści klinicznej. Ponad dwukrotnie więcej pacjentów odpowiedziało na zastosowaną interwencję w porównaniu z FLV w monoterapii. Co więcej, w analizie wykazano, że stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV istotnie statystycznie opóźnia czas do zastosowania chemioterapii (ponad 8 mies. dłuższa mediana dla ALP + FLV w porównaniu z FLV). Analiza post-hoc badania SOLAR-1 wykazała także, że u około 30% pacjentów stosujących ALP + FLV w porównaniu z 22% pacjentami z grupy FLV występuje długotrwała kontrola choroby (PFS \geq 18. miesięcy). Wszyscy pacjenci z długotrwałą kontrolą choroby uzyskują korzyść kliniczną z leczenia ALP + FLV (Aneks C.3).

Pomiędzy analizowanymi grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do wydłużenia czasu życia pacjentów. Warto jednak podkreślić, że w umiarkowanie rokującej chorobie, jaką jest rak piersi, odpowiednim punktem końcowym w analizie skuteczności jest przeżycie wolne od progresji choroby [66]. W badaniach klinicznych, które oceniały skuteczność terapii z użyciem inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z FLV w porównaniu z FLV w monoterapii, istotne statystycznie różnice w długości życia pacjentów wykazano po dłuższym niż w badaniu SOLAR-1 okresie obserwacji

(mediana 47,7 mies. dla abemacyklibu w skojarzeniu z FLV w badaniu MONARCH-2) lub, podobnie jak w badaniu SOLAR-1, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do wydłużenia czasu życia pacjentów (HR = 0,81 [0,64; 1,03] dla palbocyklibu w skojarzeniu z FLV w porównaniu z FLV w badaniu PALOMA-3) [67, 68]. Na brak istotnych statystycznie różnic w długości życia pacjentów mogła mieć również wpływ stosunkowo niewielka liczebność pacjentów włączonych do badania (około 350 pacjentów w badaniu SOLAR-1 w porównaniu z około 500–700 pacjentami włączanymi do badań dla inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z FLV) [67–69]. Pomimo tego faktu ww. terapie z użyciem inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z FLV są w Polsce objęte refundacją dla pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- [70].

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi ze względu na rodzaj wcześniej stosowanej terapii, tj. obecność lub brak wcześniejszego leczenia z użyciem inhibitorów CDK 4/6, rodzaj wcześniej stosowanej chemioterapii (adiuwantowa, neoadiuwantowa lub brak), oporność na hormonoterapię (pierwotna, wtórna lub wrażliwość), a także ze względu na linię leczenia systemowego (I lub II linia), co oznacza, że przewaga ALP + FLV nad FLV dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech. Ma to szczególne znaczenie z punktu widzenia praktyki klinicznej, gdyż potwierdzenie obecności mutacji PIK3CA mogłoby kierować pacjenta na ścieżkę leczenia celowanego ukierunkowanego na ww. mutację, w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Obserwowane wyniki badania SOLAR-1 dotyczące bezpieczeństwa stosowanego leczenia wskazują na istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ALP + FLV w porównaniu z FLV. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w ramieniu ALP + FLV należały objawy ze strony przewodu pokarmowego (m. in. biegunka, nudności, wymioty), hiperglikemia (w tym 3. oraz 4. stopnia) oraz zdarzenia związane z wysypką. Biorąc pod uwagę wysoką częstość występowania wśród pacjentów leczonych alpelisybem w ramach badań klinicznych, zdarzeniem niepożądanym szczególnego zainteresowania wydaje się być hiperglikemia [42], jednak warto podkreślić, że hiperglikemię 4. stopnia w badaniu SOLAR-1 obserwowano u niewielkiej liczby pacjentów (4% vs <1%).

Co istotne, zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu SOLAR-1, w tym hiperglikemia, były przewidywalne (zgłaszane również w przypadku stosowania innych inhibitorów PI3K), możliwe do złagodzenia przy jednoczesnym stosowaniu odpowiednich środków (leki przeciwcukrzycowe, leki zapobiegające wysypce), a także na ogół odwracalne [20]. Warto podkreślić także, że hiperglikemia ≥ 3 . stopnia oraz wysypka były zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi najczęściej w pierwszych 2 tygodniach terapii [20]. Bardziej szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania z pacjentami, u których obserwowano zdarzenia niepożądane, wprowadzone w trakcie trwania badania SOLAR-1, doprowadziły do zmniejszenia liczby pacjentów przerywających terapię z powodu hiperglikemii [20]. Wczesna identyfikacja potencjalnych zdarzeń niepożądanych, monitorowanie ich, zapobieganie im poprzez zastosowanie odpowiednich leków, a także szybka interwencja w postaci modyfikacji dawki

alpelisybu lub czasowego przerwania terapii pozwalają na odpowiednie zarządzanie bezpieczeństwem tego leku.

Pomiędzy terapiami ALP + FLV oraz FLV nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do zmiany wyników ogólnej jakości życia, funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego, odczuwania bólu, jak również czasu do całkowitego pogorszenia stanu sprawności pacjentów w skali ECOG. Stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV wiązało się jedynie z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia związanej z występowaniem objawów ze strony układu pokarmowego, co związane jest ze specyficznym profilem bezpieczeństwa ocenianego leku. Z kolei wysoka częstość występowania podczas terapii takich zdarzeń niepożądanych jak biegunka często skutkuje pogorszeniem funkcjonowania społecznego, co obserwowano również w badaniu SOLAR-1 [15]. Podsumowując, nawet częste zdarzenia niepożądane, jeśli nie powodują wyraźnego spadku ogólnej jakości życia i mogą być skutecznie kontrolowane, są akceptowalne, zwłaszcza jeśli stosowana interwencja przynosi korzyść kliniczną.

Biorąc pod uwagę obecne wytyczne postępowania terapeutycznego, dla większości pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, bez względu na status mutacji, leczeniem pierwszego wyboru są inhibitory CDK 4/6. Niemniej jednak w przypadku, gdy w trakcie terapii następuje progresja choroby, pacjenci obciążeni mutacją PIK3CA są obecnie narażeni na kontynuację leczenia w postaci terapii o relatywnie niskiej skuteczności w tej grupie chorych. Pacjenci z tej grupy mogą otrzymać hormonoterapię (fulwestrant) lub ewentualnie chemioterapię, ale jak wykazują wyniki badań prawdopodobieństwo odpowiedzi na chemioterapię u osób z mutacją PIK3CA jest znamienne niższe niż u pacjentów z dzikim wariantem tej mutacji [71]. Wyniki zaprezentowane w badaniu BYLieve wykazały, że ALP + FLV jest skuteczny u pacjentów z mutacją PIK3CA, u których doszło do progresji po wcześniejszym stosowaniu inhibitora CDK4/6 + IA. Potwierdzeniem skuteczności schematu ALP + FLV w tej populacji są także wyniki analizy badania Turner 2021, w którym wyniki badania BYLieve porównywano z wynikami grupy pacjentów leczonych terapiami uznanymi za standardowe w ramach rzeczywistej praktyki. Stosowanie ALP + FLV w porównaniu do standardowej terapii (m.in. FLV) wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby.

Wyniki niniejszej analizy klinicznej są spójne z danymi raportowanymi w opublikowanych przeglądach systematycznych. Terapia ALP + FLV jest terapią skuteczną, związaną z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- w porównaniu z FLV. Ponadto stosowanie ALP wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych, wśród których najczęściej obserwowanymi były: hiperglikemia, biegunka, wysypka i zmęczenie. Co więcej, w dwóch badaniach oceniających bezpieczeństwo terapii ALP + FLV w ramach efektywności rzeczywistej wyniki dotyczące bezpieczeństwa były spójne z tymi obserwowanymi w badaniu klinicznym SOLAR-1.

Stosowanie ALP + FLV w porównaniu z FLV u kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym rakiem piersi HR+ HER2- oraz mutacją PIK3CA, dla których obecnie nie jest dostępne żadne leczenie celowane ukierunkowane na ww. mutację, przyczynia się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby, a także zwiększa prawdopodobieństwo

uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz korzyści klinicznej. Terapia ALP + FLV w porównaniu z FLV wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia specyficznych zdarzeń niepożądanych, jednak zdarzenia te są możliwe do złagodzenia oraz odwracalne. Dodanie ALP do FLV w porównaniu z FLV stosowanym w monoterapii nie obniża ogólnej jakości życia pacjentów. Bilans korzyści i ryzyka związanego z terapią ALP + FLV w populacji kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2- oraz mutacją PIK3CA po progresji w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego został uznany za korzystny w opinii EMA [33]. Schemat ALP + FLV stanowi także skuteczną opcję leczenia pacjentów o wysokich niezaspokojonych potrzebach medycznych, tj. z miejscowo zaawansowanym lub rozlanym rakiem piersi HR+ HER2- oraz mutacją PIK3CA, u których wystąpiła progresja choroby po stosowaniu inhibitora CDK4/6 dodanego do IA.

11. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Tabela 62.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku dla analizy klinicznej

| Wymaganie | Rozdział |
|--|-------------------------------------|
| § 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. | Aneks A, Rozdz. 4 APD Rozdz. 4.1 |
| § 4.1 Analiza kliniczna zawiera: | |
| 1. opis problemu zdrowotnego | APD Rozdz. 2. |
| 2. opis technologii opcjonalnych | APD Rozdz. 7 |
| 3. przegląd systematyczny badań pierwotnych | Rozdz. 2, Aneks A |
| 4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu | Rozdz. 2.2, Tabela 1, Tabela 2 |
| 5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych | Rozdz. 7 |
| § 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 | Rozdz. 1.2 |
| 7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii. | Rozdz. 1.2 APD rozdz. 7 |
| § 4.3 Przegląd zawiera: | |
| 8. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi | Rozdz. 1.2 |
| 9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 | Rozdz. 3.1 |
| 10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych | Aneks A.1, A.4 |
| 11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu | Rozdz. 3.1, Rysunek 1, Rysunek 2 |
| 12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...) | Aneks B |
| 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 | Rozdz. 4, Aneks C, Rozdz. 5 |
| 14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...) | Rozdz. 6, Aneks E |
| § 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. | ND |

APD – analiza problemu decyzyjnego [3].

12. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); wersja 3.0, sierpień 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (4.3.2021).
2. Minister Zdrowia. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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/isap.nsf/download.xsp/WDU2021000074/O/D20210074.pdf> (2.3.2021).
3. [Redacted]
4. The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (4.3.2021).
5. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (4.3.2021).
6. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08> (15.7.2021).
7. NICE. (2003) Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (28.4.2021).
8. André F, Ciruelos EM, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu Y-S, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, i in. (2018) Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): Results of the phase III SOLAR-1 trial (supplement 8, abstract LBA3_PR). *Annals of Oncology* 29:viii709.
9. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu Y-S, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, i in. (2019) Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 380:1929–1940.
10. André F. (2019) Alpelisib for PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer: The authors and a colleague reply. Dostęp: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1907856> (28.2.2020).
11. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu Y-S, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, i in. (2019) Alpelisib (ALP) + Fulvestrant (FUL) for Advanced Breast Cancer (ABC): Results of the Phase III SOLAR-I Trial (HOPA 2019 Abstracts, abstract CR001). *Journal of Oncology Pharmacy Practice* Dostęp: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155218823168>.
12. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer I, Rubovszky G, Yamashita T, Kaufman B, Lu Y-S, Inoue K, Pápai Z, Takahashi M, Ghaznawi F, Mills D, i in. (2020) LBA18 Overall survival (os) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) suppl 4 (S1150-S1151). *Annals of Oncology* Dostęp: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42328-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42328-2/fulltext).
13. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, Rubovszky G, Yamashita T, Kaufman B, Lu Y-S, Inoue K, Pápai Z, Takahashi M, Ghaznawi F, Mills D, i in. (2021) Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol* 32(2):208–217.
14. André F, Rugo HS, Juric D, Rubovsky G, Yamashita T, Stemmer SM, Lu Y-S, Miller MK, Lorenzo I, Hu H, Ciruelos EM. (2021) 309P Antineoplastic (ANP) therapies (Tx) after alpelisib (ALP) or placebo (PBO) + fulvestrant (FUL) in patients (Pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-), PIK3CA-mutated (Mut) advanced breast cancer (ABC): An analysis from SOLAR-1. *Annals of Oncology* 32:S498–S499.
15. Ciruelos EM, Rugo HS, Mayer IA, Levy C, Forget F, Delgado Mingorance JI, Safra T, Masuda N, Park YH, Juric D, Conte P, Campone M, Loibl S, Iwata H, Zhou X, i in. (2021) Patient-Reported Outcomes in Patients With PIK3CA-Mutated Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer From SOLAR-1. *J Clin Oncol* 39(18):2005–2015.
16. Ciruelos EM, Loibl S, Mayer IA, Campone M, Rugo HS, Arnedos M, Iwata H, Conte PF, André F, Reising A, Ma C, Miller M, Babbar N, Juric D. (2021) Abstract PD2-06: Clinical outcomes of alpelisib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer with PIK3CA alterations detected in plasma ctDNA by next-generation sequencing: Biomarker analysis from the SOLAR-1 study. *Cancer Res* 81(4 Supplement):PD2-PD2-06.

17. Mayer IA, Rugo HS, Loibl S, Safra T, Park YH, Krivorotko P, Iwata H, Andre F, Conte PF, Ciruelos E, Juric D, Park J, Wilke C, Mills D, Lteif A, i in. (2019) Patient-reported outcomes (PROs) in patients (pts) with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) from SOLAR-1 (supplement 15, abstract 1039). *JCO* 37(15):1039–1039.
18. Mayer IA, Loibl S, Safra T, Park YH, Krivorotko P, Iwata H, André F, Conte P, Ciruelos EM, Juric D, Park J, Wilke C, Mills D, Lteif A, Campone M, i in. (2019) Patient-reported Outcomes (PROs) in patients (PTS) with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) from SOLAR-1 (supplement 1, abstract eP630, p.242). *Support Care Cancer* Dostęp: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00520-019-04813-1.pdf>.
19. Rugo HS, André F, Yamashita T, Cerda H, Toledano I, Stemmer SM, Cruz Jurado J, Juric D, Mayer IA, Ciruelos EM, Iwata H, Conte P, Campone M, Wilke C, Mills D, i in. (2019) Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2- advanced breast cancer (ABC): Management and time course of key adverse events of special interest (AESIs) in SOLAR-1 (supplement 5, abstract 324P, p.v112). *Annals of Oncology* Dostęp: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)58546-5/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)58546-5/pdf).
20. Rugo HS, André F, Yamashita T, Cerda H, Toledano I, Stemmer SM, Jurado JC, Juric D, Mayer I, Ciruelos EM, Iwata H, Conte P, Campone M, Wilke C, Mills D, i in. (2020) Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 31(8):1001–1010.
21. Santos G, Donahue S. (2019) Adverse Event Management Strategies and Interventions for Treatment of Patients with HR+, HER2- Advanced Breast Cancer with Alpelisib plus Fulvestrant. *Journal of Oncology* Vol 10, No 11 Dostęp: <http://www.jons-online.com/issues/2019/november-2019-vol-10-no-11/2668-adverse-event-management-strategies-and-interventions-for-treatment-of-patients-with-hr-her2-advanced-breast-cancer-with-alpelisib-plus-fulvestrant> (4.3.2021).
22. Campone M, Rugo HS, Rubovszky G, André F, Loibl S, Iwata H, Conte PF, Mayer I, Juric D, Yamashita T, Lorenzo I, Ridolfi A, Ciruelos EM. (2019) Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Subgroup analysis by presence of visceral metastasis (VM) in the SOLAR-1 trial (supplement 5, abstract 342P, p. v122). *Annals of Oncology* 30:v122–v123.
23. Juric D, Loibl S, Andre F, Mingorance JID, Forget F, Levy C, Masuda N, Campone M, Conte PF, Iwata H, Mayer IA, Rugo HS, Wilke C, Ridolfi A, Lteif A, i in. (2019) Alpelisib (ALP) with fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Primary or secondary resistance to prior endocrine therapy (ET) in the SOLAR-1 trial. *Journal of Clinical Oncology* 37(15):Abstract 1038.
24. Juric D, Joshi L, Rugo H. (2019) Management of common adverse events (AEs) occurring in the phase 3 SOLAR-1 trial of alpelisib plus fulvestrant for hormone receptor-positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative (HER2-) Advanced Breast Cancer (ABC) (HOPE 2019 Abstracts, abstract CR013). *Journal of Oncology Pharmacy Practice* Dostęp: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155218823168>.
25. D. Juric, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu Y-S, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, i in. (2019) Abstract GS3-08: Alpelisib + fulvestrant for advanced breast cancer: Subgroup analyses from the phase III SOLAR-1 trial (San Antonio Breast Cancer, Texas, supplement 4, abstract GS3-08). *Cancer Res* 79(4):GS3-08-GS3-08.
26. Juric D, Loibl S, Mingorance JID. (2021) Alpelisib (ALP) with fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Primary or secondary resistance to prior endocrine therapy (ET) in the SOLAR-1 trial. Dostęp: <https://meetinglibrary.asco.org/record/176114/abstract>.
27. Juric D, Andre F, Panwar U, Janku F, Lu Y-S. (2021) Long-term (LT) disease control in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), PIK3CA-altered advanced breast cancer (ABC) treated with alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL). Dostęp: <https://meetinglibrary.asco.org/record/198300/abstract> (20.5.2021).
28. Aubel D, Loibl S, Kaufman B, Lu Y-S, Juric D, Mayer I, Ciruelos E, Campone M, Conte P, Iwata H, Rugo H, Ghaznawi F, Gillis K, Mills D, Andre F. (2019) A PLAIN-LANGUAGE SUMMARY OF THE SOLAR-1 TRIAL: STUDYING ALPELISIB WITH FULVESTRANT IN PATIENTS WITH HR+, HER2- ADVANCED BREAST CANCER WHO HAD PREVIOUSLY RECEIVED AN AROMATASE INHIBITOR (abstract P071). *The Breast* 48(2):S48.
29. clinicaltrials.gov. (2020) Study Assessing the Efficacy and Safety of Alpelisib Plus Fulvestrant in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Which Progressed on or After Aromatase Inhibitor Treatment (SOLAR-1, NCT02437318). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437318> (28.2.2020).
30. EudraCT. (2015) SOLAR-1: A phase III randomized double-blind, placebo controlled study of alpelisib in combination with fulvestrant for men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment (2015-000340-42). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000340-42/GB>.
31. WHO. (2020) SOLAR-1: A phase III randomized double-blind, placebo controlled study of alpelisib in combination with fulvestrant for men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-

- negative advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment (PER-044-15). Dostęp: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-044-15>.
32. CTRI. (2019) A phase III randomized double-blind, placebo controlled study of alpelisib in combination with fulvestrant for men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment (CTRI/2016/06/007016). Dostęp: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pdf_generate.php?trialid=12531&EncHid=&modid=&compid=%27,%2712531det%27.
 33. EMA. (2020) Assessment report. Piqray. International non-proprietary name: alpelisib. Procedure No. EMEA/H/C/004804/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 34. FDA Center for drug evaluation and research. (2018) Alpelisib. Multi-discipline review. Application number: 212526Orig1s000. FDA Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212526Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
 35. FDA. (2019) Alpelisib. FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212526s000lbl.pdf (12.2.2020).
 36. Novartis Clinical Trials Results Website. (2018) A phase III randomized double-blind, placebo controlled study of alpelisib in combination with fulvestrant for men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment. Dostęp: <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=17426>.
 37. Barrios M.S DM, Wang DG, Blinder VS, Bromberg J, Drullinsky P, Funt SA, Jhaveri KL, Lake D, Lyons T, Modi S, Razavi P, Sidel M, Traina TA, Vahdat LT, Lacouture ME. (2020) Prevalence and characterization of dermatologic adverse events related to alpelisib (BYL719) in breast cancer patients. *JCO* 38(15_suppl):1063–1063.
 38. Wang DG, Barrios DM, Blinder VS, Bromberg JF, Drullinsky PR, Funt SA, Jhaveri KL, Lake DE, Lyons T, Modi S, Razavi P, Sidel M, Traina TA, Vahdat LT, Lacouture ME. (2020) Dermatologic adverse events related to the PI3K α inhibitor alpelisib (BYL719) in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 183(1):227–237.
 39. Hester A, Henze F, Travi C, Harbeck N, Wuerstlein R. (2021) First Experiences with Alpelisib in Clinical Routine: Case Reports from a German Breast Center. *BRC* 16(2):129–134.
 40. clinicaltrials.gov. (2020) Managed Access Program to Provide Alpelisib for Patients With HR+ Advanced or Metastatic Breast Cancer. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03706573> (29.4.2021).
 41. 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.
 42. Shields M, Mo Q, Armitage M, Sharpe SC, Costa RLB. (2020) A systematic review and meta-analysis of selected toxicity endpoints of alpelisib. *Oncotarget* 11(42):3793–3799.
 43. Wang S, Liu M, Lian S, Liu N, Zhang G, Zhao Q, Zhang Y, Jian L. (2020) Which Is the Most Appropriate PI3K Inhibitor for Breast Cancer Patients with or without PIK3CA Status Mutant? A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Volume 2020, Article ID 7451576. *BioMed Research International* 2020:1–12.
 44. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego M, Neven P, Park YH, Prat A, Bachelot T, Juric D, Turner N, Sophos N, Zarate JP, Arce C, Shen Y-M, i in. (2021) Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *The Lancet Oncology* 22(4):489–498.
 45. NA. (2021) Correction to Lancet Oncol 2021; 22: 489–98 (The Lancet Oncology (2021) 22(4) (489–498), (S1470204521000346), (10.1016/S1470-2045(21)00034-6)). *The Lancet Oncology* 22:e184.
 46. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz Borrego M, Neven P, Park YH, Prat A, Bachelot T, Juric D, Turner NC, Sophos N, Zarate JP, Arce C, Shen Y-M, i in. (2020) Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *JCO* 38(15_suppl):1006–1006.
 47. Rugo HS, Ruiz Borrego M, Chia SKL, Juric D, Turner NC, Drullinsky P, Lerebours F, Bianchi GV, Nienstedt CC, Ridolfi A, Thuerigen A, Ciruelos E. (2019) Alpelisib (ALP) + endocrine therapy (ET) in patients (pts) with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): First interim BYLieve study results. *JCO* 37(15_suppl):1040–1040.
 48. Rugo HS, Bianchi GV, Chia SKL, Turner NC, Juric D, Jacot W, Ruiz Borrego M, Chap LI, Brown-Glaberman UA, Nienstedt CC, Sophos N, Ridolfi A, Lin C, Ciruelos E. (2018) BYLieve: A phase II study of alpelisib (ALP) with fulvestrant (FUL) or letrozole (LET) for treatment of PIK3CA mutant, hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) progressing on/after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) therapy. *JCO* 36(15_suppl):TPS1107–TPS1107.
 49. Rugo H, Turner N, Chia. (2018) BYLieve: A phase 2 study of alpelisib with fulvestrant or letrozole for treatment of PIK3CA mutant, hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative

- (HER2-) advanced breast cancer (aBC) progressing on/after cyclin-dependent. *Cancer Research* 78(4):Abstract OT3-05-02.
50. Chia SKL, Ruiz-Borrego M, Drullinsky P, Juric D, Bachelot T, Rugo HS, Ciruelos EM, Lerebours F, Prat A, Akdere M, Arce C, Gu E, Turner NC. (2021) Impact of duration of prior cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) therapy on alpelisib (ALP) benefit in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-), PIK3CA-mutated advanced breast cancer (ABC) from BYLieve. *JCO* 39(15_suppl):1060-1060.
 51. Ciruelos E, Lerebours F, Ruiz Borrego M, Bachelot T. (2019) Alpelisib (ALP) 1 endocrine therapy (ET) by last prior therapy in patients (pts) with PIK3CA-mutated hormone-receptor positive (HR1) human epidermal growth factor receptor-2-Negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Additional study cohort in BYLieve. *Annals of Oncology* 30:v141.
 52. clinicaltrials.gov. (2021) Study Assessing the Efficacy and Safety of Alpelisib Plus Fulvestrant or Letrozole, Based on Prior Endocrine Therapy, in Patients With PIK3CA Mutation With Advanced Breast Cancer Who Have Progressed on or After Prior Treatments (BYLieve). NCT03056755. Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03056755> (7.7.2021).
 53. BYLieve: A phase II, multicenter, open-label, three-cohort, noncomparative study to assess the efficacy and safety of alpelisib plus fulvestrant or letrozole in patients with PIK3CA mutant, hormone receptor (HR) positive, HER2-negative advanced breast cancer (aBC), who have progressed on or after prior treatments 2016-004586-67. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004586-67> (9.7.2021).
 54. Turner S, Chia S, Kanakamedala H, Hsu W-C, Park J, Chandiwana D, Ridolfi A, Yu C-L, Zarate JP, Rugo HS. (2021) Effectiveness of Alpelisib + Fulvestrant Compared with Real-World Standard Treatment Among Patients with HR+, HER2-, PIK3CA-Mutated Breast Cancer. *The Oncologist* 26(7):e1133-e1142.
 55. Turner S, Chia SKL, Kanakamedala H, Hsu W-C, Park J, Chandiwana D, Ridolfi A, Yu C-L, Zarate JP, Rugo HS. (2020) 309P Real-world effectiveness of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) compared with standard treatment among patients (Pts) with hormone-receptor positive (HR+) human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2-) PIK3CA-mutated (Mut) advanced breast cancer (ABC). *Annals of Oncology* 31:S366.
 56. EMA. (2021) Summary of the risk management plan for Piqray. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/piqray-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (20.5.2021).
 57. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting on 07-10 June 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-7-10-june-2021_en.pdf (15.7.2021).
 58. FDA. (2020) October - December 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (13.4.2021).
 59. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) - Piqray (alpelisib). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2324> (21.9.2021).
 60. URPL. (2016) Notatka bezpieczeństwa firmy Abbott Ireland Diagnostics Division dotycząca fałszywie zawyżonych wyników testu ARCHITECT Estradiol (nr kat. 7K72) w próbkach od pacjentek otrzymujących fulwestrant (Faslodex). Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/notatka-bezpiecze%C5%84stwa-firmy-abbott-ireland-diagnostics-division-dotycz%C4%85ca-fa%C5%82szywie-zawy%C5%BConych> (7.4.2021).
 61. URPL. (2016) Notatka bezpieczeństwa firmy bioMérieux dotycząca wpływu fulwestrantu na wyniki testu VIDAS Estradiol II (nr kat. 30431). Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/notatka-bezpiecze%C5%84stwa-firmy-biom%C3%A9rieux-dotycz%C4%85ca-wp%C5%82ywu-fulwestrantu-na-wyniki-testu-vidas> (8.4.2021).
 62. URPL. (2016) Notatka bezpieczeństwa firmy Tosoh Europe NV dotycząca reaktywności krzyżowej Fulwestrantu w testach Tosoh Estradiol wykonywanych przy użyciu odczynników ST AIA-PACK iE2 oraz ST AIA-PACK hsE2. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/notatka-bezpiecze%C5%84stwa-firmy-tosoh-europe-nv-dotycz%C4%85ca-reaktywno%C5%9Bci-krzy%C5%BCowej-fulwestrantu-w-testach> (12.4.2021).
 63. MHRA. Estradiol immunoassays – interference from the drug fulvestrant (Faslodex®) may cause falsely elevated estradiol results. Dostęp: <https://mhra.gov.filecamp.com/s/ywDEZLgX0nEPtNCx/fo/3gd4DFg85VgXQoG9/fi/7H4Jimq9b51iTZys> (8.4.2021).
 64. EMA. Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 3-6 lipca 2017 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-july-2017-prac_pl.pdf (8.4.2021).
 65. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) - Faslodex (fulvestrant). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=84> (13.4.2021).

66. MacEwan JP, Doctor J, Mulligan K, May SG, Batt K, Zacker C, Lakdawalla D, Goldman D. (2019) The Value of Progression-Free Survival in Metastatic Breast Cancer: Results From a Survey of Patients and Providers. Published online 2019 Jun 21. doi: 10.1177/2381468319855386. *MDM Policy Pract* 4(1):2381468319855386.
67. Sledge GW. (2020) The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2. *JAMA Oncology* 6(1):116–124.
68. 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.
69. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, Laurentiis MD, Im S-A, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, Cruz-Merino LD Ia, Beck JT, Pivot X, i in. (2020) Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 382(6):514–524.
70. MZ. (2021) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/fe1ca9c-28ff-4009-9764-7006523fad00> (22.10.2021).
71. Loibl S, Treue D, Budczies J, Weber K, Stenzinger A, Schmitt WD, Weichert W, Jank P, Furlanetto J, Klauschen F, Karn T, Pfarr N, Minckwitz G von, Möbs M, Jackisch C, i in. (2019) Mutational Diversity and Therapy Response in Breast Cancer: A Sequencing Analysis in the Neoadjuvant GeparSepto Trial. *Clin Cancer Res* 25(13):3986–3995.
72. EMA. EudraVigilance [ADRREPORTS]. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html>.
73. WHO. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/>.

13. Spis tabel, wykresów i rysunków

Tabele

| | | |
|------------|--|----|
| Tabela 1. | Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej..... | 13 |
| Tabela 2. | Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie uzupełniające | 14 |
| Tabela 3. | Publikacje dla ALP + FLV włączone do analizy klinicznej | 19 |
| Tabela 4. | Publikacje dla ALP + FLV w populacji pacjentów po terapii inhibitorem CDK4/6 + IA włączone do analizy klinicznej..... | 22 |
| Tabela 5. | Charakterystyka pacjentów włączonych do badania SOLAR-1 leczonych ALP + FLV lub FLV | 25 |
| Tabela 6. | Definicje statusu HTH przyjęte w badaniu SOLAR-1..... | 25 |
| Tabela 7. | Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) wg Cochrane | 26 |
| Tabela 8. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 31 |
| Tabela 9. | Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 32 |
| Tabela 10. | Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2)* dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (analiza eksploracyjna) | 32 |
| Tabela 11. | Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 34 |
| Tabela 12. | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 36 |
| Tabela 13. | Liczba zgonów dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 36 |
| Tabela 14. | Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 37 |
| Tabela 15. | Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 38 |
| Tabela 16. | Estymowane odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 39 |
| Tabela 17. | Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 39 |
| Tabela 18. | Zaprzestanie terapii dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 40 |
| Tabela 19. | Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 41 |
| Tabela 20. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz 3. stopnia raportowane u ≥15% pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 42 |
| Tabela 21. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ≥3. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u ≥15% pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 44 |
| Tabela 22. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 4. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u ≥15% pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 44 |
| Tabela 23. | Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza pośrednia) | 44 |
| Tabela 24. | Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza finalna)..... | 45 |
| Tabela 25. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz 3. stopnia raportowane u ≥15% pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza pośrednia) | 46 |

| | | |
|------------|---|----|
| Tabela 26. | Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u >0,5% pacjentów* z grupy ALP + FLV dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza pośrednia)..... | 47 |
| Tabela 27. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz 3. stopnia raportowane u ≥20% pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza finalna)..... | 49 |
| Tabela 28. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 4. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u ≥15% pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza finalna)..... | 50 |
| Tabela 29. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 4. stopnia spośród AE ogółem raportowanych u ≥20% pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza finalna)..... | 50 |
| Tabela 30. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) specjalnego zainteresowania dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza finalna)..... | 50 |
| Tabela 31. | Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 51 |
| Tabela 32. | Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 52 |
| Tabela 33. | Estymowana zmiana wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla pacjentów z ramienia ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 52 |
| Tabela 34. | Czas do całkowitego pogorszenia o co najmniej 10% względem wartości początkowej* (kwestionariusz EORTC QLQ-C30) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 53 |
| Tabela 35. | Różnica średnich zmian wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w zakresie funkcjonowania (skala oceny czynnościowej) oraz objawów (skala oceny objawowej) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 54 |
| Tabela 36. | Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza BPI-SF względem wartości początkowej dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 56 |
| Tabela 37. | Zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza BPI-SF w zakresie najsilniejszego odczuwalnego bólu w 24. tygodniu względem wartości wyjściowej dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 57 |
| Tabela 38. | Czas do całkowitego pogorszenia stanu sprawności w skali ECOG* dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 59 |
| Tabela 39. | Estymowane odsetki pacjentów z brakiem całkowitego pogorszenia stanu sprawności w skali ECOG* dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 59 |
| Tabela 40. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po poprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve | 59 |
| Tabela 41. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ w zależności od czasu trwania ekspozycji na stosowaną wcześniej terapię inhibitorem CDK4/6 + IA - badanie BYLieve..... | 60 |
| Tabela 42. | Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po poprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve..... | 60 |
| Tabela 43. | Przeżycie całkowite dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po poprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve..... | 60 |
| Tabela 44. | Zgony w trakcie leczenia dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po poprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve..... | 61 |

| | | |
|------------|---|-----|
| Tabela 45. | Odpowiedź na leczenie dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve..... | 61 |
| Tabela 46. | Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2 - PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve..... | 62 |
| Tabela 47. | Zaprzestanie terapii dla porównania ALP + FLV dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2 - PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve..... | 62 |
| Tabela 48. | Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz ≥ 3 . stopnia dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2 - PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve..... | 63 |
| Tabela 49. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz ≥ 3 . stopnia prowadzące do przerwania terapii i zmiany dawkowania dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2 - PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve..... | 64 |
| Tabela 50. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz ≥ 3 . stopnia prowadzące do zaprzestania terapii dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2 - PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve..... | 64 |
| Tabela 51. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) 1–2 stopnia, 3. oraz 4. stopnia w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2 - PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve..... | 64 |
| Tabela 52. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) ogółem oraz 3/4. ALP + FLV w zależności od wcześniejszej ekspozycji na leczenie z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2 - PIK3CA+ - badanie BYLieve..... | 65 |
| Tabela 53. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs SoC w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po terapii inhibitorami CDK4/6 + IA - badanie Turner 2021..... | 66 |
| Tabela 54. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – estymowane odsetki bez progresji – dla porównania ALP + FLV vs SoC w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po terapii inhibitorami CDK4/6 + IA - badanie Turner 2021..... | 67 |
| Tabela 55. | Dermatologiczne zdarzenia niepożądane (dAE) dla terapii ALP + FLV raportowane w badaniu Wang 2020a..... | 69 |
| Tabela 56. | Odpowiedź na leczenie dla terapii ALP + FLV raportowane w badaniu Hester 2021..... | 69 |
| Tabela 57. | Zdarzenia niepożądane (AE) dla terapii ALP + FLV raportowane w badaniu Hester 2021..... | 70 |
| Tabela 58. | Charakterystyka odnalezionego opracowania wtórnego Giuliano 2019 [41]..... | 74 |
| Tabela 59. | Charakterystyka odnalezionego opracowania wtórnego Shields 2020 [42]..... | 74 |
| Tabela 60. | Charakterystyka odnalezionego opracowania wtórnego Wang 2020b [43]..... | 75 |
| Tabela 61. | Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne..... | 75 |
| Tabela 62. | Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku dla analizy klinicznej..... | 84 |
| Tabela 63. | Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)..... | 96 |
| Tabela 64. | Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE..... | 96 |
| Tabela 65. | Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane*..... | 97 |
| Tabela 66. | Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków..... | 98 |
| Tabela 67. | Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia..... | 99 |
| Tabela 68. | Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) - przeszukanie dla populacji po inhibitorze CDK4/6 + IA..... | 109 |
| Tabela 69. | Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE - przeszukanie dla populacji po inhibitorze CDK4/6 + IA..... | 110 |
| Tabela 70. | Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla populacji po inhibitorze CDK4/6 + IA..... | 110 |
| Tabela 71. | Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej dla populacji po terapii inhibitorami CDK4/6 + IA wraz z przyczynami wykluczenia..... | 111 |
| Tabela 72. | Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków..... | 112 |
| Tabela 73. | Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE..... | 123 |

| | | |
|------------|---|-----|
| Tabela 74. | Ocena wiarygodności badania BYLieve w skali NICE | 126 |
| Tabela 75. | Leki stosowane przez pacjentów z bazy CGDB w ramach SoC – badanie Turner 2021. | 128 |
| Tabela 76. | Ocena wiarygodności badania pretest/postest przedstawiających wyniki pacjentów z bazy CGDB (stanowiącego część badania Turner 2021 w skali NICE | 129 |
| Tabela 77. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2)* w ocenie badacza dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (aktualizacja z raportu EMA) | 131 |
| Tabela 78. | Charakterystyka pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby z ramienia ALP + FLV biorących udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 132 |
| Tabela 79. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby biorących udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 133 |
| Tabela 80. | Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby biorących udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 133 |
| Tabela 81. | Odpowiedź na leczenie u pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby biorących udział w badaniu dla ramienia ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 134 |
| Tabela 82. | Zdarzenia niepożądane (AE) specjalnego zainteresowania u pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby z ramienia ALP + FLV biorących udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 134 |
| Tabela 83. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) występujące u $\geq 20\%$ pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby oraz w populacji ogółem ramienia ALP + FLV biorących udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 135 |
| Tabela 84. | Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 135 |
| Tabela 85. | Ekspozycja na leczenie dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 136 |
| Tabela 86. | Intensywność dawkowania leków dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 136 |
| Tabela 87. | Tymczasowe przerwanie terapii oraz redukcja dawek leków dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 136 |
| Tabela 88. | Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA- | 137 |
| Tabela 89. | Ekspozycja na leczenie dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA- | 137 |
| Tabela 90. | Intensywność dawkowania leków dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA- | 137 |
| Tabela 91. | Zaprzestanie terapii dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (analiza pośrednia) | 137 |
| Tabela 92. | Zaprzestanie terapii dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA- | 138 |
| Tabela 93. | Terapie stosowane w kolejnej linii leczenia dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 138 |
| Tabela 94. | Czas do chemioterapii (TTC)* dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (analiza post-hoc) | 139 |
| Tabela 95. | Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, aktualizacja z raportu EMA) | 139 |
| Tabela 96. | Szczegółowe zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) ogółem oraz 3–4. stopnia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza pośrednia) | 142 |
| Tabela 97. | Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE | 145 |
| Tabela 98. | Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na październik 2021 roku) [71] | 146 |
| Tabela 99. | Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2021 roku) [72] | 146 |

Wykresy

| | | |
|------------|---|----|
| Wykres 1. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepionej niezależnej komisji* dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 32 |
| Wykres 2. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 33 |
| Wykres 3. | Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2)* dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (analiza eksploracyjna) | 33 |
| Wykres 4. | Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 35 |
| Wykres 5. | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (analiza finalna)..... | 36 |
| Wykres 6. | Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 38 |
| Wykres 7. | Zmiana wyników ogólnej jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 52 |
| Wykres 8. | Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej* (kwestionariusz EORTC QLQ-C30) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 53 |
| Wykres 9. | Czas do całkowitego pogorszenia funkcjonowania o co najmniej 10% względem wartości początkowej* (kwestionariusz EORTC QLQ-C30) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 53 |
| Wykres 10. | Zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w zakresie funkcjonowania (skala oceny czynnościowej) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 55 |
| Wykres 11. | Zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w zakresie objawów (skala oceny objawowej) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 55 |
| Wykres 12. | Zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza BPI-SF względem wartości początkowej w zakresie najsilniejszego odczuwalnego bólu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 56 |
| Wykres 13. | Zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza BPI-SF względem wartości początkowej w zakresie wskaźnika ciężkości bólu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 57 |
| Wykres 14. | Zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza BPI-SF w zakresie najsilniejszego odczuwalnego bólu w czasie dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 58 |
| Wykres 15. | Poprawa o ≥ 1 punkt względem wartości wyjściowej w zakresie najsilniejszego odczuwalnego bólu (wśród pacjentów z bólem w <i>baseline</i>) ocenianego przy użyciu kwestionariusza BPI-SF dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 58 |
| Wykres 16. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve | 60 |
| Wykres 17. | Przeżycie całkowite dla ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po uprzednim leczeniu z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 + IA - badanie BYLieve..... | 61 |
| Wykres 18. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs SoC w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po terapii inhibitorami CDK4/6 + IA - badanie Turner 2021 (populacja przed dostosowaniem)..... | 67 |
| Wykres 19. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs SoC w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po terapii inhibitorami CDK4/6 + IA - badanie Turner 2021 (po dostosowaniu metodą szans („ <i>weighting by odds</i> ”)) | 67 |
| Wykres 20. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs SoC w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ z rakiem piersi HR+ HER2- | |

| | | |
|------------|--|-----|
| | PIK3CA+ po terapii inhibitorami CDK4/6 + IA - badanie Turner 2021 (po dostosowaniu metodą najbliższego sąsiada („ <i>greedy nearest neighbour matching</i> ”))..... | 68 |
| Wykres 21. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) od progresji choroby (PFS) dla porównania ALP + FLV vs SoC w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ po terapii inhibitorami CDK4/6 + IA - badanie Turner 2021 (po dokładnym dostosowaniu)..... | 68 |
| Wykres 22. | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (analiza pośrednia) | 131 |
| Wykres 23. | Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby z ramienia ALP + FLV biorących udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ | 133 |
| Wykres 24. | Czas do chemioterapii (TTC)* dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (analiza post-hoc)..... | 139 |

Rysunki

| | | |
|------------|--|----|
| Rysunek 1. | Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla ALP + FLV)..... | 21 |
| Rysunek 2. | Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (przeszukanie dla ALP + FLV po terapii inhibitorem CDK4/6 + IA)..... | 23 |
| Rysunek 3. | Populacje pacjentów włączanych do badania SOLAR-1 z uwzględnieniem wcześniejszego leczenia..... | 24 |

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 63.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik | Aktualizacja 1. | Aktualizacja 2. | Aktualizacja 3. |
|--|--|-------|-----------------|-----------------|-----------------|
| #1 | alpelisib | 192 | 215 | 219 | 260 |
| #2 | „alpelisib” [Supplementary Concept] | 100 | 109 | 111 | 136 |
| #3 | piqray | 192 | 215 | 219 | 260 |
| #4 | BYL719 | 238 | 262 | 265 | 307 |
| #5 | BYL-719 | 14 | 16 | 17 | 19 |
| #6 | „BYL 719” | 14 | 16 | 17 | 19 |
| #7 | NVPBYL719 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| #8 | NVP-BYL719 | 196 | 219 | 223 | 264 |
| #9 | „NVP BYL719” | 10 | 10 | 10 | 10 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 239 | 264 | 268 | 310 |
| #11 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 Filters: from 2021/1/15 - 3000/12/12 | x | 34 | x | x |
| #12 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 Filters: from 2021/4/26 - 3000/12/12 | x | x | 6 | x |
| #13 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 Filters: from 2021/05/20 - 3000/12/12 | x | x | x | 40 |
| Data przeszukania: 15 stycznia 2021 roku | | | | | |
| Data 1. aktualizacji: 26 kwietnia 2021 roku | | | | | |
| Data 2. aktualizacji: 20 maja 2021 roku | | | | | |
| Data 3. aktualizacji: 15 października 2021 roku | | | | | |

Tabela 64.
Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik | Aktualizacja 1. | Aktualizacja 2. | Aktualizacja 3. |
|-----|----------------------------------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|
| #1 | alpelisib AND [embase]/lim | 1009 | 1096 | 1117 | 1264 |
| #2 | 'alpelisib'/exp AND [embase]/lim | 971 | 1056 | 1075 | 1218 |
| #3 | piqray AND [embase]/lim | 12 | 15 | 16 | 19 |
| #4 | byl719 AND [embase]/lim | 351 | 358 | 360 | 373 |
| #5 | byl-719 AND [embase]/lim | 44 | 46 | 46 | 443 |
| #6 | 'byl 719' AND [embase]/lim | 410 | 421 | 423 | 443 |
| #7 | nvpbyl719 AND [embase]/lim | 29 | 29 | 29 | 29 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik | Aktualizacja 1. | Aktualizacja 2. | Aktualizacja 3. |
|--|---|-------|-----------------|-----------------|-----------------|
| #8 | nvp-byl719 AND [embase]/lim | 29 | 29 | 29 | 38 |
| #9 | 'nvp byl719' AND [embase]/lim | 33 | 33 | 33 | 33 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 1088 | 1175 | 1196 | 1343 |
| #11 | (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) AND [15-1-2021]/sd | x | 94 | x | x |
| #12 | (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) AND [26-4-2021]/sd | x | x | 25 | x |
| #13 | (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) AND [20-5-2021]/sd | x | x | x | 173 |
| Data przeszukania: 15 stycznia 2021 roku | | | | | |
| Data 1. aktualizacji: 26 kwietnia 2021 roku | | | | | |
| Data 2. aktualizacji: 20 maja 2021 roku | | | | | |
| Data 3. aktualizacji: 15 października 2021 roku | | | | | |

Tabela 65.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane*

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik | Aktualizacja 1. | Aktualizacja 2. | Aktualizacja 3. |
|--|--|-------|-----------------|-----------------|-----------------|
| #1 | alpelisyb | 68 | 73 | 73 | 88 |
| #2 | piqray | 0 | 0 | 0 | 1 |
| #3 | BYL719 | 36 | 37 | 37 | 40 |
| #4 | BYL-719 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| #5 | „BYL 719” | 4 | 4 | 4 | 4 |
| #6 | NVPBYL719 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| #7 | NVP-BYL719 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| #8 | „NVP BYL719” | 1 | 1 | 1 | 1 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 82 | 87 | 87 | 102 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 with Cochrane Library publication date from Jan 2021 to present | x | 5 | x | x |
| #11 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 with Cochrane Library publication date from Apr 2021 to present | x | x | 0 | x |
| #12 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 with Cochrane Library publication date from May 2021 to present | x | x | x | 15 |
| Data przeszukania: 15 stycznia 2021 roku | | | | | |
| Data 1. aktualizacji: 26 kwietnia 2021 roku | | | | | |
| Data 2. aktualizacji: 20 maja 2021 roku | | | | | |
| Data 3. aktualizacji: 15 października 2021 roku | | | | | |

* Brak wyników dla zapytania MeSH: „alpelisyb”, dlatego nie ujęto tego zapytania w tabeli.

A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 66.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

| Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) | Data przeszukania/ aktualizacji |
|---|--|--|---|
| Towarzystwa naukowe | | | |
| ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/ | Alpelis b Piqray | 48 (2)*/ 48 (2)*/ 59 (3)*/ 61 (4*) 0 (0)/ 0 (0)/ 0 (0)/ 0 (0) | 22.02.2021/ 26.04.2021/ 20.05.2021/ 15.10.2021 |
| ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/ | Alpelis b Piqray | 35 (4)*/ 35 (4)*/ 37 (4)*/ 40 (4)* 2 (0)/ 2 (0)/ 2 (0)/ 1 (0) | 22.02.2021/ 26.04.2021/ 20.05.2021/ 15.10.2021 |
| PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna | Alpelisyb Piqray | 3 (0)/ 3 (0)/ 3 (0)/ 0 (0) 2 (0)/ 2 (0)/ 2 (0)/ 0 (0) | 22.02.2021/ 26.04.2021/ 20.05.2021/ 15.10.2021 |
| PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/ | Alpelisyb Piqray | 0 (0)/ 0 (0)/ 0 (0)/ 0 (0) 0 (0)/ 0 (0)/ 0 (0)/ 0 (0) | 22.02.2021/ 26.04.2021/ 20.05.2021/ 15.10.2021 |
| Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji | | | |
| NICE https://www.nice.org.uk/ | Alpelis b Piqray | 3 (0)/ 4 (0)/ 4 (0)/ 3 (0) 1 (0)/ 1 (0)/ 1 (0)/ 1 (0) | 22.02.2021/ 26.04.2021/ 20.05.2021/ 15.10.2021 |
| FDA https://www.fda.gov/ | Alpelis b Piqray | 35 (2)/ 42 (2)/ 40 (2)/ 40 (2) 31 (2)**/ 38 (2)**/ 36 (2)**/ 35 (2)** | 22.02.2021/ 26.04.2021/ 20.05.2021/ 15.10.2021 |
| EMA https://www.ema.europa.eu/ | Alpelis b Piqray | 19 (1)/ 33 (1)/ 33 (1)/ 41 (1) 12 (1)**/ 18 (1)**/ 18 (1)**/ 25 (1)** | 22.02.2021/ 26.04.2021/ 20.05.2021/ 15.10.2021 |
| clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/ | Alpelis b Piqray | 67 (1)/ 70 (2)/ 71 (2)/ 81 (2) 3 (0)/ 4 (0)/ 4 (0)/ 7 (0) | 22.02.2021/ 26.04.2021/ 20.05.2021/ 15.10.2021 |
| Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/ | Alpelis b Piqray | 8 (1)*/ 8 (1)*/ 10 (1)*/ 13 (1)* 0 (0)/ 0 (0)/ 1 (0)/ 4 (0) | 22.02.2021/ 26.04.2021/ 20.05.2021/ 15.10.2021 |
| Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków | | | |
| Novartis https://www.novctrd.com | Przeszukanie ręczne | 1/ 1/ 1/ 1 | 22.02.2021/ 26.04.2021/ 20.05.2021/ 15.10.2021 |
| AstraZeneca https://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/ST/Submission/Search | Alpelis b Piqray | 0 (0)/ 0 (0)/ 0 (0)/ 0 (0) 0 (0)/ 0 (0)/ 0 (0)/ 0 (0) | 22.02.2021/ 26.04.2021/ 20.05.2021/ 15.10.2021 |

* Te same opracowania odnaleziono w trakcie przeszukania baz informacji medycznych.

** Te same opracowania odnaleziono dla słowa kluczowego: alpelisib.

A.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 67.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

| Lp. | Akronim | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Tytuł | Autorzy | Referencja |
|--------------------------------|----------------------------------|---------------------|---|--|--|--|
| Przeszukanie podstawowe | | | | | | |
| 1. | ACTRN126 190011171 01 2019 | Inne | Badanie w toku, brak opublikowanych wyników | BCT 1901 (CAPTURE): women or men with oestrogen receptor positive, HER2 negative advanced breast cancer and PIK3CA mutant circulating DNA will be randomised to evaluate treatment with alpelisib plus fulvestrant compared with capecitabine on progression free survival | ACTRN12619001 117101 | http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001117101 . 2019; |
| 2. | Allegrini 2020 | Metodyka | Opis metodyki nierandomizowanego badania fazy IIIb (BioItaLEE) dotyczącego oceny terapii RBC+LTR w I linii leczenia oraz ALP+FLV w II linii leczenia u pacjentek w stanie pomenopauzalnym z HR+ HER2-rakiem piersi oraz obecną mutacją PIK3CA | BioItaLEE: Molecular features of postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) PIK3CA-mutated advanced breast cancer (ABC) on first-line treatment with ribociclib + letrozole and on second-line treatment with alpelisib + fulvestrant | Allegrini, G.; Orditura, M.; Del Mastro, L.; Zamagni, C.; Torrisi, R.; Guarneri, V.; Paris, I.; Sarobba, G.; Puglisi, F.; Colleoni, M.A.; Montemurro, F.; Zambelli, A.; Cazzaniga, M.E.; Valerio, M.R.; Bianchi, G.; Romagnoli, E.; Caruso, M.; Cinieri, S.; Castelletti, D.; Arpino, G. | Annals of Oncology. 2020;31:S302 |
| 3. | Andre 2016 | Inne | Opis metodyki badania SOLAR-1 | SOLAR-1: a phase III study of alpelisib + fulvestrant in men and postmenopausal women with HR+/HER2-advanced breast cancer (BC) progressing on or after prior aromatase inhibitor therapy | Andre F; Campone M; Ciruelos EM; Iwata H; Loibl S; Rugo HS; Wilke C; Mills D; Chol M; Longin A-S; et al. | Journal of clinical oncology. 2016;34: |
| 4. | Andre 2016 | Inne | Opis metodyki badania SOLAR-1 | A phase III study of alpelisib and fulvestrant in men and postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR +), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (BC) progressing on or after aromatase inhibitor (AI) therapy (SOLAR-1) | Andre F; Kaufman B; Juric D; Ciruelos E; Iwata H; Mayer IA; Conte P; Rugo HS; Loibl S; Rubovszky G; et al. | Annals of oncology. 2016;27: |
| 5. | Andre 2017 | Inne | Opis metodyki badania SOLAR-1 | SOLAR-1: a phase III study of alpelisib and fulvestrant in men and postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (BC) progressing on or after aromatase inhibitor (AI) therapy | Andre F; Kaufman B; Juric D; Ciruelos EM; Iwata H; Mayer IA; Rugo HS; Conte P; Loibl S; Rubovszky G; et al. | Cancer research. 2017;77 |

| Lp. | Akronim | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Tytuł | Autorzy | Referencja |
|-----|---------------|---------------------|--|--|--|---|
| 6. | Batalini 2019 | Metodyka | Opis przypadku | Response of brain metastases from PIK3CA-mutant breast cancer to alpelis b | Batalini, F.; Moulder, S.L.; Winer, E.P.; Rugo, H.S.; Lin, N.U.; Wulf, G.M. | JCO Precision Oncology. 2019;3:572-578 |
| 7. | Ciruelos 2019 | Metodyka | Badanie nierandomizowane II fazy (BYLieve) dotyczące oceny terapii ALP+HTH (IA/FLV) u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi oraz obecnością mutacją PIK3CA u przednio leczonych inhibitorem CDK4/6 w skojarzeniu z HTH lub systemową CTH lub HTH | Alpelis b (ALP) 1 endocrine therapy (ET) by last prior therapy in patients (pts) with PIK3CA-mutated hormone-receptor positive (HR+) human epidermal growth factor receptor-2-Negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Additional study cohort in BYLieve | Ciruelos E.; Lerebours F.; Ruiz Borrego M.; Bachelot T.; Polikoff J.; Chia S.; Juric D.; Turner N.; Ridolfi A.; Sophos N.; Cooper B.; Thuerigen A.; Rugo H.S. | Annals of Oncology. 2019;30:v141 |
| 8. | Ciruelos 2020 | Inne | Porównanie skuteczności terapii ALP+FLV vs EWE+EXE u pacjentek w stanie pomenopauzalnym z HR+ HER2- rakiem piersi oraz obecnością mutacją PIK3CA (badanie SOLAR-1 vs BOLERO-2) | Population-adjusted comparison of SOLAR-1 and BOLERO-2: PFS with second-line alpelis b + fulvestrant vs everolimus + exemestane in postmenopausal pts with PIK3CA-mut hormone-receptor positive (HR+) human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) | Ciruelos, E.M.; Delea, T.; Moynahan, A.; Mayer, I.; Park, J.; Chandiwana, D.; Ridolfi, A.; Lorenzo, I.; Rugo, H.S. | Annals of Oncology. 2020;31:S74 |
| 9. | Copur 2019 | Inne | List edytorski do badania SOLAR-1 nie zawierający nowszych/innych wyników niż opublikowane w publikacji głównej | Alpelisib for PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer | Copur, Mehmet S.; Jonglertham, Pornchai | N Engl J Med. 2019 Aug 15;381(7):686-687. doi: 10.1056/NEJMc1907856 |
| 10. | Dawson 2018 | Metodyka | Badanie nierandomizowane II fazy dotyczące oceny monoterapii ALP u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi | Plasma and tumor genomic correlates of response to BYL719 in PI3KCA mutated metastatic ER-positive breast cancer (ER+/HER2- BC) | Dawson S.-J.; Wein L.; Silva M.J.; Luen S.J.; VanGeelen C.; Moodie K.; Savas P.; Weng C.-F.; Bujak A.Z.; Yeung M.M.; Ftouni S.; Kuykhoven K.; Hicks R.J.; Francis P.A.; Lee C.K.; Loi S. | Journal of Clinical Oncology. 2018;36 |
| 11. | Dolgin 2019 | Metodyka | Praca poglądowa | Alpelisib Extends PFS in PIK3CA-Mutant Breast Cancer | Dolgin E. | Cancer Discov. 2019 Jan;9(1):6-7. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2018-146. Epub 2018 Nov 9 |

| Lp. | Akronim | Obszar niezgodnośc | Szczegóły wykluczenia | Tytuł | Autorzy | Referencja |
|-----|----------------------|--------------------|--|---|--|--|
| 12. | Donahue 2020 | Metodyka | Praca poglądowa | PI3K Inhibitors and Adverse Events: Optimizing Patient Care for the Treatment of Advanced Breast Cancer. | Donahue, Sarah; Santos Fulgencio, Gretchen | Clin J Oncol Nurs. 2020 Dec 1;24(6):673-680. doi: 10.1188/20.CJON.673-680. |
| 13. | Gonzalez-Angulo 2013 | Metodyka | Badanie nierandomizowane I fazy dotyczące oceny monoterapii ALP u pacjentów z guzami litym | Safety, pharmacokinetics, and preliminary activity of the <U+03B1>-specific PI3K inhibitor BYL719: Results from the first-in-human study | Gonzalez-Angulo A.M.; Juric D.; Argllés G.; Schellens J.H.M.; Burris H.A.; Berlin J.; Middleton M.R.; Schuler M.H.; Van Geel R.; Helgason T.; Bootle D.; Boehm M.; Goggin T.K.; Demanse D.; Quadt C.; Baselga J. | Journal of Clinical Oncology. 2013;31 |
| 14. | Heinzl 2019 | Metodyka | Praca poglądowa opublikowana w języku niemieckim | SOLAR-1 trial in advanced breast cancer: alpelis b plus fulvestrant treatment prolongs progression-free survival | Heinzl S. | Arzneimitteltherapie. 2019;37:23-24 |
| 15. | Hoste 2018 | Metodyka | Opis przypadku | Unexpected Benefit from Alpelis b and Fulvestrant in a Woman with Highly Pre-treated ER-Positive, HER2-Negative PIK3CA Mutant Metastatic Breast Cancer. | Hoste, Griet; Slembrouck, Laurence; Jongen, Lynn; Punie, Kevin; Matton, Tom; Vander Borgh, Sara; Vanden Bempt, Isabelle; Menten, Johan; Wildiers, Hans; Floris, Giuseppe; Arteaga, Carlos; Neven, Patrick | Clin Drug Investig. 2018 Nov;38(11):1071-1075. doi: 10.1007/s40261-018-0696-3. |
| 16. | Hoste 2019 | Inne | Errata do badania, które nie zostało włączone do analizy klinicznej | Correction to: Unexpected Benefit from Alpelisib and Fulvestrant in a Woman with Highly Pre-treated ER-Positive, HER2-Negative PIK3CA Mutant Metastatic Breast Cancer (Clinical Drug Investigation, (2018), 38, 11, (1071-1075), 10.1007/s40261-018-0696-3) | Hoste G.; Slembrouck L.; Jongen L.; Punie K.; Matton T.; Vander Borgh S.; Vanden Bempt I.; Menten J.; Wildiers H.; Floris G.; Arteaga C.; Neven P. | Clinical Drug Investigation. 2019;39:113 |
| 17. | Iwata 2016 | Inne | Opis metodyki badania SOLAR-1 | A phase III study of alpelisib and fulvestrant for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) progressing on or after aromatase inhibitor (AI) therapy (SOLAR-1) | Iwata H; Rubovszky G; Lo bl S; Ciruelos E; Campone M; Juric D; Rugo H; Mayer I; Conte PF; Kaufman B; et al. | Annals of oncology. 2016;27:ix40- |

| Lp. | Akronim | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Tytuł | Autorzy | Referencja |
|-----|------------|---------------------|--|--|--|----------------------------------|
| 18. | Iwata 2019 | Inne | Analiza w podgrupach do badania SOLAR-1 nie stanowiąca przedmiotu AK (populacja azjatycka) | Alpelisib (ALP)1fulvestrant (FUL) in patients from Japan with advanced breast cancer: Subgroup analysis of SOLAR-1 trial | Iwata H.; Yamashita T.; Inoue K.; Takahashi M.; Masuda N.; Yamauchi T.; Yamamoto Y.; Takano T.; Niikura N.; Nakayama T.; Takashima S.; Matsumoto K.; Sagara Y.; Fujii T.; Hattori T.; Sekiguchi R.; Wilke C. | Annals of Oncology. 2019;30:vi80 |
| 19. | Janku 2015 | Metodyka | Badanie nierandomizowane I fazy dotyczące oceny terapii ALP + FLV u pacjentek z HR+ HER2- rakiem piersi | Phase I study of the PI3K<U+03B1> inhibitor BYL719 plus fulvestrant in patients with PIK3CA-altered and wild type ER+/HER2-locally advanced or metastatic breast cancer | Janku F.; Juric D.; Cortes J.; Rugo H.; Burris H.A.; Schuler M.; Deschler-Baier B.; Middleton M.R.; Gil-Martin M.; Berlin J.; Winer E.; Bootle D.; Blumenstein L.; Demanse D.; Coughlin C.; Quadt C.; Baselga J. | Cancer Research. 2015;75 |
| 20. | Juric 2012 | Metodyka | Badanie nierandomizowane I fazy dotyczące oceny monoterapii ALP u pacjentów z guzami litym | BYL719, a next generation PI3K alpha specific inhibitor: Preliminary safety, PK, and efficacy results from the first-in-human study | Juric D.; Rodon J.; Gonzalez-Angulo A.M.; Burris H.A.; Bendell J.; Berlin J.D.; Middleton M.R.; Bootle D.; Boehm M.; Schmitt A.; Rouyre N.; Quadt C.; Baselga J. | Cancer Research. 2012;72 |
| 21. | Juric 2012 | Metodyka | Badanie nierandomizowane I fazy dotyczące oceny monoterapii ALP u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi | Phase i study of BYL719, an alpha-specific PI3K inhibitor, in patients with PIK3CA mutant advanced solid tumors: Preliminary efficacy and safety in patients with PIK3CA mutant ER-positive (ER+) metastatic breast cancer (MBC) | Juric D.; Argiles G.; Burris H.A.; Gonzalez-Angulo A.M.; Saura C.; Quadt C.; Douglas M.; Demanse D.; De Buck S.; Baselga J. | Cancer Research. 2012;72 |
| 22. | Juric 2013 | Metodyka | Badanie nierandomizowane I fazy dotyczące oceny terapii ALP + FLV u pacjentów z HR+ rakiem piersi oraz obecnością mutacją PIK3CA | Preliminary safety, pharmacokinetics and anti-tumor activity of BYL719, an alpha-specific PI3K inhibitor in combination with fulvestrant: Results from a phase i study | Juric D.; Gonzalez-Angulo A.M.; Burris H.A.; Schuler M.; Schellens J.; Berlin J.; Gupta A.; Seggewiss-Bernhardt R.; Adamo B.; Gil-Martin M.; Bootle D.; Boehm M.; De Buck S.; Demanse D.; Quadt C.; Baselga J. | Cancer Research. 2013;73 |

| Lp. | Akronim | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Tytuł | Autorzy | Referencja |
|-----|------------------|---------------------|---|--|--|---|
| 23. | Juric 2018 | Metodyka | Badanie nierandomizowane I fazy dotyczące oceny monoterapii ALP u pacjentów z guzami litymi | Phosphatidylinositol 3-kinase a-selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: Results from the first-in-human study | Juric D.; Rodon J.; Tabernero J.; Janku F.; Burris H.A.; Schellens J.H.M.; Middleton M.R.; Berlin J.; Schuler M.; Marta G.-M.; Rugo H.S.; Ruth S.-B.; Huang A.; Bootle D.; Demanse D.; Blumenstein L.; Coughlin C.; Quadt C.; Baselga J. | Journal of Clinical Oncology. 2018;36:1291-1299 |
| 24. | Juric 2019 | Metodyka | Badanie nierandomizowane I fazy dotyczące oceny terapii ALP + FLV u pacjentek z HR+ HER2- rakiem piersi uprzednio leczonych HTH | Alpelisib Plus Fulvestrant in PIK3CA-Altered and PIK3CA-Wild-Type Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 1b Clinical Trial | Juric, Dejan; Janku, Filip; Rodon, Jordi; Burris, Howard A; Mayer, Ingrid A; Schuler, Martin; Seggewiss-Bernhardt, Ruth; Gil-Martin, Marta; Middleton, Mark R; Baselga, Jose; Bootle, Douglas; Demanse, David; Blumenstein, Lars; Schumacher, Karl; Huang, Alan; Quadt, Cornelia; Rugo, Hope S | JAMA Oncol. 2019 Feb 1;5(2):e18447 5. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4475. Epub 2019 Feb 14. |
| 25. | Kogure 2013 | Metodyka | Badanie nierandomizowane I fazy dotyczące oceny monoterapii ALP u pacjentów z guzami litymi (populacja azjatycka) | A Phase I study of BYL719, an α -isoform selective PI3K inhibitor, in Japanese patients with advanced solid malignancies | Kogure Y.; Yamada Y.; Saka H.; Kitagawa C.; Iwasa S.; Yamamoto N.; Aoki T.; Kakizume T.; Robson M.; Quadt C.; Mitsuma A.; Shibata T.; Ando Y. | Molecular Cancer Therapeutics. 2013;12 |
| 26. | Lama Tamang 2020 | Inne | Badanie obserwacyjne dotyczące terapii ALP+FLV u pacjentów z HR+ rakiem piersi oraz obecną mutacją PIK3CA opublikowane w formie abstraktu | Use of alpelisib in the treatment of hormone receptor positive metastatic breast cancer: An institutional experience | Lama Tamang, T.G.; Kyung, D.; Eisenbud, L.; Tang, T.; Parajuli, R.; Mehta, R.S. | Journal of Clinical Oncology. 2020;38: |
| 27. | Lichert 2019 | Metodyka | Praca poglądowa opublikowana w języku niemieckim | PIK3CA-mutated breast cancer: Alpelisib prolongs progression-free survival | Lichert, F. | Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2019;79:757-758 |

| Lp. | Akronim | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Tytuł | Autorzy | Referencja |
|-----|-------------|---------------------|--|---|--|---|
| 28. | Loibl 2019 | Inne | Analiza w podgrupach do badania SOLAR-1 nie stanowiąca przedmiotu AK (populacja ze względu na region geograficzny) | Response rate by geographic region in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer from the SOLAR-1 trial | Loibl S; Conte PF; Campone M; Mayer I; Lu Y-S; Denduluri N; Wilke C; Ridolfi A; Andre F | Annals of oncology. 2019;30:iii48-iii49 |
| 29. | Lu 2020 | Inne | Analiza dodatkowa do badania SOLAR-1 dotycząca populacji i interwencji nie będącej przedmiotem analizy klinicznej | Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors for alpelisib (ALP)-induced hyperglycemia: a report of 6 cases from SOLAR-1 | Lu Y-S; Chiu J; Airoidi M; Vila MM; Lorenzo JP; Ghaznawi F; Gaudenzi F; Ridolfi A; Lorenzo I; Borrego MR | Annals of oncology. 2020;31:S363 - |
| 30. | Malter 2019 | Metodyka | Praca poglądowa opublikowana w języku niemieckim | Use of alpelisib for PIK3CA-mutated advanced breast cancer | Malter W.; Alakus H.; Mallmann P.; Bruns C. | Onkologe. 2019;25:724-725 |
| 31. | Mayer 2017 | Inne | Przegląd systematyczny opublikowany 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. 2017;35 |
| 32. | Meyer 2019 | Metodyka | Praca poglądowa opublikowana w języku niemieckim | Breast cancer: Alpelisib prolongs progression-free survival in PIK3CA mutation | Meyer R. | Deutsches Arzteblatt International. 2019;116:A1116 |
| 33. | NA 2018 | Metodyka | Praca poglądowa opublikowana w formie abstraktu | The PI3Kalpha Inhibitor Alpelisib Has Activity in PIK3CA-altered Tumors | NA | Cancer Discov. 2018 Apr;8(4):OF7. doi: 10.1158/2159-8290.CD-RW2018-027. Epub 2018 Feb 16. |
| 34. | NA 2019 | Inne | Errata do publikacji do nierandomizowanego badania I fazy dotyczącego terapii ALP+FLV | Erratum: Phosphatidylinositol 3-Kinase α -Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study (J Clin Oncol. (2018) 36:13(1291-1299) DOI: 10.1200/JCO.2017.72.7107) | NA | Journal of Clinical Oncology. 2019;37:361 |

| Lp. | Akronim | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Tytuł | Autorzy | Referencja |
|-----|------------------|---------------------|---|--|--|--|
| 35. | NA 2021 | Metodyka | Badanie nierandomizowane II fazy (BYLieve) dotyczące oceny terapii ALP+HTH (IA/FLV) u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi oraz obecnością mutacji PIK3CA uprzednio leczonych inhibitorem CDK4/6 w skojarzeniu z HTH lub systemową CTH lub HTH (przedstawiono wyniki wyłącznie dla pacjentów leczonych ALP+IA) | Alpelisib Plus Letrozole Shows Promise After CDK 4/6 Inhibitor Therapy in PIK3CA-Mutated HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. | NA | Oncologist. 2021 Jan 5. doi: 10.1002/onco.13662. |
| 36. | Nagaraj 2020 | Metodyka | Praca poglądowa | Clinical Challenges in the Management of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: A Literature Review. | Nagaraj, Gayathri; Ma, Cynthia X | Adv Ther. 2020 Nov 15. doi: 10.1007/s12325-020-01552-2. |
| 37. | NCT02088684 2014 | Metodyka | Badanie nierandomizowane I fazy dotyczące oceny terapii skojarzonej RBC + FLV lub RBC + FLV + ALP lub RBC + FLV + bu parlisib | Study of LEE011 With Fulvestrant and BYL719 or BKM120 in Advanced Breast Cancer | NCT02088684 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02088684 . 2014 |
| 38. | NCT03386162 2017 | Inne | Badanie w toku, brak opublikowanych wyników | A Phase II Randomized Trial Comparing Alpelisib and Fulvestrant Versus Chemotherapy as Maintenance Therapy in Patients With PIK3CA Mutated Advanced Breast Cancer | NCT03386162 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03386162 . 2017 |
| 39. | Pancirov 2020 | Inne | Badanie obserwacyjne dotyczące terapii ALP u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi oraz obecnością mutacji PIK3CA opublikowane w formie abstraktu | First experiences of alpelisib treatment of HR + HER2- metastatic breast carcinoma in Croatia | Pancirov, M.; Majić, A.; Tomić, S.; Dolić, K.; Krnić, M.; Petrić-Miše, B.; Vrdojak, E. | Libri Oncologici. 2020;48:121-122 |

| Lp. | Akronim | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Tytuł | Autorzy | Referencja |
|-----|------------|---------------------|---|---|--|--|
| 40. | Park 2019 | Inne | List edytorski do badania SOLAR-1 nie zawierający nowszych/innych wyników niż opublikowane w publikacji głównej | Alpelisib for PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer | Park, Jewel; Shin, Sang W | N Engl J Med. 2019 Aug 15;381(7):686 . doi: 10.1056/NEJMc1907856 |
| 41. | Rocca 2019 | Inne | List edytorski do badania SOLAR-1 nie zawierający nowszych/innych wyników niż opublikowane w publikacji głównej | Precision medicine: PI3K targeting in advanced breast cancer | Rocca A.; Melegari E.; Palleschi M. | Breast Cancer Research and Treatment. 2019;178:479 |
| 42. | Rugo 2018a | Metodyka | Badanie nierandomizowane II fazy (BYLieve) dotyczące oceny terapii ALP+HTH (IA/FLV) u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi oraz obecną mutacją PIK3CA uprzednio leczonych inhibitorem CDK4/6 w skojarzeniu z HTH | BYLieve: A phase II study of alpelisib (ALP) with fulvestrant (FUL) or letrozole (LET) for treatment of PIK3CA mutant, hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) progressing on/after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) therapy | Rugo H.S.; Bianchi G.V.; Chia S.K.L.; Turner N.C.; Juric D.; Jacot W.; Borrego M.R.; Chap L.I.; Brown-Glaberman U.A.; Nienstedt C.C.; Sophos N.; Ridolfi A.; Lin C.; Ciruelos E. | Journal of Clinical Oncology. 2018;36 |
| 43. | Rugo 2017 | Inne | Opis metodyki badania SOLAR-1 | A phase 3 study of alpelisib (ALP) plus fulvestrant (FUL) in men and postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) ABC progressing on or after aromatase inhibitor (AI) therapy: SOLAR-1 | Rugo HS; Andre F; Rubovszky G; Kaufman B; Inoue K; Takahashi M; Shimizu S; Ciruelos EM; Campone M; Conte PF; et al. | Journal of clinical oncology. 2017;35 |
| 44. | Rugo 2018b | Metodyka | Badanie nierandomizowane II fazy (BYLieve) dotyczące oceny terapii ALP+HTH (IA/FLV) u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi oraz obecną mutacją PIK3CA uprzednio leczonych inhibitorem CDK4/6 w skojarzeniu z HTH | BYLieve: A phase 2 study of alpelisib with fulvestrant or letrozole for treatment of PIK3CA mutant, hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) progressing on/after cyclin-dependent kinase (CDK)4/6 inhibitor therapy | Rugo H.S.; Turner N.; Chia S.; Ciruelos E.; Nienstedt C.; Ridolfi A.; Kong O.; Sankaran B.; Juric D. | Cancer Research. 2018;78 |

| Lp. | Akronim | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Tytuł | Autorzy | Referencja |
|-----|------------|---------------------|---|---|---|---|
| 45. | Rugo 2019b | Metodyka | Badanie nierandomizowane II fazy (BYLieve) dotyczące oceny terapii ALP+HTH (IA/FLV) u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi oraz obecną mutacją PIK3CA uprzednio leczonych inhibitorem CDK4/6 w skojarzeniu z HTH | Alpelisyb (ALP) + endocrine therapy (ET) in patients (pts) with P/K3CA-mutated hormone receptorpositive (HR+), human epidermal growth factorsnegative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): First interim BYLieve study results | Rugo H.S.; Borrego M.R.; Chia S.K.L.; Juric D.; Turner N.C.; Drullinsky P.; Lerebours F.; Bianchi G.V.; Nienstedt C.C.; Ridolfi A.; Thuerigen A.; Ciruelos E. | Journal of Clinical Oncology. 2019;37 |
| 46. | Rugo 2019c | Punkty końcowe | Dodatkowa analiza do badania SOLAR-1 dotycząca punktów końcowych niestanowiących przedmiotu AK (występowanie mutacji PIK3CA) | Prevalence of PIK3CA mutations in patients with hormone receptorpositive, human epidermal growth factor-2-negative advanced breast cancer from the SOLAR-1 trial | Rugo HS; Mayer I; Conte P; Loibl S; Campone M; Juric D; Andre F; Fritzeimer M; He W; Babbar N; et al. | Cancer research. 2019;79 |
| 47. | Rugo 2019d | Metodyka | Praca poglądowa w formie wywiadu | Phosphoinositide 3-kinase inhibition in the treatment of hormone receptor-positive breast cancer | Rugo H.S. | Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2019;17:486-489 |
| 48. | Rugo 2020b | Metodyka | Badanie nierandomizowane II fazy dotyczące oceny terapii ALP+HTH (IA/FLV) u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi oraz obecną mutacją PIK3CA uprzednio leczonych inhibitorem CDK4/6 w skojarzeniu z HTH lub systemową CTH lub HTH | Alpelisyb (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA mutated (mut) hormone receptorpositive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results | Rugo, H.S.; Lerebours, F.; Ciruelos, E.; Drullinsky, P.; Borrego, M.R.; Neven, P.; Hee Park, Y.; Prat, A.; Bachelot, T.; Juric, D.; Turner, N.C.; Sophos, N.; Zarate, J.P.; Arce, C.; Shen, Y.-M.; Chia, S.K.L. | Journal of Clinical Oncology. 2020;38: |
| 49. | Saleh 2019 | Metodyka | Praca poglądowa | Alpelisyb is changing the clinical landscape in breast cancer treatment | Saleh, N.; Copur, M.S. | ONCOLOGY (United States). 2019;33:434-435 |

| Lp. | Akronim | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Tytuł | Autorzy | Referencja |
|-----|----------------|---------------------|--|--|---|--|
| 50. | Sammons 2019 | Metodyka | Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a) oceniający terapię schematami opartymi na FLV w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi HR+ | Fulvestrant-Based Combination Therapy for Second-Line Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer | Sammons S.; Kornblum N.S.; Blackwell K.L. | Targeted Oncology. 2019;14 |
| 51. | Sidaway 2019 | Metodyka | Praca poglądowa opublikowana w postaci notatki prasowej | Alpelisib effective in advanced-stage disease | Sidaway, Peter | Nat Rev Clin Oncol. 2019 Aug;16(8):466. doi: 10.1038/s41571-019-0234-0 |
| 52. | Stirrups 2019 | Metodyka | Praca poglądowa opublikowana w postaci notatki prasowej | Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated breast cancer | Stirrups, Robert | Lancet Oncol. 2019 Jul;20(7):e347. doi: 10.1016/S1473-0245(19)30372-9. Epub 2019 May 23. |
| 53. | Tomomatsu 2017 | Metodyka | Badanie nierandomizowane I fazy dotyczące oceny monoterapii ALP u pacjentów z guzami litymi (populacja azjatycka) | A phase 1 study of BYL719, an a-isoform selective PI3K inhibitor, in Japanese patients with advanced solid malignancies | Tomomatsu J; Iwasa S; Saka H; Takahashi S; Nakano K; Morita S; Inoue M; Nakahama H; Kogure Y; Kakizume T; et al. | Annals of oncology. 2017;28:v83- |
| 54. | Turner 2020 | Inne | Porównanie wyników terapii ALP+FLV w badaniu BYLieve z wynikami terapii standardowej w badaniach obserwacyjnych opublikowane w formie abstraktu | Real-world effectiveness of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) compared with standard treatment among patients (Pts) with hormone-receptor positive (HR+) human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2-) PIK3CA-mutated (Mut) advanced breast cancer (ABC) | Turner, S.; Chia, S.K.L.; Kanakamedala, H.; Hsu, W.-C.; Park, J.; Chandiwana, D.; Ridolfi, A.; Yu, C.-L.; Zarate, J.P.; Rugo, H.S. | Annals of Oncology. 2020;31:S366 |
| 55. | Vernieri 2020 | Inne | Porównanie skuteczności terapii ALP+FLV vs EWE+EXE u pacjentek z HR+ HER2- rakiem piersi oraz obecnością mutacją PIK3CA (badanie SOLAR-1 vs BOLERO-2) | Everolimus versus alpelisib in advanced hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: targeting different nodes of the PI3K/AKT/mTORC1 pathway with different clinical implications. | Vernieri, Claudio; Corti, Francesca; Nichetti, Federico; Ligorio, Francesca; Manglaviti, Sara; Zattarin, Emma; Rea, Carmen G; Capri, Giuseppe; Bianchi, Giulia V; de Braud, Filippo | Breast Cancer Res. 2020 Apr 6;22(1):33. doi: 10.1186/s13058-020-01271-0. |

| Lp. | Akronim | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Tytuł | Autorzy | Referencja |
|----------------------------------|------------|---------------------|---|--|---|---|
| Aktualizacja przeszukania | | | | | | |
| 56. | Bello 2021 | Inne | Badanie obserwacyjne dotyczące terapii ALP+FLV u pacjentów z HR+ rakiem piersi oraz obecną mutacją PIK3CA opublikowane w formie abstraktu | Alpelis b and fulvestrant efficacy in HR-positive HER2-negative PIK3CA-mutant advanced breast cancer: Data from the French early access program | Bello D., Bertucci A., De La Motte Rouge T., Blonz C., Akla S., Grenier J., Bailleux C., Benderra M.A., Simon H., Desmoulin I., Tharin Z., Renaud E., Delalogue S., Bertho M., Cottu P.H., Goncalves A., Bidard F.-C., Lerebours F. | Journal of Clinical Oncology 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 1064-1064 |
| 57. | Rugo 2021a | Metodyka | Badanie nierandomizowane II fazy (BYLieve) dotyczące oceny terapii ALP+HTH (IA/FLV) u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi oraz obecną mutacją PIK3CA uprzednio leczonych inhibitorem CDK4/6 w skojarzeniu z HTH lub systemową CTH lub HTH (przedstawiono wyniki wyłącznie dla pacjentów leczonych ALP+IA) | Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study | Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego M, Neven P, Park YH, Prat A, Bachelot T, Juric D, Turner N, Sophos N, Zarate JP, Arce C, Shen YM, Turner S, Kanakamedala H, Hsu WC, Chia S. | Lancet Oncol. 2021 Apr;22(4):489-498. doi: 10.1016/S1473-0759(21)00003-4. PMID: 33794206. |
| 58. | Rugo 2021b | Inne | Badanie obserwacyjne dotyczące terapii ALP+FLV u pacjentów z HR+ rakiem piersi oraz obecną mutacją PIK3CA opublikowane w formie abstraktu | Real-world (rw) clinical outcomes on alpelisib (ALP) in patients (pts) with breast cancer (BC) and PIK3CA mutations (PIK3CAm) | Rugo H.S., Raskina K., Schrock A.B., Israel M.A., Sokol E., Sivakumar S., Ward A., Creedon J., Oxnard G.R., McGregor K., Venstrom J.M., Tukachinsky H. | Journal of Clinical Oncology 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 1068-1068 |

A.4. Przeszukanie baz informacji medycznej – uzupełniające

Tabela 68.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) - przeszukanie dla populacji po inhibitorze CDK4/6 + IA

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|-------------------------------------|-------|
| #1 | alpelisib | 260 |
| #2 | „alpelis b” [Supplementary Concept] | 136 |
| #3 | piqray | 260 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|--|-------|
| #4 | BYL719 | 307 |
| #5 | BYL-719 | 19 |
| #6 | „BYL 719” | 19 |
| #7 | NVPBYL719 | 9 |
| #8 | NVP-BYL719 | 264 |
| #9 | „NVP BYL719” | 10 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 310 |
| Data przeszukania: 20 października 2021 roku | | |

Tabela 69.

Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE - przeszukanie dla populacji po inhibitorze CDK4/6 + IA

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|--|-------|
| #1 | alpelisyb AND [embase]/lim | 1264 |
| #2 | 'alpelisyb'/exp AND [embase]/lim | 1218 |
| #3 | piqray AND [embase]/lim | 19 |
| #4 | byl719 AND [embase]/lim | 373 |
| #5 | byl-719 AND [embase]/lim | 443 |
| #6 | 'byl 719' AND [embase]/lim | 443 |
| #7 | nvpbyl719 AND [embase]/lim | 29 |
| #8 | nvp-byl719 AND [embase]/lim | 38 |
| #9 | 'nvp byl719' AND [embase]/lim | 33 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 1343 |
| Data przeszukania: 20 października 2021 roku | | |

Tabela 70.

Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla populacji po inhibitorze CDK4/6 + IA

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|--|-------|
| #1 | alpelisyb | 88 |
| #2 | piqray | 1 |
| #3 | BYL719 | 40 |
| #4 | BYL-719 | 4 |
| #5 | „BYL 719” | 4 |
| #6 | NVPBYL719 | 1 |
| #7 | NVP-BYL719 | 1 |
| #8 | „NVP BYL719” | 1 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 102 |
| Data przeszukania: 20 października 2021 roku | | |

Tabela 71.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej dla populacji po terapii inhibitorami CDK4/6 + IA wraz z przyczynami wykluczenia

| Lp. | Akronim | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Tytuł | Autorzy | Referencja |
|-----|---------------------|---------------------|--|---|--|--|
| 1. | NCT04544189 2020 | Inne | Raport z opisem badania. Brak przedstawionych wyników | Study Assessing the Efficacy and Safety of Treatment With Alpelisib Plus Fulvestrant Versus Placebo Plus Fulvestrant in Chinese Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer | bd | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04544189 . 2020,; |
| 2. | Hoste 2019 | Inne | Errata do badania, które nie zostało włączone do analizy klinicznej | Correction to: Unexpected Benefit from Alpelisib and Fulvestrant in a Woman with Highly Pre-treated ER-Positive, HER2-Negative PIK3CA Mutant Metastatic Breast Cancer (Clinical Drug Investigation, (2018), 38, 11, (1071-1075), 10.1007/s40261-018-0696-3) | Hoste, G.; Slembrouck, L.; Jongen, L.; Punie, K.; Matton, T.; Vander Borgh, S.; Vanden Bempt, I.; Menten, J.; Wildiers, H.; Floris, G.; Arteaga, C.; Neven, P. | Clinical Drug Investigation. 2019;39:113 |
| 3. | Rugo 2019d | Metodyka | Praca poglądowa w formie wywiadu | Phosphoinositide 3-kinase inhibition in the treatment of hormone receptor-positive breast cancer | Rugo, H.S. | Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2019;17:486-489 |
| 4. | Pancirov 2020 | Inne | Badanie obserwacyjne dotyczące terapii ALP u pacjentów z HR+ HER2-rakiem piersi oraz obecnością mutacją PIK3CA opublikowane w formie abstraktu | First experiences of alpelisib treatment of HR + HER2-metastatic breast carcinoma in Croatia | Pancirov, M.; Majić, A.; Tomić, S.; Dolić, K.; Krnić, M.; Petrić-Miše, B.; Vrdoljak, E. | Libri Oncologici. 2020;48:121-122 |
| 5. | Lama Tamang 2020 | Inne | Badanie obserwacyjne dotyczące terapii ALP+FLV u pacjentów z HR+ rakiem piersi oraz obecnością mutacją PIK3CA opublikowane w formie abstraktu | Use of alpelisib in the treatment of hormone receptor positive metastatic breast cancer: An institutional experience | Lama Tamang, T.G.; Kyung, D.; Eisenbud, L.; Tang, T.; Parajuli, R.; Mehta, R.S. | Journal of Clinical Oncology. 2020;38: |

| Lp. | Akronim | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Tytuł | Autorzy | Referencja |
|-----|-----------------|---------------------|---|--|--|---|
| 6. | Leung 2021 | Populacja | Przegląd systematyczny i metaanaliza uwzględniająca populację mieszaną pod względem występowania mutacji PIK3CA | Efficacy and safety of CDK4/6 and PI3K/AKT/mTOR inhibitors as second-line treatment in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER-2-negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis. | Leung, John Hang; Leung, Henry Wc; Wang, Shyh-Yau; Huang, Song-Shan; Chan, Agnes Lf | Expert Opin Drug Saf. 2021 May 28. doi: 10.1080/14740338.2021.1931116. |
| 7. | Leenhardt 2021 | Metodyka | Praca pogładowa | Alpelisib for the treatment of PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. | Leenhardt, Fanny; Alexandre, Marie; Jacot, William | Expert Opin Pharmacother. 2021 Apr;22(6):667-675. doi: 10.1080/14656566.2021.1873952. Epub 2021 Feb 24. |
| 8. | Almodallal 2021 | Interwencja | Brak odrębnych wyników dla ALP+FLV | Observations with alpelisib in older patients (<U+2265>65 year of age) with breast cancer in a non-clinical trial setting. | Almodallal, Yahya; Le-Rademacher, Jennifer G; Cook, Kathryn D; Yadav, Siddhartha; Singh, Amrit B; Lee, Minji; Lammert, Lisa M; Jatoi, Aminah | Breast Cancer Res Treat. 2021 Jul;188(1):15-20. doi: 10.1007/s10549-021-06277-6. Epub 2021 Jun 12. |
| 9. | Yuan 2019 | Populacja | Pacjenci z potrójnie negatywnym rakiem piersi | Combination therapy with BYL719 and LEE011 is synergistic and causes a greater suppression of p-S6 in triple negative breast cancer. | Yuan, Yuan; Wen, Wei; Yost, Susan E; Xing, Quanhua; Yan, Jin; Han, Ernest S; Mortimer, Joanne; Yim, John H | Sci Rep. 2019 May 17;9(1):7509. doi: 10.1038/s41598-019-43429-7. |

Tabela 72.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

| Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) | Data przeszukania |
|---|--|---|-------------------|
| Towarzystwa naukowe | | | |
| ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/ | Alpelisib Piqray | 61 (2) 0 (0) | 20.10.2021 |
| ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/ | Alpelisib Piqray | 40 (0) 1 (0) | 20.10.2021 |
| PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna | Alpelisyb Piqray | 0 (0) 0 (0) | 20.10.2021 |
| PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/ | Alpelisyb Piqray | 0 (0) 0 (0) | 20.10.2021 |
| Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji | | | |
| NICE https://www.nice.org.uk/ | Alpelisib Piqray | 3 (0) 1 (0) | 20.10.2021 |

| Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku | Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) | Data przeszukania |
|---|--|---|-------------------|
| FDA https://www.fda.gov/ | Alpelisib Piqray | 40 (0) 35 (0) | 20.10.2021 |
| EMA https://www.ema.europa.eu/ | Alpelisib Piqray | 41 (1) 25 (1)** | 20.10.2021 |
| clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/ | Alpelisib Piqray | 81 (1) 7 (0) | 20.10.2021 |
| Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/ | Alpelisib Piqray | 13 (1) 4 (0) | 20.10.2021 |
| Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków | | | |
| Novartis https://www.novctrd.com | Przeszukanie ręczne | 0 | 20.10.2021 |
| AstraZeneca https://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/ST/Submission/Search | Alpelisib Piqray | 0 (0) 0 (0) | 20.10.2021 |

* Te same opracowania odnaleziono w trakcie przeszukania baz informacji medycznych.

** Te same opracowania odnaleziono dla słowa kluczowego: alpelisib.

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

B.1. Charakterystyka badania SOLAR-1

SOLAR-1

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych.

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ALP w skojarzeniu z FLV w porównaniu z FLV (stosowanym w skojarzeniu z PLC) u kobiet w stanie pomenopauzalnym i mężczyzn z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.

Badanie przeprowadzono w 2 kohortach: pacjenci z obecną mutacją PIK3CA vs pacjenci bez obecnej mutacji PIK3CA (populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci z obecną mutacją PIK3CA)*

W ramach badania przeprowadzono dwie analizy:

- analizę pośrednią: mediana okresu obserwacji w kohorcie z mutacją PIK3CA: 20,0 mies. (*cut-off*: 12 czerwca 2018 roku), mediana okresu obserwacji w kohorcie bez mutacji PIK3CA: 7,4 mies. (*cut-off*: 23 grudnia 2016 roku),
- analizę finalną: mediana okresu obserwacji w kohorcie z mutacją PIK3CA: 42,4 mies. (*cut-off*: 23 kwietnia 2020 roku), mediana okresu obserwacji dla OS: 30,8 mies.)

Kryteria włączenia

1) Kobiety w stanie pomenopauzalnym^a 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) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, status potwierdzony hybrydyzacją in situ lub wynik 0, 1+ lub 2+ w badaniu IHC, przeprowadzonym przez lokalne laboratorium); 3) Zidentyfikowany status mutacji PIK3CA (obecna mutacja lub brak obecnej mutacji, potwierdzony przez laboratorium sponsora); 4) Udowodniony nawrót lub progresja choroby; 5) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej litycznej zmiany w kościach; 6) Nawrót z udokumentowaną progresją choroby w trakcie lub w ciągu 12 mies. od ukończenia HTH (neo)adiuwantowej przy braku HTH systemowej lub nawrót z progresją choroby >12 mies. od ukończenia HTH (neo)adiuwantowej oraz kolejna progresja w trakcie lub po 1 linii HTH systemowej lub nowo zdiagnozowany zaawansowany rak piersi z progresją choroby w trakcie lub po 1 linii HTH systemowej^b; 7) Nawrót lub progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu terapii z zastosowaniem inhibitora aromatazy (LTR, ANS, EXE), przy czym nie musiał to być ostatni stosowany schemat leczenia; 8) Prawidłowy stan szp ku kostnego i narządów wewnętrznych; 9) Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; 10) Zgoda na udział w badaniu

Kryteria wykluczenia

1) Wcześniejsze stosowanie CTH (z wyjątkiem (neo)adiuwantowej CTH), FLV, inhibitorów PI3K, mTOR lub AKT lub wcześniejszy udział w badaniu klinicznym (w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania lub w ciągu 5-krotności okresu półtrwania leku); 2) Znana nadwrażliwość na ALP, FLV lub inne substancje czynne zawarte w lekach; 3) Zapalny rak piersi; 4) Objawowe choroby narządów wewnętrznych lub jakakolwiek obciążenie chorobami, które wykluczają pacjenta z HTH w opinii badacza; 5) Aktualne stosowanie innych terapii przeciwnowotworowych; 6) Zabieg chirurgiczny w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania leku badanego lub brak powrotu do zdrowia po poważnych skutkach ubocznych lub brak powrotu do zdrowia w związku ze zdarzeniami niepożądanym poprzedniego leczenia przeciwnowotworowego (wyjątek: łysienie dowolnego stopnia ciężkości); 7) Wynik B lub C w skali Child-Pugh; 8) RTH ≤ 4 tyg. lub RTH z ograniczonym polem ≤ 2 tyg. przed randomizacją do badania; 9) Inny nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed randomizacją do badania (wyjątek: prawidłowo leczony podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy lub nieczerniakowego raka skóry oraz raka szyjki macicy po resekcji); 10) Przerzuty do OUN (wyjątek: ukończenie wcześniejszej terapii z powodu przerzutów do OUN ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, przerzuty do OUN są stabilne w momencie rekrutacji i pacjenci nie przyjmują steroidów i/lub indukujących-enzymy leków przeciwpadaczkowych); 11) Zdiagnozowana cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II⁹ lub zapalenie trzustki w wywiadzie; 12) Choroba przewodu pokarmowego lub zaburzenia pracy przewodu pokarmowego upośledzające wchłanianie leków; 13) Infekcja HIV, zapalenie płuc (pneumonitis), niekontrolowana choroba serca (w tym dysfunkcja mięśnia sercowego NYHA 3 i 4) i/lub niedawne zdarzenie sercowe lub inny ciężki i/lub niekontrolowany stan, który w opinii badacza stanowi przeciwwskazanie do udziału w badaniu; 14) Stosowanie leków zwiększających ryzyko wydłużenia odcinka QT lub indukujących *Torsade de Pointes*, ziołowych preparatów (w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania) lub systemowych sterydów (w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania); 15) Zgoda na antykoncepcję w przypadku mężczyzn

| POPULACJA | Mutacja PIK3CA* | | Brak mutacji PIK3CA* | |
|---|-----------------|------------|----------------------|------------|
| | ALP + FLV | PLC + FLV | ALP + FLV | PLC + FLV |
| Liczebność grup | 169 | 172 | 115 | 116 |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) | 63 (25–87) | 64 (38–92) | 62 (39–82) | 63 (32–88) |

| SOLAR-1 | | | | | | |
|----------------------------------|---|-------------------|-----------------|------------------|------|-----|
| Płeć (% kobiet) | | 99% | 100% | 100% | 100% | |
| Rasa biała (%) | | 69% | 63% | 71% | 60% | |
| Stan sprawności wg ECOG (%) | 0 | 66% | 66% | 73% | 68% | |
| | 1 | 33% | 34% | 26% | 32% | |
| | Nieznany | 1% | 1% | 1% | 0% | |
| Rodzaj wcześniejszej terapii (%) | IA | 100% | 100% | 100% | 100% | |
| | Inhibitor CDK4/6 | 5% | 6% | 6% | 7% | |
| | CTH | Ogółem | 60% | 62% ^d | 68% | 62% |
| | | Neoadiuwantowa | 15% | 17% | 17% | 20% |
| | | Adiuwantowa | 46% | 50% | 56% | 50% |
| | TMX | 35% | 36% | 32% | 43% | |
| | Linia leczenia systemowego (%) ^e | I linia | 52% | 52% | 62% | 53% |
| II linia | | 47% | 48% | 37% | 46% | |
| Status HTH (%) ^f | Pierwotna oporność na HTH | 14% | 13% | 27% | 22% | |
| | Wtórna oporność na HTH | 71% | 74% | 57% | 56% | |
| | Wrażliwość na HTH | 12% | 11% | 14% | 17% | |
| Liczba miejsc przerzutów (%) | 0 | 0% | 1% ^c | 0% | 0% | |
| | 1 | 37% | 30% | 38% | 28% | |
| | 2 | 34% | 35% | 30% | 33% | |
| | ≥3 | 28% | 34% | 31% | 39% | |
| Umiejscowienie przerzutów (%) | Piersi | 1% | 2% | 4% | 3% | |
| | Kości | Ogółem | 78% | 70% | 69% | 77% |
| | | Wyłącznie | 25% | 20% | 23% | 20% |
| | Narządy wewnętrzne | Ogółem | 55% | 58% | 57% | 64% |
| | | Wątroba | 29% | 31% | 36% | 31% |
| | | Płuca | 34% | 40% | 32% | 47% |
| | | Płuca lub wątroba | 50% | 50% | 49% | 48% |
| | | Inne | 2% | 1% | 1% | 3% |
| | Węzły chłonne | 33% | 38% | 37% | 46% | |
| | Inne miejsce | 17% | 15% | 17% | 20% | |
| INTERWENCJA | | | | | | |
| Schemat leczenia | ALP + FLV | PLC + FLV | | | | |

SOLAR-1

| | | | |
|---|---|--|--|
| Dawkowanie | <ul style="list-style-type: none"> • ALP: doustnie w dawce 300 mg (1 tabletka 200 mg oraz 2 tabletki 50 mg) codziennie w trakcie cyklu trwającego 28 dni, dopuszczalna redukcja dawki • 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 300 mg (1 tabletka 200 mg oraz 2 tabletki 50 mg) codziennie w trakcie cyklu trwającego 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 | <p><u>Kohorta z mutacją PIK3CA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analiza pośrednia: mediana [IQR] ekspozycji na leczenie ALP: 5,5 mies. [1,6–13,0] FLV: bd mediana (zakres) ekspozycji na leczenie ALP + FLV: 5,5 mies. (0,0–29,0) • analiza finalna: mediana (zakres) ekspozycji na leczenie ALP: 5,5 mies. (0–51,4) FLV: 8,3 mies. (0,4–51,4) <p><u>Kohorta bez mutacji PIK3CA:</u></p> <p>mediana (zakres) ekspozycji na leczenie ALP + FLV: 5,6 mies. (0,3–30,8)</p> | <p><u>Kohorta z mutacją PIK3CA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analiza pośrednia: mediana [IQR] ekspozycji na leczenie PLC: 4,6 mies. [1,9–13,1] FLV: bd mediana (zakres) ekspozycji na leczenie PLC + FLV: 4,6 mies. (0,0–30,1) • analiza finalna: mediana (zakres) ekspozycji na leczenie PLC: 4,6 mies. (0–52,5) FLV: 5,5 mies. (0,5–52,5) <p><u>Kohorta bez mutacji PIK3CA:</u></p> <p>mediana (zakres) ekspozycji na leczenie PLC + FLV: 6,2 mies. (0,5–29,5)</p> | <p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu pacjenta lub przerwania terapii z innych powodów.</p> |
| Okres obserwacji | <p><u>Kohorta z mutacją PIK3CA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji (zakres): 20,0 mies. (10,7–33,3; cut-off: 12 czerwca 2018 roku), • analiza finalna: mediana okresu obserwacji (zakres): 42,4 mies. (33,1–55,7), mediana okresu obserwacji dla OS (zakres): 30,8 mies. (0,4–53,4; cut-off: 23 kwietnia 2020 roku). <p><u>Kohorta bez mutacji PIK3CA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana okresu obserwacji: 7,4 mies. (0,1–16,4 mies., cut-off: 23 grudnia 2016 roku). <p>Ocena bezpieczeństwa była prowadzona przez przynajmniej 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leczenia.</p> | | |
| Kointerwencje | Dopuszczano możliwość zastosowania leków przeciwcukrzycowych lub zapobiegających skórnym zdarzeniom niepożądanym (metformina, miejscowe kortykosteroidy) | | |
| Cross-over pacjentów | Cross-over pomiędzy grupami nie był dozwolony | | |
| Uwagi | Pacjenci, którzy zaprzestali terapii ALP lub PLC mogli wciąż otrzymywać FLV | | |
| OCENA WIARYGODNOŚCI | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMIT) | IIA | | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | <i>Superiority</i> | | |
| I° punkt końcowy | Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza w kohorcie pacjentów z mutacją PIK3CA | | |
| Randomizacja | TAK, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do wątroby lub do płuc (obecne vs brak) oraz wcześniejsze stosowanie inhibitora CDK4/6 (tak vs nie) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS/IWRS. Przed randomizacją pacjenci zostali przydzieleni do odpowiedniej kohorty w zależności od statusu mutacji PIK3CA, następnie randomizacja była przeprowadzana osobno w obrębie każdej kohorty. | | |
| Ukrycie kodu randomizacji | Prawidłowe | | |
| Zaślepienie | TAK (pacjenci, personel medyczny, badacz, osoba oceniająca wyniki, sponsor) | | |
| Metoda analizy wyników | Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę dowolnego badanego leku (<i>any trial agent</i>)) | | |

SOLAR-1

| | | |
|--|---|--|
| Utrata z badania n (%) | Kohorta z mutacją PIK3CA: | Kohorta z mutacją PIK3CA: |
| | <ul style="list-style-type: none"> nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/169 (0%) zaprzestanie terapii ogółem: analiza pośrednia: 127/169 (75%) analiza finalna: 148/169 (88%) | <ul style="list-style-type: none"> nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/172 (1%) zaprzestanie terapii ogółem: analiza pośrednia: 139/172 (81%) analiza finalna: 164/172 (95%) |
| Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania | Kohorta bez mutacji PIK3CA: | Kohorta bez mutacji PIK3CA: |
| | <ul style="list-style-type: none"> nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/115 (0%) zaprzestanie terapii ogółem: 102/115 (89%) | <ul style="list-style-type: none"> nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0/116 (0%) zaprzestanie terapii ogółem: 102/116 (88%) |
| Ocena w skali Cochrane (RoB2) | Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | Niskie |
| | Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji | Niskie |
| | Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych | Niskie |
| | Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | Niskie |
| | Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | Niskie |
| | Ogólne ryzyko błędu | 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) w kohorcie pacjentów z mutacją PIK3CA, bez mutacji PIK3CA oraz w zależności od poziomu krążącego DNA nowotworowego, przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu) w kohorcie pacjentów z mutacją PIK3CA oraz bez mutacji PIK3CA, odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z CR lub PR), korzyść kliniczna (CBR ang. <i>clinical benefit rate</i>, odsetek pacjentów z CR, PR lub SD trwającą co najmniej 24 tyg. lub brakiem CR oraz brakiem PD trwającym co najmniej 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 wg kryteriów RECIST 1.1. 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 oraz ocena ECOG | |

ALP – alpelisyb; ANS – anastrozol; CTH – chemioterapia (ang. *chemotherapy*); FLV – fulwestrant (ang. *fulvestrant*); EXE – eksemestan (ang. *exemestane*); FSH – hormon folikulotropowy (ang. *folicle-stimulating hormone*); HTH – hormonoterapia (ang. *hormonotherapy*); IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowej (ang. *interactive voice-response system*); IWRS – interaktywny system internetowy (ang. *interactive web-response system*); LTR – letrozol; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PLC – placebo; RTH – radioterapia; TMX – tamoksyfen (ang. *tamoxifen*)

* Populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci z obecną mutacją PIK3CA, jednak ze względu na sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa (wyniki częściowo raportowane dla całej populacji badania) przedstawiono charakterystyki obu kohort (z obecną mutacją PIK3CA oraz bez obecnej mutacji PIK3CA).

a) Stan po obustronnym usunięciu jajników lub wiek ≥ 60 lat lub wiek < 60 lat co najmniej rok od ostatniej miesiączki (przy braku innych przyczyn: CTH, TMX, toremifen, supresja jajników) i pomenopauzalne stężenie FSH oraz estradiolu.

b) Do badania nie włączano pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem piersi uprzednio nieleczonym HTH lub pacjentów z progresją choroby w trakcie lub w ciągu 12 mies. od ukończenia HTH (neo)adiuwantowej oraz kolejna progresja choroby po 1 linii HTH systemowej.

c) W kohorcie pacjentów z mutacją PIK3CA w ramieniu PLC + FLV 1 pacjent miał raka piersi lokalnie zaawansowanego bez przerzutów.

d) W kohorcie pacjentów z mutacją PIK3CA w ramieniu PLC + FLV 1 pacjent otrzymał uprzednio CTH systemową, co zostało zaraportowane jako naruszenie protokołu.

e) W każdej kohorcie po 3 pacjentów (2 pacjentów w ramieniu ALP + FLV oraz 1 pacjent w ramieniu PLC + FLV w obu kohortach) zostało wykluczonych z badania z powodu naruszenia protokołu.

f) Pierwotna oporność na HTH była definiowana jako nawrót choroby w trakcie 24 mies. stosowania HTH adiuwantowej lub progresja choroby w trakcie 6 mies. stosowania HTH systemowej. Wtórna oporność na HTH była definiowana jako nawrót choroby w trakcie ≥ 24 mies. stosowania HTH adiuwantowej lub nawrót choroby w ciągu 12 mies. po zakończeniu HTH adiuwantowej lub progresja choroby w trakcie ≥ 6 mies. stosowania HTH systemowej. Wrażliwość na HTH była definiowana jako nawrót choroby w ciągu ≥ 12 mies. po zakończeniu HTH adiuwantowej przy braku stosowania HTH systemowej. Po rozpoczęciu badania wprowadzono zmianę do protokołu – pacjenci wrażliwi na HTH byli wykluczani z badania.

g) Wartość glikemii na czczo ≤ 140 mg/dL oraz poziom HbA1c $\leq 6,4\%$. Kryteria zostały zmodyfikowane w ramach poprawek do protokołu: wykluczono pacjentów z HbA1c $\geq 6,5\%$ oraz wartością glikemii na czczo ≥ 126 mg/dL.

B.2. Ocena wiarygodności badania SOLAR-1

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|---|---|
| Szczegóły badania | |
| Referencja | SOLAR-1 |
| Projekt badania | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych |
| <input type="checkbox"/> | • Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych |
| <input type="checkbox"/> | • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: | |
| Interwencja | ALP + FLV |
| Komparator: | FLV |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu | I-rzędowy punkt końcowy: Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza w kohorcie pacjentów z mutacją PIK3CA |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | HR = 0,65 95%CI [0,50; 0,85] |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...? | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) |
| <input type="checkbox"/> | • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone): | |
| <input type="checkbox"/> | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem |
| <input type="checkbox"/> | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy |
| <input type="checkbox"/> | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania |
| • Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Protokół badania |
| <input type="checkbox"/> | Plan analizy statystycznej (SAP) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) |
| <input type="checkbox"/> | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Abstrakty konferencyjne dot. badania |
| <input type="checkbox"/> | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) |
| <input type="checkbox"/> | Wniosek do komisji etyki badań |
| <input type="checkbox"/> | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja z badaczem |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja ze sponsorem |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|---|---|-------------------------------------|
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | | |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa? | Randomizacja w układzie 1:1, ze stratyfikacją, z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS/IWRS | T |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji? | | T |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji? | Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami | N |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|---|---|-------------------------------------|
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | | |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania? | | N |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania? | Badanie zaślepienie. Pacjenci oraz personel medyczny nie byli świadomi przydzielonej interwencji | N |
| 2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania? | - | ND |
| 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik? | - | ND |
| 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami? | - | ND |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? | Analiza ITT | T |
| 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach | | |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników? | Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 0% oraz 1% pacjentów odpowiednio z grup ALP + FLV oraz FLV, prawidłowy opis przyczyn zaprzestania terapii w badaniu | T |
| 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? | - | ND |
| 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? | - | ND |
| 3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Przeżycie wolne od progresji było oceniane jako przeżycie od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu, wg kryteriów RECIST 1.1. | N |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? | Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach | N |
| 4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | Zarówno badacz, jak i osoba oceniająca wyniki nie byli świadomi, którą interwencję otrzymał pacjent | N |
| 4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | - | ND |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|--|---|-------------------------------------|
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | | |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane? | Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny | T |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z... | | |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego? | Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Podano jasne definicje, skale oraz punkty czasowe, dla których przedstawiono wyniki | N |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych? | | N |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie | | |

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

B.3. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej

| Wang 2020a | |
|--|-----------|
| Jednoośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem była ocena profilu bezpieczeństwa ALP odnośnie do występowania dermatologicznych zdarzeń niepożądanych. | |
| Do badania włączono 93 pacjentów leczonych ALP w ramach badań klinicznych (NCT01870505, NCT02167854, NCT02734615, NCT03056755) oraz 9 pacjentów leczonych ALP w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej po rejestracji ALP przez FDA (w ramach niniejszej analizy scharakteryzowano wyłącznie tą grupę pacjentów). | |
| Kryteria włączenia | |
| 1) Leczenie ALP w ośrodku onkologicznym Memorial Sloan Kettering Cancer Center w Nowym Jorku w okresie od 1 czerwca 2013 roku do 31 lipca 2019 roku. | |
| Kryteria wykluczenia | |
| bd | |
| POPULACJA | ALP + FLV |
| Liczebność grupy | 9 |
| Wiek pacjentów w latach: średnia (SEM) | 65 (4,5) |
| Płeć (% kobiet) | 78% |
| Rasa biała (%) | 56% |
| Rak piersi HR+ z mutacją PIK3CA | 67% |
| Pierwotna lokalizacja nowotworu (%) | |
| Rak prostaty | 11% |
| Rak płuc (płaskonabłonkowy) | 11% |
| Pozasutkowa postać choroby Pageta | 11% |

| Wang 2020a | | |
|--|--|----|
| Rodzaj wcześniejszej terapii (%) | IA | bd |
| | Inhibitor CDK4/6 | bd |
| | CTH | bd |
| INTERWENCJA | | |
| Schemat leczenia | ALP + FLV | |
| Dawkowanie | <ul style="list-style-type: none"> • ALP: mediana (zakres) dawki 300 mg (200–300) • FLV: bd | |
| Okres leczenia | bd | |
| Okres obserwacji | bd | |
| Kointerwencje | bd | |
| METODYKA | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | IVB | |
| Kierunek obserwacji | Badanie retrospektywne | |
| Sponsor badania | Badanie częściowo sfinansowane z grantu NIH/NCI Cancer Center Support Grant | |
| Lokalizacja badania | Badanie jednośrodkowe (USA) | |
| Ocena wg skali NICE | 3/8 | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • częstość wystąpienia dermatologicznych zdarzeń niepożądanych (jeden parametr oceniony w podgrupie pacjentów leczonych ALP w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej po rejestracji ALP przez FDA (w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie tę grupę pacjentów), • czas do wystąpienia i czas trwania dermatologicznych zdarzeń niepożądanych, • profilaktyczne stosowanie leków przeciwhistaminowych, • morfologia wysypki, objawy towarzyszące, nasilenie oraz powierzchnia ciała objęta wysypką, • parametry laboratoryjne, • częstość dostosowywania dawki i/lub tymczasowego przerywania terapii ALP z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych | |
| Metody oceny stosowane w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0 | |

| Hester 2021 | |
|--|--|
| Jednośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem była ocena profilu bezpieczeństwa ALP + FLV wśród pacjentów otrzymujących leczenie w ramach wczesnego dostępu do terapii (ang. <i>managed access program</i>) w Niemczech w okresie od listopada 2019 roku do września 2020 roku | |
| Kryteria włączenia | |
| <p>1) Dorośli pacjenci (kobiety lub mężczyźni) z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2- (potwierdzonym histologicznie i/lub cytologicznie); 2) Obecność mutacji PIK3CA w tkance guza lub ctDNA potwierdzona przez lokalne laboratorium; 3) Kobiety w stanie pomenopauzalnym;^a 4) Wskazanie do hormonoterapii; 5) Progresja w trakcie lub po terapii z użyciem IA (brak wymogu, że to ostatnio przyjmowana terapia); 6) Progresja w trakcie lub po terapii z użyciem CDK 4/6 (brak wymogu, że to ostatnio przyjmowana terapia); 7) Progresja w trakcie lub po terapii inh bitorem mTOR (ewerolimus; brak wymogu, że to ostatnio przyjmowana terapia); 8) Progresja w trakcie lub po terapii tamoksyfenem, chyba że terapia ta nie została uznana przez lekarza za odpowiednią (brak wymogu, że to ostatnio przyjmowana terapia); 9) Prawidłowy stan szpiku kostnego i narządów wewnętrznych (określony na podstawie wartości laboratoryjnych, szczegóły w suplemencie do publikacji do badania); 10) Brak kwalifikacji lub nie branie udziału w jakimkolwiek badaniu klinicznym dla alpelisybu; 11) Zgoda na udział w programie leczenia; 12) Stosowanie skutecznych metod antykoncepcji</p> | |

Hester 2021

Kryteria wykluczenia

1) Nadwrażliwość na jakiegokolwiek leki lub metabolity z grupy inhibitorów PI3K; 2) Wskazanie do CTH w obecnym stanie choroby; 3) Cukrzyca typu I lub niekontrolowana cukrzyca typu II; 4) Brak ustąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z wcześniejszą terapią przeciwnowotworową (konieczna redukcja do 1. stopnia lub lepiej, z wyjątkiem łysienia); 5) Poważny zabieg operacyjny w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia ALP; 6) Przyjmowanie dużych dawek kortykosteroidów systemowych w ciągu ≤2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia ALP; 7) Przyjmowanie leków, o których wiadomo że są silnymi inhibitorami lub induktorami izoenzymu CYP3A4, warfaryny lub innych pochodnych kumaryny (dozwolone leczenie heparyną, heparyną drobnocząsteczkową lub fondaparinuxem); 8) Inne współistniejące ciężkie i/lub niekontrolowane choroby, które w ocenie lekarza uniemożliwiają leczenie ALP; 9) Infekcja HIV; 10) Choroby serca (m.in. zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa, poważna niekontrolowana arytmia serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu ≤6 mies. przed rozpoczęciem leczenia ALP); 11) Upośledzenie funkcji lub choroby przewodu pokarmowego, które mogą znacząco zmieniać wchłanianie ALP; 12) Niekontrolowane zajęcie ośrodkowego układu nerwowego

| POPULACJA | ALP + FLV | |
|---|-----------------------------|------|
| Liczebność grupy | 8 | |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) | 64,5 (42–72) | |
| Płeć (% kobiet) | bd | |
| Rasa biała (%) | bd | |
| Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres) | 4,5 (2–11) | |
| Rodzaj wcześniejszej terapii (%) | IA | 100% |
| | Inhibitor CDK4/6 | 100% |
| | Inhibitor mTOR (ewerolimus) | 100% |
| | CTH | bd |

INTERWENCJA

| | |
|------------------|---|
| Schemat leczenia | ALP + FLV |
| Dawkowanie | <ul style="list-style-type: none"> • ALP: bd • FLV: bd |
| Okres leczenia | Mediana (zakres) okresu leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • 3,42 mies. = 104 dni (98–132) wśród pacjentów, u których zakończono leczenie (4 pacjentów) • 3,95 mies. = 120 dni (7–249) wśród pacjentów nadal leczonych (4 pacjentów) |
| Okres obserwacji | Mediana (zakres) okresu obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • 3,42 mies. = 104 dni (98–132) wśród pacjentów, u których zakończono leczenie (4 pacjentów) • 3,95 mies. = 120 dni (7–249) wśród pacjentów nadal leczonych (4 pacjentów; dane na dzień 31 sierpnia 2020 roku) |
| Kointerwencje | bd |

METODYKA

| | |
|--|--|
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | IVB |
| Kierunek obserwacji | Badanie retrospektywne |
| Sponsor badania | Brak |
| Lokalizacja badania | Badanie jednośrodkowe (Niemcy) |
| Ocena wg skali NICE | 3/8 |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (liczba pacjentów z progresją choroby, regresją oraz stabilną chorobą), • toksyczność terapii |
| Metody oceny stosowane w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.03. |

ctDNA – DNA nowotworowe krążące we krwi (ang. *circulating tumor DNA*)

a) Do badania włączono 2 pacjentki w stanie przedmenopauzalnym po obustronnym usunięciu jajników.

B.4. Ocena wiarygodności badania efektywności rzeczywistej

Tabela 73.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

| Pytanie | Wang 2020a | Hester 2021 |
|--|------------|-------------|
| Czy badanie było wielośrodkowe? | 0 | 0 |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | 1 | 1 |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | 0 | 1 |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | 1 | 0 |
| Czy badanie było prospektywne? | 0 | 0 |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 0 | 0 |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | 1 | 1 |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | 0 | 0 |
| SUMA | 3/8 | 3/8 |

TAK = 1 / NIE = 0

B.5. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań BYLieve i Turner 2021

B.5.1. BYLieve

| BYLieve |
|--|
| <p>Wielośrodkowe, nierandomizowane badanie II fazy w układzie grup równoległych.</p> <p>Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ALP w skojarzeniu z FLV u kobiet w stanie pomenopauzalnym i mężczyzn z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi oraz mutacją PIK3CA, u których wystąpiła progresja po poprzedniej terapii zawierającej inhibitor CDK4/6</p> <p>W ramach badania brali udział pacjenci z 3 kohort^a:</p> <p>Kohorta A: pacjenci po uprzednim leczeniu inhibitorami CDK4/6 + IA, leczeni ALP + FLV, Kohorta B: pacjenci po uprzednim leczeniu inhibitorami CDK4/6 + FLV, leczeni ALP + letrozolem, Kohorta C: pacjenci po uprzednim leczeniu systemowym CTH lub leczeniu hormonalnym (w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią celowaną, z wykluczeniem CDK4/6 + IA), leczeni ALP + FLV.</p> <p>Badanie BYLieve jest w toku. W ramach badania przeprowadzono do tej pory:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwszą analizę pośrednią: mediana okresu obserwacji 5,3 mies. (bd o dacie cut-off) • Drugą analizę pośrednią: mediana okresu obserwacji: 11,7 mies. (cut-off: grudzień 2019) |
| <p>Kryteria włączenia^a</p> <p>1) Kobiety w stanie pomenopauzalnym^b lub przedmenopauzalnym^c oraz mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy (HR+), 3) Ujemny status genu HER2 (HER2-, status potwierdzony hybrydyzacją in situ lub wynik 0, 1+ lub 2+ w badaniu IHC, przeprowadzonym przez lokalne laboratorium); 4) Zidentyfikowany status mutacji PIK3CA (obecna mutacja lub brak obecnej mutacji, potwierdzony przez laboratorium sponsora); 5) Udokumentowana progresja nowotworu w trakcie lub po leczeniu skojarzonym inhibitorem CDK 4/6 + IA; Inh bitor CDK 4/6 + IA musi być ostatnim schematem leczenia przed włączeniem do badania; 6) Nie więcej niż dwie (2) wcześniejsze terapie przeciwnowotworowe w zaawansowanym raku piersi; 7) Nie więcej niż jeden wcześniejszy schemat chemioterapii w przypadku choroby przerzutowej (lub lokalnie zaawansowanej w przypadku pacjentów z kohorty C); 8) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej litycznej zmiany w kościach; 9) Stan sprawności ≤ 2 wg ECOG; 10) Poziom glikemii na czczo (FPG) ≤ 140 mg/dl (7,7 mmol/l) i hemoglobiny glikozylowanej (HbA1c) $\leq 6,4\%$ (obowiązujące oba kryteria); 11) Odpowiednia czynność szp ku kostnego, układu krążenia, wątroby i nerek</p> |
| <p>Kryteria wykluczenia^a</p> |

BYLieve

1) Nadwrażliwość na ALP lub FLV; 2) Wcześniejsze stosowanie ALP (lub jakiegokolwiek inhibitora PIK3CA), leków anty HER lub jakiegokolwiek leku stosowanego w badaniu; 3) Rozpoznanie cukrzycy typu I lub II; 4) Współistniejący nowotwór złośliwy lub nowotwór złośliwy występujący ciągu 3 lat od skryningu, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego, nieczerniakowego raka skóry lub usuniętego raka szyjki macicy 5) Radioterapia ≤ 4 tygodnie lub ograniczone napromieniowanie paliatywne ≤ 2 tygodnie przed włączeniem do badania ; 6) Ostre zapalenie trzustki w ciągu 1 roku od skryningu lub historia zapalenia trzustki w wywiadzie; 7) Pacjenci z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN); z wyjątkiem gdy minęły co najmniej 4 tygodnie od zakończenia wcześniejszej terapii (w tym radioterapii i/lub zabiegu chirurgicznego) do rozpoczęcia leczenia w ramach badania oraz występowania klinicznie stabilnego guza OUN w czasie skryningu, który jest nieleczony lub bez objawów progresji przez co najmniej 4 tygodnie po leczeniu, co ustalono na podstawie badania klinicznego i obrazowania mózgu (MRI lub CT) w okresie przesiewowym oraz leczenie stabilną niską dawką steroidów przez 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania leczenia; 8) Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby (klasa Child Pugh B/C); 9) Zaburzenia czynności przewodu pokarmowego (GI) lub choroba przewodu pokarmowego, które mogą znacząco zmniejszyć wchłanianie badanych leków; 10) Udokumentowane zapalenie płuc/choroba śródmiąższowa płuc, która jest aktywna i wymaga leczenia; 11) Występujące w wywiadzie ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS), rumień wielopostaciowy (EM), toksyczna martwica naskórka (TEN) lub polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS); 12) Niewyleczona martwica kości szczęki; 13) Stosowanie innego leczenia przeciwnowotworowego

| POPULACJA | | ALP + FLV (Kohorta A) |
|--|--|-----------------------|
| Liczebność grupy | | 127 |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) | | 58 (48–65) |
| Wiek pacjentów w latach (%) | <50 | 31% |
| | 50–65 | 44% |
| | ≥ 65 | 25% |
| Płeć (% kobiet) | | 100% |
| Rasa biała (%) | | 64% |
| Potwierdzony status mutacji PIK3CA | | 95% |
| Status sprawności wg ECOG (%) | 0 | 62% |
| | 1 | 32% |
| | 2 | 2% |
| | Brak danych | 4% |
| Liczba poprzednich linii leczenia choroby przerzutowej (%) | 0 | 12% |
| | 1 | 70% |
| | 2 | 17% |
| | 3 | 2% |
| Liczba poprzednich linii HTH (%) | 0 | 12% |
| | 1 | 77% |
| | 2 | 11% |
| Status HTH (%) | Pierwotna oporność na HTH ^e | 21% |
| | Wtórna oporność na HTH ^f | 60% |
| | Wrażliwość na HTH ^g | 1% |
| Wcześniejsze leczenie FLV lub CTH w ramach I linii leczenia choroby przerzutowej | FLV | 0% |
| | CTH | 6% |
| Kości | | 85% |

| BYLieve | | |
|--|--|------------------|
| Lokalizacja przerzutów (%) | Wyłącznie kości | 19% |
| | Narządy wewnętrzne (ogółem) | 67% |
| | Płuca | 34% |
| | Wątroba | 46% ^d |
| | Inne narządy trzewne | 6% |
| | Węzły chłonne | 29% |
| | Skóra | 3% |
| | Piersi | 4% |
| | OUN | 2% |
| | Inne | 9% |
| INTERWENCJA | | |
| Schemat leczenia | ALP + FLV | |
| Dawkowanie | <ul style="list-style-type: none"> ALP: doustnie w dawce 300 mg codziennie w trakcie cyklu trwającego 28 dni, dopuszczalna redukcja dawki 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 | <p>Leczenie zarówno ALP jak i FLV; mediana (IQR): 7,4 mies. (2,8–9,2)</p> <p>ALP; mediana (IQR): 5,1 mies. (1,8–8,6)</p> <p>FLV; mediana (IQR): 6,5 mies. (2,3–9,0)</p> <p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu pacjenta lub przerwania terapii z innych powodów.</p> | |
| Okres obserwacji | Leczenie zarówno ALP jak i FLV; mediana (IQR): 11,7 mies. (8,5–15,9) | |
| Kointerwencje | Leki antyhiperglikemiczne stosowane u pacjentów, u których wystąpiła hyperglikemia (m.in. metformina, insulina) | |
| METODYKA | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMIT) | IIC | |
| Kierunek obserwacji | Prospektywny | |
| Sponsor badania | Novartis Pharmaceuticals | |
| Lokalizacja badania | 144 ośrodków (Argentyna, Belgia, Chile, Francja, Hiszpania, Izrael, Japonia, Kanada, Niemcy, Niderlandy, Republika Korei, Singapur, Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Włochy) | |
| Ocena wg skali NICE | 6/8 | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z PFS (przeżyciem od momentu rozpoczęcia terapii do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) w 6. miesiącu leczenia (ocena badacza), PFS w ocenie badacza PFS po następnej linii leczenia (PFS2) Odpowiedź na leczenie (w ocenie badacza) Czas trwania odpowiedzi na leczenie Przeżycie całkowite Bezpieczeństwo | |
| Metody oceny stosowane w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> PFS, PFS2 : kryteria Recist v1.1 Bezpieczeństwo: Common Terminology Criteria for Adverse Events - wersja version 4.03. | |

a) Ze względu na przedmiot niniejszej analizy oraz dostępność opublikowanych danych, w charakterystyce badania BYLieve uwzględniono tylko pacjentów z Kohorty A.

b) Wiek ≥ 60 lat lub u kobiet w wieku < 60 lat co najmniej rok od ostatniej miesiączki (przy braku innych przyczyn: CTH, TMX, toremifen, lub wcześniejsza obustronna supresja jajników) i pomenopauzalne stężenie FSH i/lub estradiolu lub wcześniejsze obustronne wycięcie jajników.

- c) Występowanie ostatniej miesiączki w ciągu ostatnich 12 miesięcy; lub w przypadku leczenia tamoksyfenem lub toremifenem w ciągu ostatnich 14 dni: stężenie estradiolu i FSH w osoczu mieści się w zakresie przedmenopauzalnym zgodnie z lokalnym prawidłowym zakresem; lub w przypadku braku miesiączki wywołanego terapią: stężenie estradiolu i/lub FSH w osoczu mieści się w zakresie przedmenopauzalnym zgodnie z lokalnym prawidłowym zakresem.
- d) Na podstawie publikacji „Brak autora 2021”, stanowiącej korektę do publikacji Rugo 2021a.
- e) Pierwotna oporność na HTH: nawrót choroby w trakcie <24 mies. w przypadku stosowania HTH adiuwantowej lub progresja choroby w trakcie <6 mies. w przypadku stosowania HTH systemowej.
- f) Wtórna oporność na HTH: nawrót choroby w trakcie ≥24 mies. w przypadku stosowania HTH adiuwantowej lub nawrót choroby w trakcie <12 mies. od ukończenia HTH adiuwantowej lub progresja choroby w trakcie ≥6 mies. w przypadku stosowania HTH systemowej.
- g) Wrażliwość na HTH: nawrót choroby w trakcie ≥12 mies. w przypadku stosowania HTH adiuwantowej lub progresja choroby w trakcie ≥12 mies. w przypadku stosowania HTH systemowej.

Tabela 74.
Ocena wiarygodności badania BYLieve w skali NICE

| Pytanie | BYLieve |
|--|------------|
| Czy badanie było wieloośrodkowe? | 1 |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | 1 |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | 1 |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | 1 |
| Czy badanie było prospektywne? | 1 |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 0 |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | 1 |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | 1 |
| SUMA | 7/8 |

*W ramach niniejszej analizy brano pod uwagę jedną kohortę pacjentów (kohorta A) stąd ocenę wiarygodności badania przeprowadzono w skali NICE
TAK = 1 / NIE = 0

B.5.2. Turner 2021

| Turner 2021 |
|--|
| <p>Retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa ALP + FLV w porównaniu ze standardowym leczeniem (SoC) stosowanym u pacjentów z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi oraz obecną mutacją PIK3CA, u których wystąpiła progresja po zastosowaniu inh bitora CDK4/6</p> <p>Badanie przeprowadzono w 2 kohortach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Kohortę stanowili pacjenci z badania klinicznego BYLieve (NCT03056755) stosujący ALP +FLV 2. Kohortę stanowili pacjenci leczeni SoC w warunkach rzeczywistej praktyki, którzy zostali zidentyfikowani w amerykańskiej bazie clinico-genomics (CGDB) i spełniali kryteria włączenia do badania ByLieve |
| Kryteria włączenia |
| <p>Kryteria włączenia do badania klinicznego BYLieve (w ramach kohorty A):</p> <p>1) Kobiety w stanie pomenopauzalnym^a lub przedmenopauzalnym^b oraz mężczyźni w wieku ≥18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy (HR+); 3) Ujemny status genu HER2 (HER2-, status potwierdzony hybrydyzacją in situ lub wynik 0, 1+ lub 2+ w badaniu IHC, przeprowadzonym przez lokalne laboratorium); 4) Zidentyfikowany status mutacji PIK3CA (obecna mutacja lub brak obecnej mutacji, potwierdzony przez laboratorium sponsora); 5) Udokumentowana progresja nowotworu w trakcie lub po leczeniu skojarzonym inhibitorem CDK 4/6 + IA; Inh bitor CDK 4/6 + IA musi być ostatnim schematem leczenia przed włączeniem do badania; 6) Nie więcej niż dwie (2) wcześniejsze terapie przeciwnowotworowe w zaawansowanym raku piersi; 7) Nie więcej niż jeden wcześniejszy schemat chemioterapii w przypadku choroby przerzutowej (lub lokalnie zaawansowanej w przypadku pacjentów z kohorty SoC); 8) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej litycznej zmiany w kościach; 9) Stan sprawności ≤2 wg ECOG; 10) Poziom glikemii na czczo (FPG) ≤140 mg/dl (7,7 mmol/l) i hemoglobiny glikozylowanej (HbA1c) ≤6,4% (obowiązujące oba kryteria); 11) Odpowiednia czynność szp ku kostnego, układu krzepnięcia, wątroby i nerek</p> |
| Kryteria wykluczenia ^c |

Turner 2021

- 1) Nadwrażliwość na ALP lub FLV; 2) Wcześniejsze stosowanie ALP (lub jakiegokolwiek inhibitora PIK3CA), leków anty HER lub jakiegokolwiek leku stosowanego w badaniu; 3) Rozpoznanie cukrzycy typu I lub II; 4) Wspólniejący nowotwór złośliwy lub nowotwór złośliwy występujący ciągu 3 lat od skringingu, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego, nieczerniakowego raka skóry lub usuniętego raka szyjki macicy
- 5) Radioterapia ≤4 tygodnie lub ograniczone napromieniowanie paliatywne ≤ 2 tygodnie przed włączeniem do badania ; 6) Ostre zapalenie trzustki w ciągu 1 roku od skringingu lub historia zapalenia trzustki w wywiadzie; 7) Pacjenci z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN); z wyjątkiem gdy minęły co najmniej 4 tygodnie od zakończenia wcześniejszej terapii (w tym radioterapii i/lub zabiegu chirurgicznego) do rozpoczęcia leczenia w ramach badania oraz występowania klinicznie stabilnego guza OUN w czasie skringingu, który jest nieleczonej lub bez objawów progresji przez co najmniej 4 tygodnie po leczeniu, co ustalono na podstawie badania klinicznego i obrazowania mózgu (MRI lub CT) w okresie przesiewowym oraz leczenie stabilną niską dawką steroidów przez 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania leczenia; 8) Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby (klasa Child Pugh B/C); 9) Zaburzenia czynności przewodu pokarmowego (GI) lub choroba przewodu pokarmowego, które mogą znacząco zmieniać wchłanianie badanych leków; 10) Udokumentowane zapalenie płuc/choroba śródmiąższowa płuc, która jest aktywna i wymaga leczenia; 11) Występujące w wywiadzie ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS), rumień wielopostaciowy (EM), toksyczna martwica naskórka (TEN) lub polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS); 12) Niewyleczona martwica kości szczęki; 13) Stosowanie innego leczenia przeciwnowotworowego

| POPULACJA | | Przed dostosowaniem | | Po dostosowaniu metodą szans („weighting by odds”) | | Po dostosowaniu metodą najbliższego sąsiada („greedy nearest neighbor matching”) | | Po dokładnym dostosowaniu („exact matching”) | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-----|--|-----|--|-----|--|-----|
| | | ALP + FLV | SoC | ALP + FLV | SoC | ALP + FLV | SoC | ALP + FLV | SoC |
| Liczebność grupy | | 120 | 95 | 120 | 116 | 76 | 76 | 61 | 61 |
| Wiek pacjentów w latach (%) | <50 | 29% | 14% | 29% | 26% | 17% | 17% | 12% | 12% |
| | 50–65 | 45% | 52% | 45% | 48% | 58% | 55% | 61% | 61% |
| | ≥65 | 26% | 35% | 26% | 26% | 25% | 28% | 28% | 28% |
| Płeć (% kobiet) | | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Rasa biała (%) | | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Pierwotna lokalizacja nowotworu (%) | Rak piersi HR+ z mutacją PIK3CA | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| | Rak prostaty | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| | Rak płuc (płaskonabłonkowy) | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| | Pozasutkowa postać choroby Pageta | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Łączna liczba lokalizacji przerzutów | <3 | 70% | 60% | 70% | 68% | 66% | 63% | 67% | 67% |
| | ≥3 | 30% | 40% | 30% | 32% | 34% | 37% | 33% | 33% |
| Lokalizacja przerzutów | Tylko do kości | 18% | 21% | 18% | 21% | 22% | 18% | 21% | 21% |
| | Płuca/wątroba | 67% | 59% | 67% | 63% | 59% | 62% | 59% | 59% |
| Czas od pierwszej diagnozy (miesiące) | <27 | 26% | 23% | 26% | 26% | 24% | 24% | 25% | 25% |
| | 27–60 | 25% | 25% | 25% | 25% | 21% | 22% | 20% | 20% |
| | 60–128 | 26% | 25% | 26% | 27% | 26% | 26% | 28% | 28% |
| | ≥128 | 23% | 26% | 23% | 22% | 29% | 28% | 28% | 28% |

| Turner 2021 | |
|---|---|
| INTERWENCJA | |
| Schemat leczenia | ALP + FLV SoC: W ramach leczenia najczęściej stosowano FLV (45%), inhibitory CDK4/6 (36%), chemioterapia (32%), ewerolimus (18%), letrozol (16%) Szczegółowy skład SoC przedstawiono w odrębnej tabeli (Tabela 75) |
| Dawkowanie | • ALP + FLV jak w badaniu BYLieve • SoC – wg zaleceń |
| Okres leczenia | bd |
| Okres obserwacji | bd |
| Kointerwencje | bd |
| METODYKA | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMIT) | IIIC i IVA; analizę Turner 2021 traktowano jako zestawienie wyników jednego ramienia (kohorty A) badania BYLieve (IIIC wg AOTMIT) z wynikami retrospektywnie uzyskanymi danymi pacjentów z rejestru pacjentów (IVA) |
| Kierunek obserwacji | Retrospektywny |
| Sponsor badania | Novartis Pharmaceuticals Corporation |
| Lokalizacja badania | USA |
| Ocena wg skali NICE | 6/8 (BYLieve), 5/8 analiza pretest/posttest |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu | • Przeżycie wolne od progresji (przeżyciem od momentu rozpoczęcia terapii do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) |
| Metody oceny stosowane w badaniu | • Przeżycie wolne od progresji oceniana przez badacza wg kryteriów RECIST v1.1 (kohorta z badania BYLieve) oraz na podstawie danych zgromadzonych w bazie CGDB (kohorta SoC) |

- a) Wiek ≥ 60 lat lub wiek < 60 lat co najmniej rok od ostatniej miesiączki (przy braku innych przyczyn: CTH, TMX, toremifen, supresja jajników) i pomenopauzalne stężenie FSH oraz estradiolu lub wcześniejsze obustronne wycięcie jajników
- b) Występowanie ostatniej miesiączki w ciągu ostatnich 12 miesięcy; lub w przypadku leczenia tamoksyfenem lub toremifenem w ciągu ostatnich 14 dni stężenie estradiolu i FSH w osoczu mieści się w zakresie przedmenopauzalnym zgodnie z lokalnym prawidłowym zakresem lub w przypadku braku miesiączki wywołanego terapią, poziom estradiolu i/lub FSH w osoczu mieści się w zakresie przedmenopauzalnym zgodnie z lokalnym prawidłowym zakresem
- c) Przedstawiono kryteria wykluczenia z raportu clinical.gov dla badania BYLieve oraz kryteria wykluczenia przedstawione w publikacji Turner 2021
- d) Pierwotna oporność na HTH: nawrót choroby w trakcie < 24 mies. w przypadku stosowania HTH adiuwantowej lub progresja choroby w trakcie < 6 mies. w przypadku stosowania HTH systemowej.
- e) Wtórna oporność na HTH: nawrót choroby w trakcie ≥ 24 mies. w przypadku stosowania HTH adiuwantowej lub nawrót choroby w trakcie < 12 mies. od ukończenia HTH adiuwantowej lub progresja choroby w trakcie ≥ 6 mies. w przypadku stosowania HTH systemowej.
- f) Wrażliwość na HTH: nawrót choroby w trakcie ≥ 12 mies. w przypadku stosowania HTH adiuwantowej lub progresja choroby w trakcie ≥ 12 mies. w przypadku stosowania HTH systemowej.

Tabela 75.

Leki stosowane przez pacjentów z bazy CGDB w ramach SoC – badanie Turner 2021

| Lek (leki) | Odsetek pacjentów stosujących lek w ramach SoC (N = 95) |
|------------------------|---|
| alpelisyb, fulwestrant | bd |
| kapecytabina | 15% |
| fulwestrant | 15% |

| Lek (leki) | Odsetek pacjentów stosujących lek w ramach SoC (N = 95) |
|--|---|
| fulwestrant, palbocycylib | 14% |
| everolimus, eksemestan | 12% |
| fulwestrant, letrozol, palbocycylib | 5% |
| fulwestrant, letrozol | 3% |
| paklitaksel | 3% |
| abemacyklib, fulwestrant | 2% |
| karboplatyna, gemcytabina | 2% |
| erybulina | 2% |
| eksemestan | 2% |
| eksemsestan, palbocycylib | 2% |
| Nab-paklitaksel | 2% |
| abemacyklib, fulwestrant, letrozol | 1% |
| anastrozol, palbocycylib | 1% |
| bewacyzumab, nab-paklitaksel | 1% |
| kapecytabina, ewerolimus, eksemestan | 1% |
| docetaksel | 1% |
| doksorubicyna | 1% |
| doksorubicyna pegylowana | 1% |
| ewerolimus, eksemestan, fulwestrant | 1% |
| ewerolimus, eksemestan, goserelina | 1% |
| ewerolimus, fulwestrant | 1% |
| ewerolimus, letrozol | 1% |
| ewerolimus, letrozol, rybocycylib | 1% |
| eksemsestan, fulwestrant, palbocycylib | 1% |
| fulwestrant, palbocycylib, tamoksyfen | 1% |
| fulwestrant, rybocycylib | 1% |
| gemcytabina | 1% |
| gemcytabina, letrozol, nab-paklitaksel, palbocycylib | 1% |
| letrozol, palbocycylib | 1% |
| Letrozol, palbocycylib, tamoksyfen | 1% |

Tabela 76.

Ocena wiarygodności badania pretest/postest przedstawiających wyniki pacjentów z bazy CGDB (stanowiącego część badania Turner 2021 w skali NICE

| Pytanie | Grupa kontrolna |
|--|-----------------|
| Czy badanie było wielośrodkowe? | 1 |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | 1 |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | 1 |

| Pytanie | Grupa kontrolna |
|--|-----------------|
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | 1 |
| Czy badanie było prospektywne? | 0 |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 0 |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | 1 |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | 0 |
| SUMA | 5/8 |

TAK = 1 / NIE = 0

Aneks C. Szczegółowe wyniki badania SOLAR-1

C.1. Przeżycie wolne od progresji (aktualizacja z raportu EMA)

Tabela 77.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2)* w ocenie badacza dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (aktualizacja z raportu EMA)

| Punkt końcowy | ALP + FLV | | FLV | | ALP + FLV vs FLV | |
|---|-----------|--------------------------|-----|-------------------------|--------------------------|----|
| | N | Mediana [95% CI] | N | Mediana [95% CI] | HR [95%CI] | P |
| Cut-off: 20 października 2018 roku (bd o medianie okresu obserwacji) | | | | | | |
| PFS | 169 | 11,0 mies. [7,49; 14,52] | 172 | 5,7 mies. [3,65; 7,36] | 0,65 [0,50; 0,84] | bd |
| PFS2* | 169 | 22,6 mies. [19,0; 28,1] | 172 | 18,9 mies. [14,1; 25,9] | 0,77 [0,57; 1,05] | bd |
| Cut-off: 30 września 2019 roku (bd o medianie okresu obserwacji) | | | | | | |
| PFS | 169 | 11,0 mies. [7,49; 14,52] | 172 | 5,7 mies. [3,65; 7,36] | 0,64 [0,50; 0,81] | bd |
| PFS2* | 169 | 22,8 mies. [18,5; 26,3] | 172 | 18,2 mies. [12,8; 22,2] | 0,78 [0,60; 1,02] | bd |

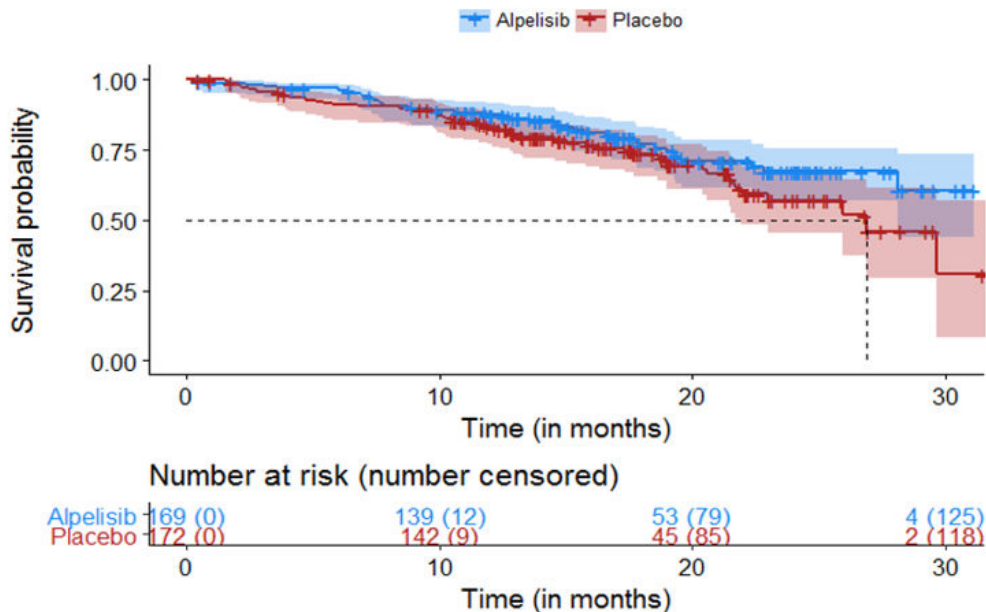
Dane pochodzą z raportu EMA.

* Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) definiowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby po kolejnej linii terapii systemowej rozpoczętej po zaprzestaniu terapii ocenianej w badaniu lub do zgonu z jakiegokolwiek powodu.

C.2. Przeżycie całkowite (analiza pośrednia)

Wykres 22.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (analiza pośrednia)



Źródło: raport FDA 2018. Mediana okresu obserwacji: 20,0 mies.

C.3. Pacjenci z długotrwałą kontrolą choroby

W publikacji Jurić 2021 przedstawiono wyniki analizy post-hoc badania SOLAR-1 dotyczące pacjentów uzyskujących długotrwałą kontrolę choroby. Analiza objęła 51 pacjentów z grupy ALP + FLV i 38 pacjentów z grupy FLV, którzy zgodnie z zastosowaną definicją uzyskali przeżycie wolne od progresji ≥ 18 miesięcy. Autorzy analizy wskazali ponadto, że 37 pacjentów z badania SOLAR-1 uzyskało bardzo długą kontrolę choroby z medianą przeżycia wolnego od progresji wynoszącą od 24,2 do 47,9 miesięcy.

Tabela 78.

Charakterystyka pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby z ramienia ALP + FLV biorących udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Charakterystyka | ALP + FLV | | FLV | |
|--|---|----------------------------|---|----------------------------|
| | Populacja pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby (N = 51) | Populacja ogółem (N = 169) | Populacja pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby długotrwałą (N = 38) | Populacja ogółem (N = 172) |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) | 62 (35–79) | 63 (25–87) | 64 (44–81) | 64 (38–92) |
| Stan sprawności wg ECOG ≥ 1 (%) | 24% | 33% | 13% | 34% |
| Czas od pierwotnej diagnozy choroby do pierwszego nawrotu w miesiącach: mediana (zakres) | 87,4 (6,6–275,9) | 56,6 (0,4–343) | 73,0 (1,2–390,1) | 50,7 (1,2–390,0) |
| Cukrzyca lub stan przedcukrzycowy ^a | 61% | 62% | 58% | 65% |
| Liczba miejsc przerzutów ≥ 3 (%) | 18% | 28% | 26% | 34% |
| Przerzuty do kości | Ogółem | 80% | 78% | 70% |
| | Przerzuty wyłącznie do kości | 33% | 25% | 20% |
| Przerzuty do narządów wewnętrznych | Ogółem | 43% | 55% | 58% |
| | Przerzuty do wątroby | 16% | 29% | 13% |
| | Przerzuty do płuc | 35% | 34% | 40% |
| | Przerzuty do płuc i/lub wątroby | 43% | 53% | 45% |
| Pierwotna oporność na HTH | 6% | 14% | 8% | 13% |
| Wtórna oporność na HTH | 67% | 70% | 66% | 74% |
| Intensywność dawki ALP | 80% | 82% | x | x |
| Linia leczenia choroby przerzutowej | 1 | 53% | 52% | 52% |
| | 2 | 45% | 47% | 48% |

| Charakterystyka | ALP + FLV | | FLV | |
|--------------------------------|---|----------------------------|---|----------------------------|
| | Populacja pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby (N = 51) | Populacja ogółem (N = 169) | Populacja pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby długotrwałą (N = 38) | Populacja ogółem (N = 172) |
| Status receptorów hormonalnych | ER+ | 98% | 99% | 100% |
| | PR+ | 77% | 71% | 84% |
| | ER+/PR+ | 75% | 70% | 84% |

Dane pochodzą z publikacji Jurić 2021.

a) Zgodnie z wytycznymi *American Diabetes Association*.

Tabela 79.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby biorących udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Punkt końcowy | ALP + FLV | | FLV | | ALP + FLV vs FLV | |
|--|-----------|-----------------------|-----|-------------------------|------------------|----|
| | N | Mediana [95%CI] | N | Mediana [95%CI] | HR [95%CI] | p |
| PFS u pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby | 51 | 33,5 mies. [27,4; NR] | 38 | 25,6 mies. [22,1; 29,7] | bd | bd |

Dane pochodzą z publikacji Jurić 2021. Długotrwała kontrola choroby definiowana jako przeżycie wolne od progresji choroby przez ≥ 18 mies. (określane na podstawie krzywej Kaplana-Meiera). Brak danych o medianie okresu obserwacji.

Wykres 23.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby z ramienia ALP + FLV biorących udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

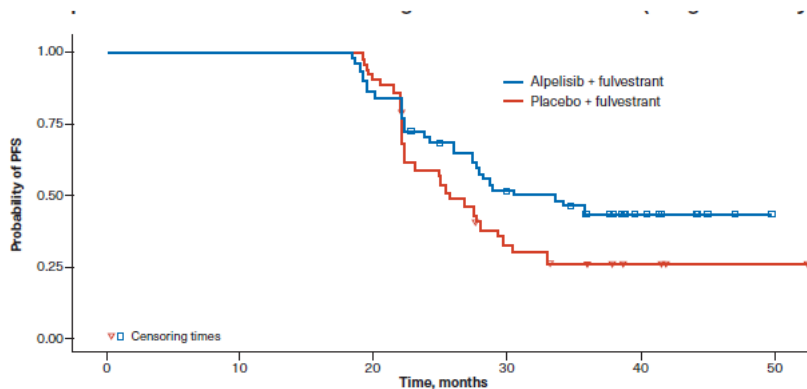


Tabela 80.

Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby biorących udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Punkt końcowy | ALP + FLV | | FLV | | ALP + FLV vs FLV | |
|---|-----------|-----------------|-----|-----------------|------------------|----|
| | N | Mediana [95%CI] | N | Mediana [95%CI] | HR [95%CI] | p |
| OS u pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby | 51 | NR [46,8; NR] | 38 | bd | bd | bd |

Dane pochodzą z publikacji Jurić 2021

Tabela 81.

Odpowiedź na leczenie u pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby biorących udział w badaniu dla ramienia ALP + FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Punkt końcowy | ALP + FLV | |
|--|---|---------------------------|
| | Populacja z długotrwałą kontrolą choroby ;n/N (%) | Populacja ogółem; n/N (%) |
| Ogólna odpowiedź na leczenie | 18/51 (35%) | 45/169 (27%) |
| Korzyść kliniczna (CBR) ^a | 51/51 (100%) | 104/169 (62%) |
| Całkowita odpowiedź na leczenie | 3/51 (6%) | 3/169 (2%) |
| Częściowa odpowiedź na leczenie | 15/51 (29%) | 42/169 (25%) |
| Stabilna odpowiedź (SD) | 10/51 (20%) | 58/169 (34%) |
| Progresja choroby (PD) | 0/51 (0%) | 16/169 (9%) |
| Brak całkowitej odpowiedzi (CR) lub progresji choroby (PD) | 23/51 (45%) | 38/169 (22%) |
| Brak informacji o odpowiedzi | 0/51 (0%) | 12/169 (7%) |

Dane pochodzą z publikacji Juric 2021

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

Tabela 82.

Zdarzenia niepożądane (AE) specjalnego zainteresowania u pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby z ramienia ALP + FLV biorących udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Punkt końcowy | ALP + FLV, n/N (%) | |
|--|--------------------|-------------|
| | Ogółem | ≥3. stopnia |
| Działanie toksyczne na przewód pokarmowy | 47/51 (92%) | 6/51 (12%) |
| Hiperglikemia | 41/51 (80%) | 20/51 (39%) |
| Wysypka | 28/51 (55%) | 10/51 (20%) |

Dane pochodzą z publikacji Juric 2021. Długotrwała kontrola choroby definiowana jako przeżycie wolne od progresji choroby przez ≥18 mies. (określane na podstawie krzywej Kaplana-Meiera). Brak danych o medianie okresu obserwacji.

Tabela 83.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) występujące u $\geq 20\%$ pacjentów, u których uzyskano długotrwałą kontrolę choroby oraz w populacji ogółem ramienia ALP + FLV biorących udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Punkt końcowy | Populacja pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby (N = 51) | | Populacja ogółem (N = 169) | |
|---------------------------------|---|--|----------------------------|--|
| | Ogółem n/N (%) | Częstość na 100 pacjentolat ^a | Ogółem n/N (%) | Częstość na 100 pacjentolat ^a |
| AE ogółem | 51/51 (100%) | 2 957 | 168/169 (99%) | 3 663,4 |
| Biegunka | 40/51 (78%) | 89,5 | 97/169 (57%) | 112,3 |
| Hyperglikemia | 39/51 (76%) | 92,6 | 113/169 (67%) | 161,0 |
| Nudności | 32/51 (63%) | 53,3 | 82/169 (49%) | 77,9 |
| Zmniejszony apetyt | 21/51 (41%) | 23,8 | 58/169 (34%) | 41,8 |
| Wysypka | 20/51 (39%) | 23,7 | 69/169 (41%) | 53,4 |
| Zmniejszenie masy ciała | 19/51 (37%) | 19,7 | 47/169 (28%) | 30,9 |
| Ból głowy | 18/51 (35%) | 18,6 | 32/169 (19%) | 19,7 |
| Wymioty | 17/51 (33%) | 16,8 | 46/169 (27%) | 28,4 |
| Łysienie | 17/51 (33%) | 17,7 | 36/169 (21%) | 23,0 |
| Gorączka | 15/51 (29%) | 14,0 | 26/169 (15%) | 15,1 |
| Kaszel | 14/51 (28%) | 12,2 | 20/169 (12%) | 11,0 |
| Zmęczenie | 14/51 (28%) | 12,9 | 43/169 (25%) | 26,0 |
| Świąd | 13/51 (25%) | 11,9 | 29/169 (17%) | 17,0 |
| Zapalenie błony śluzowej | 13/51 (25%) | 12,3 | 28/169 (17%) | 16,7 |
| Ból pleców | 13/51 (25%) | 11,4 | 27/169 (16%) | 15,2 |
| Zapalenie jamy ustnej | 12/51 (24%) | 10,8 | 46/169 (27%) | 27,8 |
| Kurcze stawów | 12/51 (24%) | 10,7 | 15/169 (9%) | 8,3 |
| Astenia | 12/51 (24%) | 10,3 | 32/169 (19%) | 18,0 |
| Ból stawów | 12/51 (24%) | 10,3 | 25/169 (15%) | 13,4 |

a) Zdefiniowana jako liczba pacjentów ze zdarzeniem podzielona przez odpowiednią sumę czasu trwania ekspozycji, gdzie czas trwania ekspozycji w pacjentolatach jest liczony do pierwszego zdarzenia kwalifikującego (lub czasu trwania ekspozycji dla pacjentów bez zdarzenia)

C.4. Ekspozycja na leczenie

Populacja z mutacją PIK3CA

Tabela 84.

Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Kontynuowanie terapii | ALP + FLV | FLV |
|---|----------------|-------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) |
| Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia | 0/169 (0%) | 1/172 (1%) ^a |
| Pacjenci, którzy otrzymali leczenie | 169/169 (100%) | 171/172 (~100%) |

| Kontynuowanie terapii | ALP + FLV | FLV |
|--|--------------|--------------|
| | n/N (%) | n/N (%) |
| Pacjenci kontynuujący terapię w momencie <i>cut-off</i> : 12 czerwca 2018 roku (mediana okresu obserwacji: 20 mies.) | 42/169 (25%) | 32/172 (19%) |
| Pacjenci kontynuujący terapię w momencie <i>cut-off</i> : 23 kwietnia 2020 roku (mediana okresu obserwacji: 42,4 mies.) ^b | 21/169 (12%) | 7/172 (4%) |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a, chyba że zaznaczono inaczej.

a) Jeden pacjent nie otrzymał FLV lub PLC z powodu naruszenia protokołu.

b) Dane pochodzą z publikacji Andre 2021a.

Tabela 85.
Ekspozycja na leczenie dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Punkt końcowy | ALP + FLV | | | FLV | | |
|--|-----------|----------------------|----|------------------|----------------------|----|
| | N | Mediana (zakres) | SD | N | Mediana (zakres) | SD |
| Mediana okresu obserwacji: 20 mies. | | | | | | |
| Ekspozycja na leczenie [mies.] | 169 | 5,5 mies. (0,0–29,0) | bd | 171 ^a | 4,6 mies. (0,0–30,1) | bd |
| Mediana okresu obserwacji: 42,4 mies.^b | | | | | | |
| Ekspozycja na leczenie ALP lub PLC [mies.] | 169 | 5,5 mies. (0,0–51,4) | bd | 171 ^a | 4,6 mies. (0,0–52,5) | bd |
| Ekspozycja na leczenie FLV [mies.] | 169 | 8,3 mies. (0,4–51,4) | bd | 171 ^a | 5,5 mies. (0,5–52,5) | bd |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a, chyba że zaznaczono inaczej.

a) Jeden pacjent nie otrzymał FLV lub PLC.

b) Dane pochodzą z publikacji Andre 2021a.

Tabela 86.
Intensywność dawkowania leków dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Punkt końcowy | ALP + FLV | | | FLV | | |
|----------------------------------|-----------|------------------|----|------------------|------------------|----|
| | N | Mediana (zakres) | SD | N | Mediana (zakres) | SD |
| Intensywność dawkowania leku (%) | 169 | 83% (bd) | bd | 171 ^a | 100% (bd) | bd |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

a) Jeden pacjent nie otrzymał FLV lub PLC.

Tabela 87.
Tymczasowe przerwanie terapii oraz redukcja dawek leków dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Punkt końcowy | ALP + FLV | FLV ^a | ALP + FLV vs FLV | |
|--|---------------|------------------|---------------------|--------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | NNH [95% CI] |
| Tymczasowe przerwanie dawkowania (≥1) | 125/169 (74%) | 55/171 (32%) | 2,30 [1,82; 2,91] | 2 [1; 3] |
| Tymczasowe przerwanie dawkowania z powodu AE | 116/169 (69%) | 27/171 (16%) | 4,35 [3,03; 6,24] | 1 [1; 2] |
| Redukcja dawek leków (≥1) | 108/169 (64%) | 15/171 (9%) | 7,29 [4,43; 11,97] | 1 [1; 2] |
| Redukcja dawek leków z powodu AE | 105/169 (62%) | 8/171 (5%) | 13,28 [6,68; 26,39] | 1 [1; 2] |
| Zaprzestanie dawkowania z powodu AE | 43/169 (25%) | 8/171 (5%) | 5,44 [2,64; 11,22] | 4 [3; 7] |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2018. Mediana okresu obserwacji: 20 mies.

a) Jeden pacjent nie otrzymał FLV lub PLC.

Populacja bez mutacji PIK3CA

Tabela 88.

Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-PIK3CA-

| Kontynuowanie terapii | ALP + FLV | FLV |
|---|----------------|----------------|
| | n/N (%) | n/N (%) |
| Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia | 0/115 (0%) | 0/116 (0%) |
| Pacjenci, którzy otrzymali leczenie | 115/115 (100%) | 116/116 (100%) |
| Pacjenci kontynuujący terapię w momencie <i>cut-off</i> : 23 grudnia 2016 roku (mediana okresu obserwacji: 7,4 mies.) | 13/115 (11%)* | 14/116 (12%)* |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a, chyba że zaznaczono inaczej.

* Dane pochodzą z raportu FDA 2018.

Tabela 89.

Ekspozycja na leczenie dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA-

| Punkt końcowy | ALP + FLV | | | FLV | | |
|--------------------------------|-----------|----------------------|----|-----|----------------------|----|
| | N | Mediana (zakres) | SD | N | Mediana (zakres) | SD |
| Ekspozycja na leczenie [mies.] | 115 | 5,6 mies. (0,3–30,8) | bd | 116 | 6,2 mies. (0,5–29,5) | bd |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 7,4 mies.

Tabela 90.

Intensywność dawkowania leków dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-PIK3CA-

| Punkt końcowy | ALP + FLV | | | FLV | | |
|----------------------------------|-----------|------------------|----|-----|------------------|----|
| | N | Mediana (zakres) | SD | N | Mediana (zakres) | SD |
| Intensywność dawkowania leku (%) | 115 | 85% (bd) | bd | 116 | 100% (bd) | bd |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 7,4 mies.

C.5. Zaprzeszczenie terapii (analiza pośrednia)

Populacja z mutacją PIK3CA

Tabela 91.

Zaprzeszczenie terapii dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (analiza pośrednia)

| Przyczyna zaprzestania terapii | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV vs FLV | |
|--------------------------------|---------------|---------------|--------------------------|--------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNI/NNH [95% CI] |
| Ogółem | 127/169 (75%) | 139/172 (81%) | 0,93 [0,83; 1,04] | -0,06 [-0,14; 0,03] |
| Progresja choroby (PD) | 93/169 (55%) | 117/172 (68%) | 0,81 [0,68; 0,96] | NNI = 8 [5; 37] |
| Decyzja pacjenta | 16/169 (9%) | 6/172 (3%) | 2,71 [1,09; 6,77] | NNH = 16 [8; 127] |

| Przyczyna zaprzestania terapii | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV vs FLV | |
|-------------------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNNT/NNH [95% CI] |
| Decyzja lekarza | 6/169 (4%) | 6/172 (3%) | 1,02 [0,33; 3,09] | 0,001 [-0,04; 0,04] |
| Zdarzenia niepożądane (AE) | 5/169 (3%) | 3/172 (2%) | 1,70 [0,41; 6,99] | 0,01 [-0,02; 0,04] |
| Naruszenie protokołu badania | 4/169 (2%) | 3/172 (2%) | 1,36 [0,31; 5,97] | 0,01 [-0,02; 0,04] |
| Zgon | 3/169 (2%) | 4/172 (2%) | 0,76 [0,17; 3,36] | -0,01 [-0,04; 0,02] |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 20,0 mies.

Populacja bez mutacji PIK3CA

Tabela 92.
Zaprzestanie terapii dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA-

| Przyczyna zaprzestania terapii | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV vs FLV | |
|-------------------------------------|---------------|---------------|-----------------------------|-------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNNT/NNH [95% CI] |
| Ogółem | 102/115 (89%) | 102/116 (88%) | 1,01 [0,92; 1,11] | 0,01 [-0,08; 0,09] |
| Progresja choroby (PD) | 80/115 (70%) | 91/116 (78%) | 0,89 [0,76; 1,03] | -0,09 [-0,20; 0,02] |
| Decyzja pacjenta | 6/115 (5%) | 4/116 (3%) | nd | nd |
| Decyzja lekarza | 5/115 (4%) | 4/116 (3%) | nd | nd |
| Zdarzenia niepożądane (AE) | 9/115 (8%) | 0/116 (0%) | 19,16 [1,13; 325,45] | NNH = 12 [7; 37] |
| Naruszenie protokołu badania | 1/115 (1%) | 3/116 (3%) | nd | nd |
| Zgon | 1/115 (1%) | 0/116 (0%) | 3,03 [0,12; 73,51] | 0,01 [-0,02; 0,03] |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2019a. Mediana okresu obserwacji: 7,4 mies.

C.6. Dalsze leczenie

Tabela 93.
Terapie stosowane w kolejnej linii leczenia dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+

| Kolejna terapia | ALP + FLV | FLV |
|---|-------------------|---------------|
| | n/N (%) | n/N (%) |
| Ogółem (pacjenci którzy zaprzestali stosować badaną terapię i rozpoczęli kolejną linię leczenia)^a | 116/148 (78%) | 134/164 (82%) |
| Chemioterapia | 38/116 (33%) | 49/134 (37%) |
| Chemioterapia + hormonoterapia | 20/116 (17%) | 26/134 (19%) |
| Hormonoterapia | 20/116 (17%) | 21/134 (16%) |
| Hormonoterapia + terapia celowana + inne | Ogółem | 37/116 (32%) |
| | Ewerolimus | 20/116 (17%) |
| | CDK 4/6 | 17/116 (15%) |
| Terapia celowana | 1/116 (1%) | 2/134 (1%) |
| Inne | 0/116 (0%) | 1/134 (1%) |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2021a. Mediana okresu obserwacji: 42,4 mies.

a) Odsetek spośród pacjentów, którzy zaprzestali terapii. Ogółem terapii zaprzestano 148/169 (88%) oraz 164/172 (95%) pacjentów odpowiednio z grup ALP + FLV oraz FLV.

Tabela 94.

Czas do chemioterapii (TTC)* dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (analiza post-hoc)

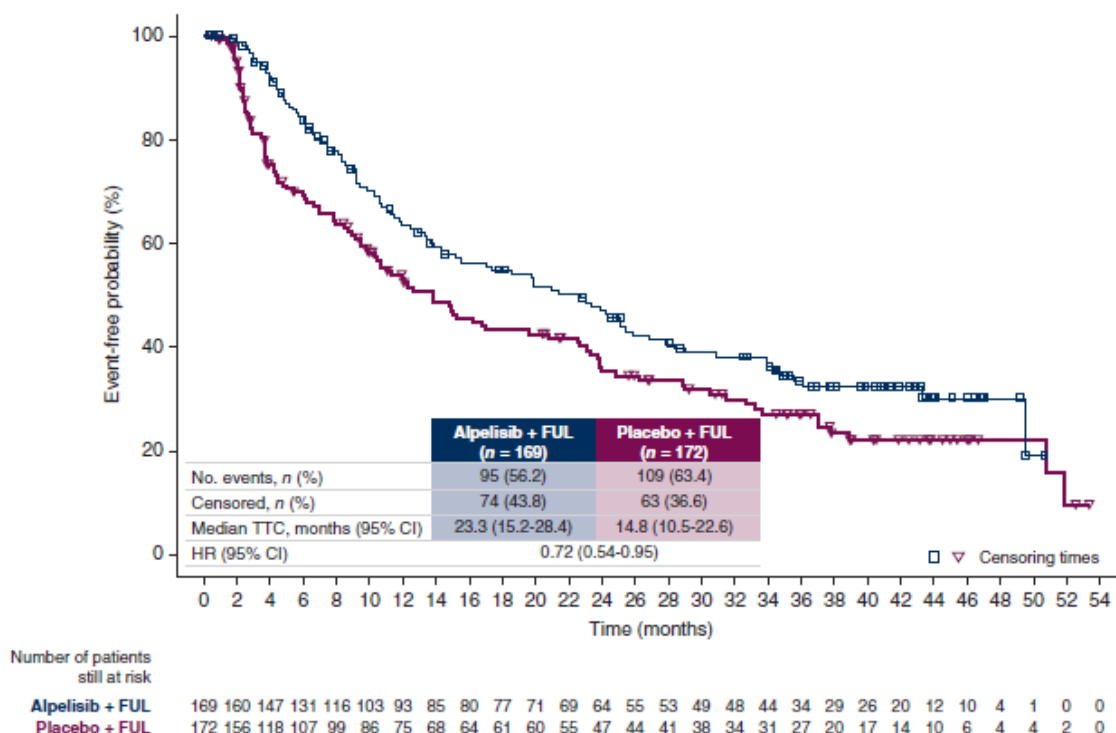
| Mediana okresu obserwacji | ALP + FLV | | FLV | | ALP + FLV vs FLV | |
|---------------------------|-----------|-------------------------|-----|-------------------------|--------------------------|----|
| | N | Mediana [95% CI] | N | Mediana [95% CI] | HR [95%CI] | P |
| 42,4 mies. | 169 | 23,3 mies. [15,2; 28,4] | 172 | 14,8 mies. [10,5; 22,6] | 0,72 [0,54; 0,95] | bd |

Dane pochodzą z publikacji Andre 2021a.

* Czas do chemioterapii (TTC) definiowany jako czas od randomizacji do pierwszej chemioterapii (z cenzorowaniem w dniu ostatniego kontaktu z pacjentem lub zgonu).

Wykres 24.

Czas do chemioterapii (TTC)* dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ (analiza post-hoc)



Źródło: Andre 2021a. Mediana okresu obserwacji: 42,4 mies.

* Czas do chemioterapii (TTC) definiowany jako czas od randomizacji do pierwszej chemioterapii (z cenzorowaniem w dniu ostatniego kontaktu z pacjentem lub zgonu).

C.7. Zdarzenia niepożądane (aktualizacja z raportu EMA)

Tabela 95.

Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, aktualizacja z raportu EMA)

| Punkt końcowy | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV vs FLV | |
|---|---------------|---------------|--------------------------|-------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] |
| Cut-off: 20 października 2018 roku (bd o medianie okresu obserwacji) | | | | |
| AE ogółem | 282/284 (99%) | 265/287 (92%) | 1,08 [1,04; 1,11] | NNH = 14 [9; 26] |
| AE 3–4. stopnia | 218/284 (77%) | 103/287 (36%) | 2,14 [1,81; 2,53] | NNH = 2 [2; 2] |

| Punkt końcowy | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV vs FLV | |
|---|---------------|---------------|----------------------------|--------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] |
| TRAE ogółem | 265/284 (93%) | 182/287 (63%) | 1,47 [1,34; 1,62] | NNH = 3 [2; 4] |
| TRAE 3–4. stopnia | 188/284 (66%) | 32/287 (11%) | 5,94 [4,24; 8,32] | NNH = 1 [1; 2] |
| SAE ogółem | 100/284 (35%) | 49/287 (17%) | 2,06 [1,53; 2,78] | NNH = 5 [3; 9] |
| SAE 3–4. stopnia | 82/284 (29%) | 44/287 (15%) | 1,88 [1,36; 2,61] | NNH = 7 [4; 14] |
| SAE uznane za związane z leczeniem | 64/284 (23%) | 5/287 (2%) | 12,94 [5,28; 31,66] | NNH = 4 [3; 6] |
| SAE 3–4. stopnia uznane za związane z leczeniem | 52/284 (18%) | 4/287 (1%) | 13,14 [4,82; 35,84] | NNH = 5 [4; 8] |
| SAE prowadzące do zgonu | 3/284 (1%) | 3/287 (1%) | 1,01 [0,21; 4,96] | 0,0001 [-0,02; 0,02] |
| SAE 3–4. stopnia prowadzące do zgonu | 3/284 (1%) | 3/287 (1%) | 1,01 [0,21; 4,96] | 0,0001 [-0,02; 0,02] |
| SAE uznane za związane z leczeniem prowadzące do zgonu | 1/284 (<1%) | 0/287 (0%) | 3,03 [0,12; 74,11] | 0,004 [-0,01; 0,01] |
| SAE 3–4. stopnia uznane za związane z leczeniem prowadzące do zgonu | 1/284 (<1%) | 0/287 (0%) | 3,03 [0,12; 74,11] | 0,004 [-0,01; 0,01] |
| AE prowadzące do zaprzestania terapii | 72/284 (25%) | 13/287 (5%) | 5,60 [3,17; 9,87] | NNH = 4 [3; 6] |
| AE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii | 37/284 (13%) | 9/287 (3%) | 4,15 [2,04; 8,45] | NNH = 10 [6; 18] |
| TRAE prowadzące do zaprzestania terapii | 63/284 (22%) | 9/287 (3%) | 7,07 [3,59; 13,95] | NNH = 5 [4; 7] |
| TRAE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii | 29/284 (10%) | 7/287 (2%) | 4,19 [1,86; 9,40] | NNH = 12 [8; 26] |
| AE prowadzące do zmiany dawkowania lub przerwania terapii | 224/284 (79%) | 64/287 (22%) | 3,54 [2,83; 4,43] | NNH = 1 [1; 2] |
| AE 3–4. stopnia prowadzące do zmiany dawkowania lub przerwania terapii | 180/284 (63%) | 40/287 (14%) | 4,55 [3,37; 6,14] | NNH = 2 [1; 2] |
| AE wymagające dodatkowego leczenia | 277/284 (98%) | 203/287 (71%) | 1,38 [1,28; 1,49] | NNH = 3 [3; 4] |
| AE 3–4. stopnia wymagające dodatkowego leczenia | 188/284 (66%) | 71/287 (25%) | 2,68 [2,15; 3,33] | NNH = 2 [2; 2] |
| Cut-off: 30 września 2019 roku (bd o medianie okresu obserwacji) | | | | |
| AE ogółem | 282/284 (99%) | 266/287 (93%) | 1,07 [1,04; 1,11] | NNH = 15 [10; 29] |
| AE 3–4. stopnia | 220/284 (77%) | 105/287 (37%) | 2,12 [1,80; 2,50] | NNH = 2 [2; 2] |
| TRAE ogółem | 265/284 (93%) | 183/287 (64%) | 1,46 [1,33; 1,61] | NNH = 3 [2; 4] |
| TRAE 3–4. stopnia | 190/284 (67%) | 34/287 (12%) | 5,65 [4,08; 7,82] | NNH = 1 [1; 2] |
| SAE ogółem | 104/284 (37%) | 54/287 (19%) | 1,95 [1,46; 2,59] | NNH = 5 [4; 9] |
| SAE 3–4. stopnia | 85/284 (30%) | 48/287 (17%) | 1,79 [1,31; 2,45] | NNH = 7 [4; 15] |
| SAE uznane za związane z leczeniem | 65/284 (23%) | 5/287 (2%) | 13,14 [5,37; 32,14] | NNH = 4 [3; 6] |
| SAE 3–4. stopnia uznane za związane z leczeniem | 53/284 (19%) | 4/287 (1%) | 13,39 [4,91; 36,51] | NNH = 5 [4; 7] |
| SAE prowadzące do zgonu | 4/284 (1%) | 4/287 (1%) | 1,01 [0,26; 4,00] | 0,0001 [-0,02; 0,02] |

| Punkt końcowy | ALP + FLV | FLV | ALP + FLV vs FLV | |
|---|---------------|---------------|---------------------------|-------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] |
| SAE 3–4. stopnia prowadzące do zgonu | 4/284 (1%) | 4/287 (1%) | 1,01 [0,26; 4,00] | 0,0001 [-0,02; 0,02] |
| SAE uznane za związane z leczeniem prowadzące do zgonu | 1/284 (<1%) | 0/287 (0%) | 3,03 [0,12; 74,11] | 0,004 [-0,01; 0,01] |
| SAE 3–4. stopnia uznane za związane z leczeniem prowadzące do zgonu | 1/284 (<1%) | 0/287 (0%) | 3,03 [0,12; 74,11] | 0,004 [-0,01; 0,01] |
| AE prowadzące do zaprzestania terapii | 74/284 (26%) | 16/287 (6%) | 4,67 [2,79; 7,82] | NNH = 4 [3; 6] |
| AE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii | 37/284 (13%) | 11/287 (4%) | 3,40 [1,77; 6,53] | NNH = 10 [7; 21] |
| TRAE prowadzące do zaprzestania terapii | 65/284 (23%) | 11/287 (4%) | 5,97 [3,22; 11,07] | NNH = 5 [4; 7] |
| TRAE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii | 29/284 (10%) | 8/287 (3%) | 3,66 [1,70; 7,88] | NNH = 13 [8; 29] |
| AE prowadzące do zmiany dawkowania lub przerwania terapii | 225/284 (79%) | 66/287 (23%) | 3,45 [2,76; 4,29] | NNH = 1 [1; 2] |
| AE 3–4. stopnia prowadzące do zmiany dawkowania lub przerwania terapii | 181/284 (64%) | 42/287 (15%) | 4,36 [3,25; 5,84] | NNH = 2 [1; 2] |
| AE wymagające dodatkowego leczenia | 278/284 (98%) | 203/287 (71%) | 1,38 [1,28; 1,49] | NNH = 3 [3; 4] |
| AE 3–4. stopnia wymagające dodatkowego leczenia | 190/284 (67%) | 74/287 (26%) | 2,59 [2,10; 3,21] | NNH = 2 [2; 2] |

TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*)
Dane pochodzą z raportu EMA.

Tabela 96.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) ogółem oraz 3–4. stopnia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w dowolnym ramieniu dla porównania ALP + FLV vs FLV w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- (populacja ogółem, analiza pośrednia)

| Zdarzenie niepożądane | Ogółem | | | | 3–4. stopnia | | | |
|-----------------------------|--------------------|--------------|-----------------------------|-------------------|--------------------|--------------|--------------------------------|----------------------------|
| | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | NNH [95% CI] | ALP + FLV, n/N (%) | FLV, n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNH [95% CI] |
| Hiperglikemia | 173/284 (61%) | 16/287 (6%) | 10,93 [6,73; 17,75] | 1 [1; 2] | 96/284 (34%) | 0/287 (0%) | 195,03 [12,17; 3125,38] | NNH = 2 [2; 3] |
| Biegunka | 114/284 (40%) | 21/287 (7%) | 5,49 [3,55; 8,48] | 3 [2; 3] | 16/284 (6%) | 1/287 (<1%) | 16,17 [2,16; 121,11] | NNH = 18 [12; 39] |
| Nudności | 105/284 (37%) | 41/287 (14%) | 2,59 [1,88; 3,57] | 4 [3; 6] | 5/284 (2%) | 0/287 (0%) | 11,12 [0,62; 200,09] | NNH = 56 [29; 1080] |
| Wysypka | 88/284 (31%) | 13/287 (5%) | 6,84 [3,91; 11,96] | 3 [3; 4] | 27/284 (10%) | 1/287 (<1%) | 27,29 [3,73; 199,44] | NNH = 10 [7; 17] |
| Zmniejszony apetyt | 82/284 (29%) | 13/287 (5%) | 6,37 [3,64; 11,18] | 4 [3; 5] | 1/284 (<1%) | 0/287 (0%) | 3,03 [0,12; 74,11] | 0,004 [-0,01; 0,01] |
| Zmęczenie | 60/284 (21%) | 33/287 (11%) | 1,84 [1,24; 2,72] | 10 [6; 27] | 8/284 (3%) | 0/287 (0%) | 17,18 [0,996; 296,23] | NNH = 35 [20; 127] |
| Zapalenie jamy ustnej | 59/284 (21%) | 11/287 (4%) | 5,42 [2,91; 10,10] | 5 [4; 8] | 7/284 (2%) | 0/287 (0%) | 15,16 [0,87; 264,16] | NNH = 40 [22; 183] |
| Wymioty | 54/284 (19%) | 10/287 (3%) | 5,46 [2,84; 10,50] | 6 [4; 9] | 1/284 (<1%) | 0/287 (0%) | 3,03 [0,12; 74,11] | 0,004 [-0,01; 0,01] |
| Zmniejszenie masy ciała | 46/284 (16%) | 3/287 (1%) | 15,50 [4,88; 49,25] | 6 [5; 9] | 8/284 (3%) | 0/287 (0%) | 17,18 [0,996; 296,23] | NNH = 35 [20; 127] |
| Astenia | 44/284 (15%) | 18/287 (6%) | 2,47 [1,46; 4,17] | 10 [7; 24] | 6/284 (2%) | 0/287 (0%) | 13,14 [0,74; 232,11] | NNH = 47 [25; 318] |
| Zapalenie błony śluzowej | 40/284 (14%) | 1/287 (<1%) | 40,42 [5,59; 292,04] | 7 [5; 10] | 4/284 (1%) | 0/287 (0%) | 9,09 [0,49; 168,15] | 0,01 [-0,001; 0,03] |
| Wysypka plamkowo-grudkowata | 40/284 (14%) | 4/287 (1%) | 10,11 [3,66; 27,88] | 7 [5; 11] | 25/284 (9%) | 0/287 (0%) | 51,54 [3,15; 842,48] | NNH = 11 [8; 18] |
| Świąd | 37/284 (13%) | 9/287 (3%) | 4,15 [2,04; 8,45] | 10 [6; 18] | 2/284 (1%) | 0/287 (0%) | 5,05 [0,24; 104,78] | 0,01 [-0,005; 0,02] |
| Łysienie | 36/284 (13%) | 3/287 (1%) | 12,13 [3,78; 38,93] | 8 [6; 13] | 0/284 (0%) | 0/287 (0%) | nd | nd |
| Zaburzenia smaku | 35/284 (12%) | 7/287 (2%) | 5,05 [2,28; 11,19] | 10 [7; 17] | 0/284 (0%) | 0/287 (0%) | nd | nd |
| Suchość skóry | 31/284 (11%) | 4/287 (1%) | 7,83 [2,80; 21,90] | 10 [7; 17] | 0/284 (0%) | 0/287 (0%) | nd | nd |

TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*)
Dane pochodzą z raportu EMA. *Cut-off*: 30 września 2019 roku (bd o medianie okresu obserwacji).

Aneks D. Formularz oceny wiarygodności badań

D.1. Formularz oceny wiarygodności RCT

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|---|--|
| Szczegóły badania | |
| Referencja | <input type="text"/> |
| Projekt badania | |
| <input type="checkbox"/> | • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych |
| <input type="checkbox"/> | • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych |
| <input type="checkbox"/> | • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: | |
| Interwencja | <input type="text"/> Komparator: <input type="text"/> |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu | I ^o punkt końcowy: <input type="text"/> |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...? | |
| <input type="checkbox"/> | • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) |
| <input type="checkbox"/> | • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone): | |
| <input type="checkbox"/> | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem |
| <input type="checkbox"/> | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy |
| <input type="checkbox"/> | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania |
| • Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) | |
| <input type="checkbox"/> | Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania |
| <input type="checkbox"/> | Protokół badania |
| <input type="checkbox"/> | Plan analizy statystycznej (SAP) |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) |
| <input type="checkbox"/> | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) |
| <input type="checkbox"/> | “Szara literatura” (np. niepublikowane prace) |
| <input type="checkbox"/> | Abstrakty konferencyjne dot. badania |
| <input type="checkbox"/> | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) |
| <input type="checkbox"/> | Wniosek do komisji etyki badań |
| <input type="checkbox"/> | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja z badaczem |
| <input type="checkbox"/> | Osobista komunikacja ze sponsorem |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|--|-----------|-------------------------------------|
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | | |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa? | | |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji? | | |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|--|-----------|-------------------------------------|
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji? | | |
| Ocena ryzyka błędu | | |
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | | |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania? | | |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania? | | |
| 2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania? | | |
| 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik? | | |
| 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami? | | |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? | | |
| 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | | |
| Ocena ryzyka błędu | | |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach | | |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników? | | |
| 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? | | |
| 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? | | |
| 3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? | | |
| Ocena ryzyka błędu | | |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | | |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? | | |
| 4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | | |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|--|-----------|-------------------------------------|
| 4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | | |
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? | | |
| Ocena ryzyka błędu | | |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | | |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane? | | |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z... | | |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego? | | |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych? | | |
| Ocena ryzyka błędu | | |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: | | |

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

D.2. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 97.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

| Pytanie | Ocena TAK = 1 / NIE = 0 |
|--|----------------------------|
| Czy badanie było wieloośrodkowe? | |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | |
| Czy badanie było prospektywne? | |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | |
| SUMA | /8 |

Aneks E. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

E.1. EMA (ADRREPORTS)

Tabela 98.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na październik 2021 roku) [72]

| Zdarzenie niepożądane | Alpelisyb | Fulwestrant |
|-------------------------------------|-----------|-------------|
| Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych | 725 | 6 065 |

E.2. Raporty WHO / VigiBase

Tabela 99.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2021 roku) [73]

| Zdarzenie niepożądane | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu | |
|--|--|-------------|
| | Alpelisyb | Fulwestrant |
| Data pierwszego zgłoszenia [rok] | 2013 | 1999 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 82 | 1 317 |
| Zaburzenia serca | 38 | 291 |
| Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne | 8 | 50 |
| Zaburzenia słuchu i błędnika | 19 | 70 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 6 | 41 |
| Zaburzenia wzroku/oka | 92 | 260 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 1 266 | 1 872 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 1 344 | 3 790 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 55 | 324 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 72 | 226 |
| Infekcje i infestacje | 206 | 763 |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne | 301 | 989 |
| Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych | 925 | 1 702 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 1 281 | 639 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 177 | 1 443 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 318 | 2 086 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 358 | 1 516 |
| Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe | x | 7 |
| Problemy z produktem | 20 | 80 |
| Zaburzenia psychiczne | 130 | 532 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 137 | 318 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 24 | 166 |
| Zaburzenia układu oddechowego | 217 | 1 272 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 996 | 1 336 |

| Zdarzenie niepożądane | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu | |
|--|--|-------------|
| | Alpelisyb | Fulwestrant |
| Okoliczności społeczne | 7 | 51 |
| Procedury chirurgiczne i medyczne | 74 | 51 |
| Zaburzenia naczyniowe | 80 | 660 |