Verzenios® (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **5**

Streszczenie **6**

1 Cel opracowania **12**

2 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji **15**

2.1 Metodyka 15

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania 15

2.1.2 Selekcja informacji 15

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania 16

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania 17

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych 18

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych 18

2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji 19

2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji 19

2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych 21

2.2.3 Ocena wiarygodności badań 26

2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych 26

2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych 31

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji **32**

3.1 Metodyka 32

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania 32

3.1.2 Selekcja informacji 32

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania 33

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania 34

3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych 34

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych 35

3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla interwencji 35

3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji 35

3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych 37

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań 41

3.2.4 Ocena jakości informacji 44

3.2.5 Ocena wiarygodności badań 44

4 Analiza heterogeniczności badań **45**

5 Strategia analizy danych **46**

6 Analiza skuteczności eksperymentalnej **47**

6.1 IDFS 47

6.2 DRFS 48

6.3 OS 50
7 Analiza bezpieczeństwa 52
7.1 Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia w skali CTCAE 53
7.1.1 Dowolne zdarzenie niepożądane 53
7.1.2 Biegunka 53
7.1.3 Neutropenia 54
7.1.4 Zmęczenie 54
7.1.5 Leukopenia 55
7.1.6 Ból brzucha 55
7.1.7 Nudności 55
7.1.8 Ból stawów 56
7.1.9 Niedokrwistość 56
7.1.10 Ból głowy 57
7.1.11 Wymioty 57
7.1.12 Uderzenia gorąca 57
7.2 Zdarzenia niepożądane o 3. stopniu nasilenia w skali CTCAE 58
7.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem 58
7.2.2 Biegunka 58
7.2.3 Neutropenia 59
8 Dodatkowe dane z badania monarchE 60
9 Analiza skuteczności praktycznej 66
10 Podsumowanie wyników 67
10.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej 67
10.2 Analiza bezpieczeństwa 68
11 Ograniczenia 72
12 Dyskusja 74
12.1 Dostępne dane i zastosowane metody 74
13 Wnioski 81
14 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych 83
14.1 Przegląd systematyczny dla interwencji 83
15 Aneks 2. Prace włączone do opracowania 86
15.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji 86
15.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji 87
16 Aneks 3. Prace wykluczone 92
16.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji 92
16.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji 97
17 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych 101
18 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa 102
19 Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane 103

20 Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 105

21 Aneks 8. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania 111

22 Aneks 9. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji 113

22.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów 113

22.2 Charakterystyka początkowa pacjentów 116

22.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji 118

22.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania 119

22.5 Opis punktów końcowych 120

22.6 Randomizacja i zaślepienie 120

22.7 Hipoteza zerowa i typ analizy 121

22.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi 122

23 Aneks 10. Kwestionariusz FACT-B 123

Spis rysunków 126

Spis tabel 127

Bibliografia 130

Wykaz skrótów i akronimów

ABE	abemacyklib
AFU-1	*additional follow-up 1*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang.
CTCAE	*Common Terminology Criteria Adverse Events v4.0.*
DRFS	przeżycie wolne od nawrotu odległego (ang. *distant relapse-free survival*)
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*)
HR	iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*)
HR	receptor hormonalny (ang. *hormone receptor*)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. *health related quality of life*)
HT	hormonoterapia (ang. *endocrine therapy*)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
IA2	druga analiza okresowa skuteczności (ang. *second efficacy interim analysis*)
IDFS	przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. *invasive disease-free survival*)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to treat population)
Ki-67	białko, marker komórkowej proliferacji (ang. *tumor, nodus, metastases*)
n	liczba zdarzeń
N	liczba badanych
NNH	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*)
NNT	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*)
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OS IA2	druga analiza okresowa przeżycia całkowitego (ang. *second overall survival interim analysis*)
OS IA3	trzecia analiza okresowa przeżycia całkowitego (ang. *third overall survival interim analysis*)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. *population, intervention, comparator, outcomes, study type*)
PO	analiza pierwotna (ang. *primary outcome*)
PROs	wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*)
RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*)
RD	różnica ryzyka (ang. *risk difference*)
STEEP	*Standardized Definitions for Efficacy End Points*
TE	powikłania zakrzepowo-zatorowe (ang. *thromboembolic events*)

Streszczenie

Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Verzenios® (abemacyklib, ABE) w skojarzeniu **z hormonoterapią (HT) w pooperacyjnym (adjuwantowym) leczeniu HR+[1], HER2-[2] wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu.**

Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:

- ≥ 4 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami, lub
- 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
  - wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm,
  - stopień złośliwości histologicznej G3.

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Ostatniej aktualizacji wyszukiwania dokonano 27 listopada 2024 r. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (*http://clinicaltrials.gov*, *http://clinicaltrialsregister.eu*), gdzie ostatnie wyszukiwanie wykonano 26 stycznia 2024 r. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration.

Wyniki — dostępne dane

Zidentyfikowano pięć **opracowań wtórnych** (Agostinetto 2021, D'Onofrio 2023, Fung 2023, Huang 2023 i Mata 2022), które włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Odnaleziono 6 raportów HTA dotyczących ABE (Verzenios®) i spełniających kryteria włączenia. We włączonych przeglądach systematycznych odnaleziono informacje o terapii z zastosowaniem ABE w przypadku HR-dodatniego, HER2-ujemnego, wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Odnalezionym w ramach przeglądów **badaniem pierwotnym** dotyczącym leczenia ABE było monarchE (Johnston 2020a, Harbeck 2021a, Johnston 2023, Rastegi 2024).

Wyniki — analiza skuteczności

Opracowania wtórne

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych (Agostinetto 2021, D'Onofrio 2023, Fung 2023, Huang 2023 i Mata 2022) potwierdziły, że terapia ABE w skojarzeniu z HT cechuje się **wyższą skutecznością w zakresie czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej IDFS oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych DRFS i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z HT**. Wskaźniki dwuletniego IDFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 15,5 miesiąca wynosiły 92,2% dla ABE + HT w porównaniu z 88,7% dla stosowania HT [HR=0,75; 95% CI=(0,60; 0,93); p=0,01]. Z kolei wyniki w zakresie IDFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 19 miesięcy wynosiły 92,3% dla ABE + HT w porównaniu z 89,3% dla stosowania HT [HR=0,71; 95% CI=(0,58; 0,87), p<0,001]. Przy medianie czasu obserwacji 27,1 miesiąca wskaźniki dwuletniego IDFS wynosiły 92,7% dla ABE+HT i 90,0% dla HT, a wskaźnik trzyletniego IDFS odpowiednio - 88,8% i 83,4% [HR=0,70 95% CI=(0,59; 0,82); p<0,0001]. Poprawa w zakresie IDFS utrzymała się do tymczasowej analizy przeżycia (mediana czasu obserwacji

[1] wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR)

[2] niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor* 2, HER2)

42 miesiące), gdzie czteroletnie wskaźniki IDFS wyniosły 85,8% dla ABE+HT, w porównaniu do 79,4% dla samej HT [HR=0,66 95% CI=(0,58; 0,76); p<0,0001].

Natomiast dwuletnie wskaźniki DRFS przy medianie czasu obserwacji 15,5 miesiąca wyniosły 93,6% i 90,3%, odpowiednio u pacjentów otrzymujących ABE+HT i samą HT [HR=0,72; 95% CI =(0,56-0,92); p=0,01]. Zmniejszone ryzyko odległych nawrotów pozostało na korzyść abemacyklibu w skojarzeniu z HT przy medianie czasu obserwacji 19,1 miesiąca [HR=0,69; p<0,001], 27,1 miesiąca [HR= 0,69; p<0,0001] oraz 42 miesiące [HR=0,66; p<0,0001]. Biorąc pod uwagę ww. wyniki zaprezentowane dla różnych okresów obserwacji należy zaznaczyć, iż **we wszystkich punktach odcięcia różnica między badanymi ramionami na korzyść skojarzenia ABE+HT w zakresie IDFS i DRFS była istotna statystycznie.**

Należy zauważyć, iż od czasu ukazania się przytoczonych opracowań wtórnych, opublikowano wyniki analizy OS IA3 z medianą czasu obserwacji równą 54 miesiące. Wyniki te zaprezentowano w rozdziałach dotyczących analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa.

Badania pierwotne

Analizę skuteczności eksperymentalnej oparto na badaniu monarchE, w którym ABE w połączeniu z HT był porównywany z HT.

Badanie monarchE obejmowało 2 kohorty pacjentów (populacja ITT), różnicące się pomiędzy sobą kryteriami, które definiowały wysokie ryzyko nawrotu choroby. Komisja Europejska na podstawie opinii Europejskiej Agencji Leków zatwierdziła abemacyklib w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu zdefiniowanym zgodnie z kryteriami dla kohorty 1.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki skuteczności dla kohorty 1 oraz populacji ITT oraz wyniki bezpieczeństwa dla populacji ITT.

Wyniki analizy OS IA3 (data odcięcia: 3 lipca 2023 r.) wykazały, że terapia ABE w połączeniu z HT w populacji pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu jest **istotnie klinicznie skuteczniejsza od stosowania samej HT** w zakresie poniższych punktów końcowych:

Kohorta 1

- przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS):
    - 33% redukcja ryzyka choroby inwazyjnej [HR=0,670, 95%CI=(0,588; 0,764)],
    - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 5 lat (ABE + HT vs. HT: 83,2% vs. 75,3%).
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DRFS):
    - 33,5% redukcja ryzyka przerzutów odległych [HR=0,665, 95%CI=(0,577; 0,765)],
    - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 5 lat (ABE + HT vs. HT: 85,6% vs. 78,5%).

Należy podkreślić, że zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez AOTMiT przy okazji raportu dotyczącego zbliżonego problemu zdrowotnego (wczesnego raka piersi HR+, HER2+)[3] *„u pacjentek po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy, **głównym celem dalszego leczenia jest uniknięcie wystąpienia przerzutów odległych**. Przejście choroby w stadium rozsiewu prowadzi nieuchronnie do stałego pogarszania sprawności, znaczącego obniżenia jakości życia, a ostatecznie do przedwczesnego zgonu chorego."* [Nerlynx 2020].

Kolejny ekspert również wskazał, że *„u chorych po radykalnym leczeniu miejscowym, **leczenie uzupełniające (adjuwantowe) ma na celu przede wszystkim zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby***

[3] RDTL Nerlynx (neratynib) OT.422.79.2020

***w postaci przerzutów**. Uogólnienie nowotworu nieuchronnie prowadzi do zgonu, dlatego też ta forma terapii ma kluczowe znaczenie dla przyszłości leczonych pacjentek"* [Nerlynx 2020].

W opinii klinicystów **głównym celem terapeutycznym adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi jest więc zapobieganie nawrotowi choroby i przerzutom odległym**, dlatego uzyskanie w badaniu monarchE poprawy w punktach końcowych odnoszących się do redukcji ich ryzyka jest **istotne klinicznie w kontekście tego problemu zdrowotnego.**

Na szczególną istotność uzyskanych dla abemacyklibu wyników wskazał Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej prof. Maciej Krzakowski:

*„Pozytywna decyzja w sprawie stosowania abemacyklibu (...) **ma bardzo istotne znaczenie, ponieważ dotyczy chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby**. Decyzja jest oparta na wynikach prawidłowo zaplanowanego i przeprowadzonego badania III fazy, które **wykazało zmniejszenie ryzyka nawrotu przy jednoczesnej zadowalającej tolerancji leczenia**. Mediana czasu przeżycia wolnego od inwazyjnej choroby u chorych otrzymujących abamacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią **została znamiennie poprawiona -** zmniejszenie ryzyka nawrotu wyniosło około 30%, a korzyści utrzymują się podczas dłuższej obserwacji. Abemacyklib jest pierwszym inhibitorem CDK4/6, który okazał się skuteczny w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym u chorych na hormonozależnego raka piersi."*[4] W odniesieniu do przeżycia całkowitego, które było drugorzędowym punktem końcowym w badaniu monarchE, w punkcie ostatniego odcięcia analizy (mediana czasu obserwacji 54 miesiące) zauważono liczbową różnicę na korzyść stosowania abemacyklibu, niemniej jednak nie osiągnięto istotności statystycznej. Wynika to ze specyfiki choroby onkologicznej jaką jest wczesny rak piersi, w którym oczekiwany czas przeżycia pacjentów jest stosunkowo długi – w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla stopnia III [Krzakowski 2020]. Szacuje się, że w leczeniu uzupełniającym raka piersi, nawet w kohorcie wysokiego ryzyka, obserwacja powinna wynosić 5-10 lat, aby zauważyć pozytywny wpływ na całkowite przeżycie [Fung 2023]. Biorąc pod uwagę mniejszą liczbę zgonów oraz znacznie mniejszą liczbę pacjentów żyjących z chorobą przerzutową w ramieniu ABE+HT, zakładać można, że potencjalna korzyść płynąca ze stosowania abemacyklibu w zakresie przeżycia całkowitego może ujawnić się w kolejnych, zaplanowanych analizach skuteczności.

Jak wskazuje konsensus ekspertów w sprawie punktów końcowych stosowanych w adjuwantowym leczeniu raka piersi [Hudis 2007], **uzasadnione jest stosowanie w badaniach klinicznych leków w tym wskazaniu zastępczych punktów końcowych w postaci DFS**, który określa **odsetek pacjentów bez nawrotów choroby**. Jeżeli nawrót choroby zapowiada w dłuższym okresie śmierć, **DFS może służyć jako wczesny predyktor poprawy przeżycia całkowitego**. Eksperci wskazali również, że oczekiwanie na OS zdecydowanie spowolniłoby rozwój i dostęp do nowoczesnych terapii, biorąc pod uwagę, że udowodnienie wpływu na przeżycie pacjentów może wymagać nawet kilkudziesięciu lat, uwzględniając naturalny przebieg choroby i długi oczekiwany czas przeżycia.

Wyniki – analiza bezpieczeństwa (populacja ITT)

Wyniki analizy wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii ABE w skojarzeniu z HT.

Lek Verzenios od 2018 r. zarejestrowany jest do stosowania w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami[5] a od 2020 r. refundowany w Polsce w tym wskazaniu. Wykazany **profil bezpieczeństwa abemacyklibu we wczesnym raku piersi jest spójny ze znanym dotychczas profilem bezpieczeństwa tego leku w raku zaawansowanym.** Nie obserwowano nowych, niespotykanych dotychczas zdarzeń niepożądanych.

W badaniu monarchE, pacjenci stosujący ABE + HT częściej doświadczali zdarzeń niepożądanych niż przyjmujący HT. Wyniki analizy OS IA2 wykazały, iż najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów przyjmujących ABE + HT były biegunka (83,6%), neutropenia (45,9%) i zmęczenie (40,8%). Leczenie było jednak dobrze tolerowane, zaś zdarzenia charakteryzowały się umiarkowanym nasileniem i były łatwe do opanowania – częstotliwość zdarzeń o nasileniu ≥3 dotyczyła przeważnie mniej niż 10% badanych.

---

[4] Nowa opcja terapeutyczna dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi :: MedExpress.pl

[5] w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym wśród pacjentów stosujących ABE + HT była krótkotrwała, pojawiająca się na wczesnym etapie leczenia biegunka, przeważnie o umiarkowanym nasileniu. Zdarzenia te były możliwe i łatwe do opanowania – leczenie ograniczało się do podawania pacjentom leków przeciwbiegunkowych oraz dostosowania dawki ABE, zgodnie z protokołem badania.

Dodatek ABE do hormonoterapii niwelował niektóre typowe dla hormonoterapii działania niepożądane – wykazano korzystny wpływ połączenia ABE+HT na spadek częstości występowania bólów stawów i uderzeń gorąca – występowały one istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów stosujących samą HT.

Zgodnie z wynikami analizy OS IA3, nie stwierdzono żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem. Poważne zdarzenia niepożądane występują częściej w grupie otrzymującej samą HT (7,3%) w porównaniu do grupy ABE + HT (6,5%) w dłuższym okresie obserwacji, głównie z powodu większej liczby infekcji i zaburzeń przewodu pokarmowego w grupie stosującej samą HT.

Podsumowanie i wnioski

Istotność stanu klinicznego

- Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (23% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2019 r.), jednocześnie stanowiąc drugą najczęściej występującą przyczynę zgonów na nowotwory złośliwe w populacji kobiet (15,1%), zaraz po nowotworze płuc [KRN ONLINE].
- Do najpoważniejszej konsekwencji zachorowania na raka piersi należy przedwczesny zgon, natomiast wśród pozostałych ciężkich następstw raka piersi eksperci wskazują: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie, obniżenie jakości życia [Nerlynx 2020].
- Do czasu pojawienia się abemacyklibu we wczesnym raku piersi powszechnie stosowanym standardem praktyki klinicznej w przypadku wczesnego raka piersi HR+, HER2-było adjuwantowe stosowanie hormonoterapii [ESMO 2024, NCCN 2024, AGO 2023, Konsensus St. Gallen 2023]. Pomimo zastosowanej adjuwantowo hormonoterapii u niektórych pacjentów **już w ciągu pierwszych 2 lat rozwija się pierwotna oporność na hormonoterapię** skutkując nawrotem choroby lokalnej, regionalnej lub w postaci przerzutów odległych
- Pacjenci z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi, którzy spełniali kryteria wysokiego ryzyka nawrotu w badaniu monarchE, mieli podobne ryzyko wystąpienia zgonu, co pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi [Nelson 2022]. Fakt ten wskazuje na bardzo niekorzystne rokowania tej grupy pacjentów.
- Na pilną potrzebę udostępnienia polskim pacjentom a**bemacyklibu wskazuje fakt, że środowisko ekspertów umieściło go na liście TOP TEN ONKO 2024**, czyli zestawieniu dziesięciu leków, które są najbardziej potrzebne w leczeniu nowotworów litych, a jeszcze nie objęte refundacją w Polsce.[6]

ABE w leczeniu raka piersi HR+, HER2-

- ABE jest doustnym lekiem przeciwnowotorowym, silnym i wybiórczym inhibitorem kinaz białkowych typu 4. oraz 6., zależnych od cyklin (inhibitor CDK 4 i 6). Hamując kinazy CDK 4 i 6, ABE zatrzymuje cykl komórkowy, uniemożliwiając podział komórki, co prowadzi do starzenia się komórki, apoptozy i **zahamowania rozrostu guza.**

Analiza skuteczności ABE we wczesnym raku HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu

- W populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu, ABE w skojarzeniu z HT znacząco poprawia wyniki w zakresie IDFS i DRFS (kohorta 1):

[6] TOP TEN ONKO 2024, czyli 10 najbardziej potrzebnych nowych leków w onkologii - Puls Medycyny - pulsmedycyny.pl

- 33% redukcja ryzyka choroby inwazyjnej [HR=0,670, 95%CI=(0,588; 0,764)],
- 33,5% redukcja ryzyka przerzutów odległych [HR=0,665, 95%CI=(0,577; 0,765)].

- Abemacyklib w połączeniu z HT wykazał klinicznie znaczącą korzyść terapeutyczną w przypadku IDFS i DRFS w porównaniu z samą HT również niezależnie od stanu menopauzalnego pacjentek.
- Wyniki dla OS nie osiągnęły w 5-letnim horyzoncie czasowym istotności statystycznej. Niemniej jednak mniejsza liczba zgonów oraz znacznie mniejsza liczba pacjentów żyjących z chorobą przerzutową w ramieniu ABE+HT sugerują, że potencjalna korzyść płynąca ze stosowania abemacyklibu w zakresie przeżycia całkowitego może ujawnić się w kolejnych, zaplanowanych analizach skuteczności.
- W opinii klinicystów, głównym celem terapeutycznym adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi jest **zapobieganie nawrotowi choroby i przerzutom odległym**, dlatego uzyskanie w badaniu monarchE poprawy w punktach końcowych odnoszących się do redukcji ich ryzyka jest **istotne klinicznie w kontekście tego problemu zdrowotnego.**
- Jak wskazuje konsensus ekspertów w sprawie punktów końcowych stosowanych w adjuwantowym leczeniu raka piersi, jeśli nawrót choroby przewiduje w dłuższym okresie zgon, DFS może służyć jako **wczesny predyktor poprawy przeżycia całkowitego** [Hudis 2007].
- ABE jest pierwszym i jedynym zarejestrowanym inhibitorem CDK 4 i 6 o wykazanym działaniu we wczesnym raku piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu, ustanawiając tym samym **nowy standard adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi HR+, HER2-.**

Analiza bezpieczeństwa ABE we wczesnym raku HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu

- Profil bezpieczeństwa abemacyklibu w HR+, HER2- wczesnym raku piersi był **spójny ze znanym dotychczas profilem bezpieczeństwa tego leku w zaawansowanym raku piersi**. Nie obserwowano nowych, niespotykanych dotychczas zdarzeń niepożądanych.
- Skojarzenie ABE + HT w analizowanym wskazaniu było dobrze tolerowane, a występujące działania niepożądane charakteryzowały się umiarkowanym nasileniem i były możliwe do opanowania - częstotliwość zdarzeń o nasileniu ≥3 dotyczyła przeważnie mniej niż 10% badanych.

Należy podkreślić, że **polskie środowisko ekspertów zajmujących się leczeniem raka piersi wskazuje, że rejestracja abemacyklibu we wczesnym raku piersi stanowi dużą szansę dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi i wysokim ryzykiem nawrotu**:

- *Pozytywna decyzja w sprawie stosowania abemacyklibu i tamoksyfenu lub inhibitora aromatazy podczas uzupełniającego leczenia pooperacyjnego chorych na hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi* ***ma bardzo istotne znaczenie, ponieważ dotyczy chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby****. Decyzja jest oparta na wynikach prawidłowo zaplanowanego i przeprowadzonego badania III fazy, które wykazało zmniejszenie ryzyka nawrotu przy jednoczesnej zadowalającej tolerancji leczenia. Mediana czasu przeżycia wolnego od inwazyjnej choroby u chorych otrzymujących abamacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią została znamiennie poprawiona - zmniejszenie ryzyka nawrotu wyniosło około 30%, a korzyści utrzymują się podczas dłuższej obserwacji. Abemacyklib jest pierwszym inhibitorem CDK4/6, który okazał się skuteczny w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym u chorych na hormonozależnego raka piersi"* - **prof. Maciej Krzakowski**, krajowy konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej[7]
- *„Abemacyklib zwiększa szansę na dłuższe przeżycie bez nawrotu choroby. Dlatego uważamy, że jest to bardzo wartościowa opcja."* - **prof. Barbara Radecka**, Opolskie Centrum Onkologii[8]

[7] Nowa opcja terapeutyczna dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi :: MedExpress.pl

[8] Medyczna Racja StanuAktualne wyzwania w leczeniu nowotworów kobiecych :: MedExpress.pl

- *„Pojawia się też nowa opcja dla tych pacjentek, a mianowicie lek z grupy inhibitorów CDK4/6, który także przynosi korzyść w przypadku raka wczesnego. (...) To są leki, które bardzo znacząco obniżają ryzyko nawrotu. W odniesieniu do niektórych leków to obniżenie w wartościach względnych wynosi 20 a nawet 30 procent. W onkologii uważamy, że to jest dobry wynik."*- **prof. Barbara Radecka,** Opolskie Centrum Onkologii[9]
- *„Jest to na pewno duży krok do przodu, dający tym chorym dodatkowe szanse na wyleczenie"* - **dr Elżbieta Senkus-Konefka**, GUM[10]
- *„To jest nowy trend, nowe metody leczenia - inhibitory CDK4/6, które również wchodzą do leczenia wczesnego raka piersi. Są już dane medyczne mówiące jasno o tym, że zmniejszamy ryzyko nawrotu choroby jeżeli zmniejszamy ryzyko choroby, jeżeli dodatkowo poza chemioterapią i hormonoterapią dołączymy jeszcze inhibitory CDK4/6 do leczenia pacjentek z dużym ryzykiem nawrotu choroby właśnie z wczesnym rakiem piersi. Czyli, jest to grupa chorych, która ma największe ryzyko nawrotu. I dla tych pań ta metoda wydaje się bardzo obiecująca."*- **dr Katarzyna Pogoda**, Narodowy Instytut Onkologii[11]

[9] Wczesny rak piersi:Nowoczesne terapie znacząco obniżają ryzyko nawrotu :: MedExpress.pl

[10] Nowa szansa dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi :: MedExpress.pl

[11] Nowa szansa dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi :: MedExpress.pl

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Verzenios® (abemacyklib, ABE) w skojarzeniu z hormonoterapią (HT) w pooperacyjnym (adjuwantowym) leczeniu, wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. hormone receptor, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:

- ≥ 4 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami, lub
- 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
    - wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm,
    - stopień złośliwości histologicznej G3.

Analiza polegała na porównaniu bezpośrednim ABE w dawce 150 mg w skojarzeniu z HT dwa razy na dobę[12] ze standardowo stosowaną adjuwantową HT (tamoksyfen, niesteroidowe inhibitory aromatazy: anastrozol, letrozol).

Punkty końcowe

Czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (IDFS)

Pierwszorzędowym punktem końcowym w niniejszej analizie jest **czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (IDFS)**, zdefiniowany zgodnie z kryteriami STEEP[13] (ang. *Standardized Definitions for Efficacy End Points*) jako czas od zakończenia pierwotnego leczenia nowotworu do stwierdzenia pierwszej wznowy inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie, co zmiana pierwotna, regionalnej wznowy inwazyjnego raka piersi, przerzutów odległych, inwazyjnego raka piersi po stronie przeciwnej do zmiany pierwotnej, drugiego pierwotnego inwazyjnego nowotworu innego niż rak piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Czas przeżycia wolny od przerzutów odległych (DRFS)

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym jest **czas przeżycia wolny od przerzutów odległych (DRFS)** zdefiniowany zgodnie z kryteriami STEEP jako czas od zakończenia pierwotnego leczenia nowotworu do momentu stwierdzenia po raz pierwszy przerzutów odległych lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty śmierci z dowolnej przyczyny. Jak dotąd nie uzyskano istotności statystycznej wyników w zakresie OS, co wynika ze

---

[12] Zgodnie z ChPL zalecana dawka ABE to 150 mg dwa razy na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z HT. Przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu jest wskazane wyłącznie w przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych.

[13] Specyficzne dla leczenia adiuwantowego raka piersi kryteria STEEP zostały opracowane w 2007 r. przez zespół specjalistów w dziedzinie raka piersi w celu zapewnienia spójności i standaryzacji oceny stosunku korzyści do ryzyka nowych metod leczenia w porównaniu ze standardem opieki.

specyfiki choroby onkologicznej jaką jest wczesny rak piersi, w którym oczekiwany czas przeżycia pacjentów jest stosunkowo długi — w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla III stopnia. [Krzakowski 2020].

Z tego powodu, jak wskazują kryteria systemu STEEP, opracowane w 2007 r. dla adjuwantowego leczenia raka piersi przez ekspertów z tej dziedziny — OS ma swoje ograniczenia. W ocenie leczenia pooperacyjnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania I, II i IIIA, w którym usunięto wszystkie możliwe do zidentyfikowania guzy, eksperci zalecają stosowanie jako surogatu precyzyjnego punktu końcowego odnoszącego się do przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej — IDFS, określającego odsetek pacjentów bez nawrotu choroby[14] [Hudis 2007]. Ten punkt końcowy powinien być brany pod uwagę w badaniach, w których toksyczność leków jest dobrze znana i w których ryzyko wystąpienia drugiego raka pierwotnego jest małe [Tolaney 2021].

Jeżeli nawrót choroby w dłuższym okresie zapowiada zgon, ocena przeżycia wolnego od choroby (w przypadku niniejszej analizy — inwazyjnej) może służyć jako **wczesny wskaźnik poprawy przeżywalności wśród pacjentów**. Zastosowanie surogatu jest uzasadnione, ponieważ stosunkowo długi oczekiwany czas przeżycia chorych, nawet tych z nawrotem w postaci przerzutów po leczeniu w badaniach dotyczących terapii adjuwantowych, może sprawić, że minie wiele lat, zanim możliwe będzie wiarygodne potwierdzenie poprawy w zakresie OS. W połączeniu z niejednorodnym i w pewnym stopniu nieprzewidywalnym naturalnym przebiegiem raka piersi, oczekiwanie na wynik OS jako pierwszorzędowego punktu końcowego byłoby niepraktyczne w wielu badaniach dotyczących terapii adjuwantowych. Stosowanie wyłącznie tego punktu końcowego w znacznym stopniu spowolniłoby rozwój ulepszonych terapii [Hudis 2007].

Inne drugorzędowe punkty końcowe ujęte w badaniu obejmowały między innymi wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO) oraz bezpieczeństwo.

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu*
Interwencja (I)	Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią
Komparatory (C)	Komparatory: • tamoksyfen, • niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol)
Punkty końcowe (O)	Ocena skuteczności: • przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS),

[14] Zarówno IDFS, jak i DRFS stanowią modyfikację bardziej ogólnego punktu końcowego, przyjmowanego jako surogat w wielu badaniach dotyczących leczenia adjuwantowego, dotyczącego przeżycia wolnego od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*).

	• przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS), • przeżycie całkowite (OS), • jakość życia, Bezpieczeństwo
Typ badań (S)	• analiza skuteczności eksperymentalnej — randomizowane kontrolowane badania kliniczne, • analiza skuteczności praktycznej — badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, • analiza bezpieczeństwa — kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe

*Stwierdzenie następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie: ≥ 4 węzły chłonne pachowe z przerzutami, lub 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów: wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm, stopień złośliwości histologicznej G3.

DRFS — przeżycie wolne od nawrotu odległego; HER2 — receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR — receptor hormonalny; IDFS — przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; OS — przeżycie całkowite; PICOS — populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

2 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

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

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

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych, pierwotnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 14.1. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatniej aktualizacji wyszukiwania dokonano 26 stycznia 2024 r.

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

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

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

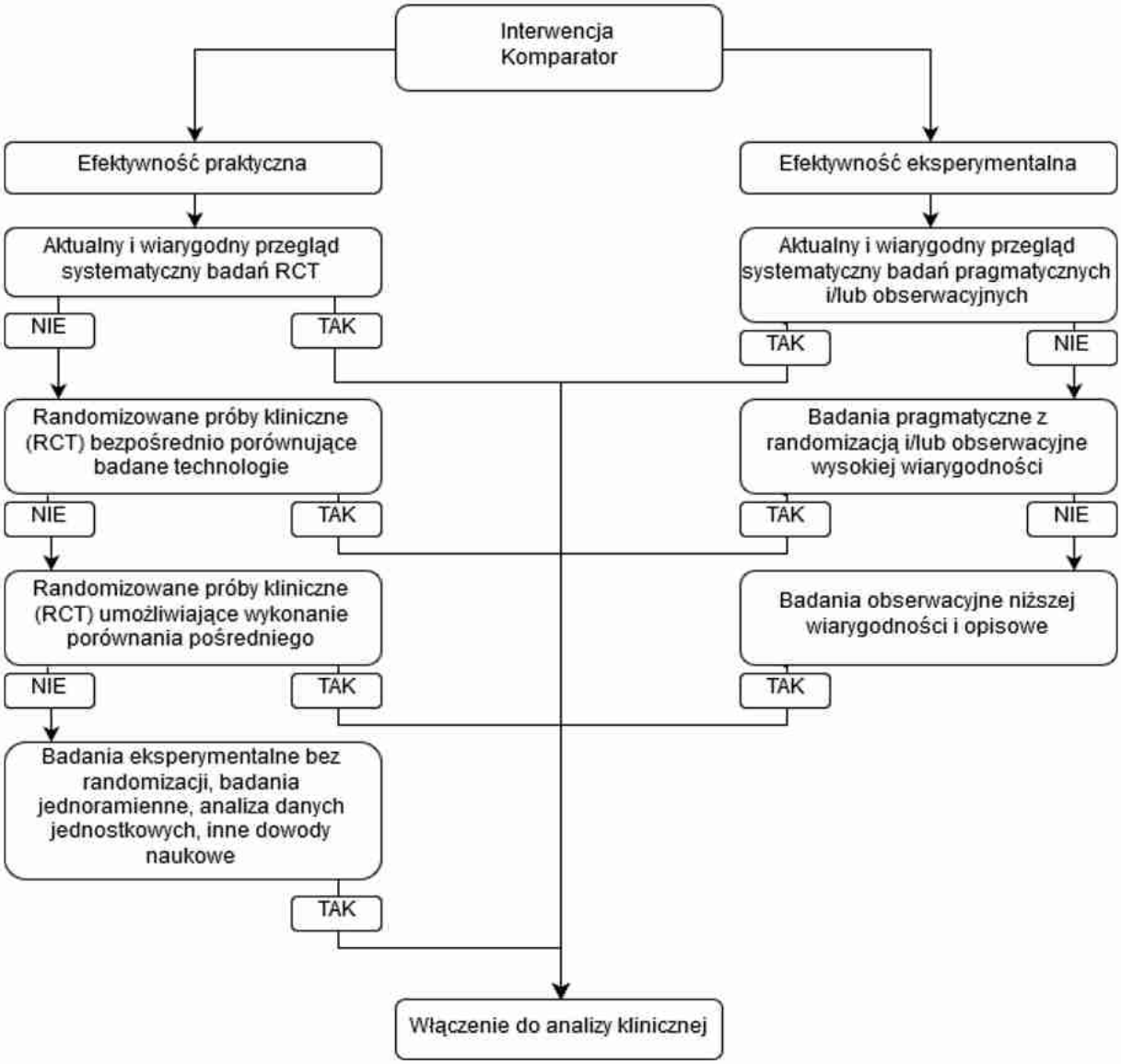
2.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie — w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ([redacted]). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 26 stycznia 2024 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.



Źródło: Wytyczne AOTMiT 2016

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;

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

spełniające następujące kryteria:

- Populacja — pacjenci z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu[15];
- Interwencja — leczenie pooperacyjne abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią (przynajmniej jeden z wymienionych: tamoksyfen, anastrozol, letrozol);
- Komparator — hormonoterapia (przynajmniej jeden z wymienionych: tamoksyfen, anastrozol, letrozol);
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
    - w zakresie skuteczności:
        - przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS),
        - przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS),
        - przeżycie całkowite (OS),
        - jakość życia.
    - w zakresie bezpieczeństwa:
        - dowolne zdarzenia niepożądane.
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

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

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- listy do redakcji;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia abemacyklibem,

[15] Stwierdzenie następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie: ≥ 4 zajęte pachowe węzły chłonne; albo 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów: a) wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm, b) stopień złośliwości histologicznej G3.

- badania oceniające stosowanie ocenianej interwencji i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych,
- brak publikacji pełnotekstowej.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2. Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków [redacted] według formularza zamieszczonego w aneksie (patrz rozdz. 20. i 21.). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 2.2.3.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

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

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
    - cel pracy,
    - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
        - populację,
        - interwencję,
        - rodzaj badań,
        - oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
    - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
    - rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
    - skuteczności eksperymentalnej,
    - skuteczności praktycznej lub
    - bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

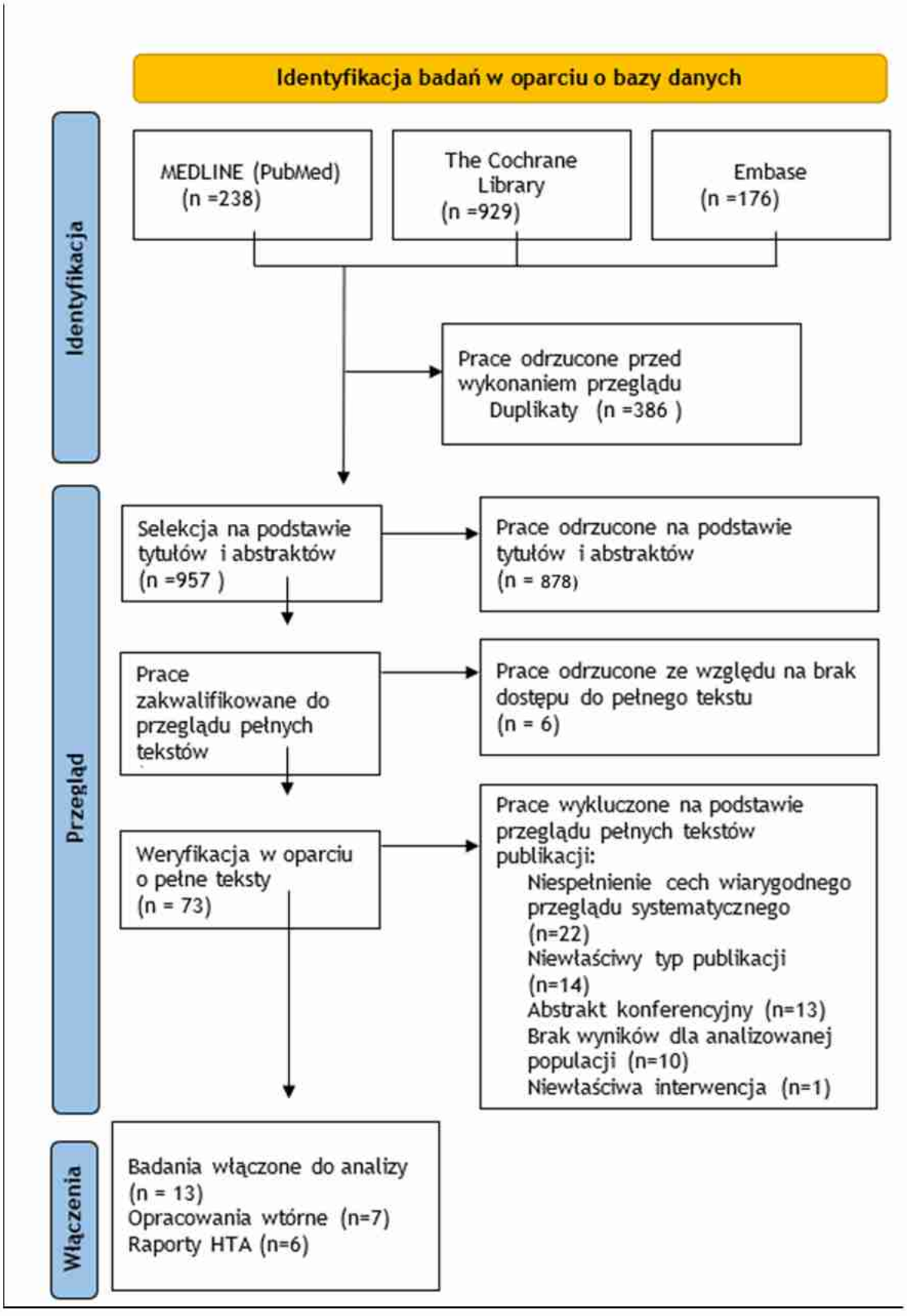
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla ABE w skojarzeniu z HT oceniono wstępnie 1343 abstraktów. Po wykluczeniu 386 powtórzeń, selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły oraz odrzuceniu 9 prac ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu, zidentyfikowano 67 opracowań, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo 6 raportów HTA dotyczących stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 60 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie pięć przeglądów systematycznych oraz sześć raportów HTA. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. We włączonych do przeglądu opracowaniach (Agostinetto 2021, D'Onoforio 2023, Fung 2023, Huang 2023, Mata 2022, Keskinkilic 2024 oraz Moraes 2024) analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 15.1 i 16.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej na Rys. 2. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji — opracowania wtórne (diagram PRISMA).



2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie pięć przeglądów systematycznych. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT" z 2016 roku [AOTMiT 2016] (patrz Tab. 47). W opracowaniach Agostinetto 2021, D'Onoforio 2023 oraz Huang 2023 przeprowadzono metaanalizę (rodzaj badania IA wg wytycznych AOTMiT) w pozostałych opracowaniach przeprowadzono analizę jakościową (rodzaj badania IB wg wytycznych AOTMiT). Najbardziej aktualnym przeglądem systematycznym jest D'Onoforio 2023 z datą odcięcia: 20 lipca 2022 roku. Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Agostinetto 2021	15 grudnia 2020 r., PubMed, Cochrane, EMBASE	IA	Ocena wpływu dodania inhibitorów kinazy 4/6 zależnej od cyklin do adjuwantowej hormonoterapii na wyniki przeżycia i bezpieczeństwo pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi.	Pacjenci z HR+, HER2- rakiem piersi	Inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin w połączeniu z hormonoterapią	RCT, metaanalizy	Skuteczność i bezpieczeństwo	Metaanaliza
D'Onoforio 2023	20 lipca 2022 r., PubMed, Cochrane	IA	Określenie częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet w wieku przed- i pomenopauzalnym z rozpoznaniem HR-dodatniego wczesnego raka piersi, otrzymujących uzupełniającą terapię hormonalną.	Pacjenci z HR+ wczesnym rakiem piersi	Same inhibitory aromataz, sam tamoksyfen, tamoksyfen, a następnie inhibitory aromaraz lub inhibitory aromataz/tamoksyfen w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6	RCT	Bezpieczeństwo, częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych	Metaanaliza

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Fung 2023	9 lutego 2022 r., EMBASE, MEDLINE, PubMed	IB	Ocena skuteczności i tolerancji ABE w skojarzeniu z HT w leczeniu pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu.	Pacjenci z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu	Abemacyklib w połączeniu z hormonoterapią	RCT	Skuteczność i bezpieczeństwo	Analiza jakościowa
Huang 2023	Lipiec 2022, PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane	IA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów CDK4/6 w połączeniu z terapią hormonalną w leczeniu HR-dodatniego, HER-2-ujemnego raka piersi.	Pacjenci z rozpoznaniem HR+/HER2- raka piersi, włączając guzy nieresekcyjne, miejscowo zaawansowane, z przerzutami oraz wczesne	Inhibitory CDK4/6 w połączeniu z hormonoterapią	RCT	Skuteczność i bezpieczeństwo	Metaanaliza
Mata 2022	Artykuły opublikowane w okresie od stycznia	IB	Ocena strategii leczenia uzupełniającego	Pacjentki z HR+/HER2-	SERM: Tamoksyfen	RCT, przeglądy	Skuteczność	Analiza jakościowa

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
	2012 r. do kwietnia 2022 r., Embase, Medline, Cochrane		HR+/HER2- raka piersi	rakiem piersi	Inhibitory aromatazy: niesteroidowy anastrozol i letrozol oraz steroidowy eksemestan Agoniści gonadotropiny: goserelina, leuprolid, triptorelina Inhibitor CDK4/6: abemacyklib Bisfosfoniany: Kwas zoledronowy, klodronian, ibandronian	systematyczne, metaanalizy		
Keskinkilic 2024	23 marzec 2024 r., PubMed/Medline, Web of Science, Scopus	IA	Ocena skuteczności włączenia inhibitorów CDK4/6 do terapii hormonalnej jako leczenia adiuwantowego u pacjentek z wczesnym stadium raka piersi HR+, HER2- po resekcji	Pacjentki z HR+/HER2- rakiem piersi	Abemacyklib, palbocyklib, rybocyklib	RCT	Skuteczność	Metaanaliza
Moraes 2024	PubMed, Cochrane Central, Scopus, Web of Science, Cenral Register of Controlled Trials	IA	Ocena skuteczności inhibitorów CDK4/6 w połączeniu z terapią hormonalną w leczeniu wczesnego stadium raka piersi	Pacjentki z HR+/HER2- rakiem piersi	Abemacyklib, palbocyklib, rybocyklib	RCT	Skuteczność	Metaanaliza

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	

AOTMiT — Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CDK4/6 - kinaza 4/6 zależna od cyklin; HER2 — receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR — receptor hormonalny; ITT — populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; RCT — kontrolowana próba kliniczna z randomizacją; SERM — selektywne modulatory receptora estrogenowego

2.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisanej w rozdziale 20. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania, której podsumowanie zamieszczono poniżej (por. Tab. 3), przedstawiono w rozdziale 21. Opracowania Agostinetto 2021, D'Onoforio 2023, Fung 2023 i Mata 2022 otrzymały krytycznie niską ocenę, ponieważ zidentyfikowano więcej niż jeden słaby punkt w domenach krytycznych dotyczących m.in pytań badawczych, kryteriów włączenia do przeglądu, metod przeszukiwania baz danych oraz selekcji badań i ekstrakcji danych. Opracowanie Huang 2023 otrzymało niską ocenę, ponieważ stwierdzono jeden słaby punkt w domenie krytycznej.

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

Opracowanie	Ocena
Agostinetto 2021	krytycznie niska
D'Onoforio 2023	krytycznie niska
Fung 2023	krytycznie niska
Huang 2023	niska
Mata 2022	krytycznie niska

2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych

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

2.2.4.1 Agostinetto 2021

Podstawowym celem opracowania wtórnego Agostinetto 2021 było porównanie wyników pacjentów otrzymujących inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin w skojarzeniu z HT z wynikami pacjentów otrzymujących wyłącznie HT jako leczenie uzupełniające w HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym raku piersi. Przegląd systematyczny przeprowadzono w bazach PubMed, Cochrane oraz EMBASE z datą odcięcia: 15 grudnia 2020 r. Do przeglądu włączono trzy badania opisujące leczenie inhibitorami kinazy 4/6 zależnej od cyklin w skojarzeniu ze standardowo stosowaną HT w danym wskazaniu. Spośród włączonych badań jedno dotyczyło stosowania ABE — monarchE.

W badaniu monarchE oceniającym skuteczność adjuwantowej terapii ABE w połączeniu z HT u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi czas trwania leczenia wynosił 2 lata. Wyniki wskazywały na większą skuteczność leczenia ABE+HT w porównaniu z HT w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej [HR=0,71; 95% CI=(0,58; 0,87)] oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych [HR=0,69; 95% CI=(0,55; 0,86)]. Autorzy publikacji zaznaczyli, że mediana czasu obserwacji wynosząca w badaniu monarchE 19,1 miesiąca może być niewystarczająca, aby jednoznacznie wnioskować o skuteczności ABE. Należy wskazać, że obecnie w badaniu monarchE dostępne są już wyniki dla znacznie dłuższej mediany czasu obserwacji — 54 miesięcy.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w opracowaniu Agostinetto raportowano zbiorczo dla inhibitorów kinazy 4/6, dane o bezpieczeństwie ABE nie zostały wyszczególnione.

2.2.4.2 D'Onofrio 2023

W opracowaniu D'Onoforio 2023 przeprowadzono metaanalizę randomizowanych badań klinicznych III fazy, której głównym celem było określenie częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych (TE, ang. *thromboembolic events*) u kobiet w wieku przed- i pomenopauzalnym z rozpoznaniem HR-dodatniego wczesnego raka piersi, otrzymujących uzupełniającą terapię hormonalną w jednym z wariantów: same inhibitory aromataz, sam tamoksyfen, tamoksyfen, a następnie inhibitory aromaraz lub inhibitory aromataz/tamoksyfen w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6. Przegląd systemtyczny przeprowadzono w bazach PubMed i Cochrane z datą odcięcia 20 lipca 2022. Do przeglądu włączono 12 badań, z czego jedno dotyczyło leczenia z wykorzystaniem ABE – monarchE.

W badaniu monarchE[16] dodanie ABE do standardowej adjuwantowej terapii hormonalnej prowadziło do wzrostu częstości TE (3,5% pacjentów leczonych ABE+HT, w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej tyko HT). Większość stanowiły zdarzenia 3. stopnia i zdarzenia zatorowości płucnej (1%). Jedynie 0,7% pacjentów, u których wystąpiła zatorowość płucna, wymagało hospitalizacji, pozostałe przypadki były nieskomplikowane. Nie było żadnych śmiertelnych przypadków zakrzepicy żylnej u pacjentów leczonych abemacyklibem. Około połowa z nich (33 z 71) wystąpiła w ciągu pierwszych 180 dni. Większość zdarzeń zakrzepicy żylnej (96%) nie nawróciła, a tylko jeden nawrót wystąpił po wznowieniu leczenia abemacyklibem. Żylną chorobę zakrzepowo-zatorową leczono głównie za pomocą antykoagulantów (93%), a w 56% przypadków doszło do wstrzymania dawki. Liczba przypadków przerwania leczenia abemacyklibem z powodu TE była niewielka (0,5%). Tamoksyfen podawany jako początkowa hormonoterapia wiązał się z większą liczbą przypadków zakrzepicy żylnej w porównaniu z inhibitorami aromataz (4,3% vs. 1,8% w przypadku ABE+HT; 0,7% vs. 0,6% przy samej HT).

Dodatkowe analizy pacjentów leczonych abemacyklibem wykazały, że u pacjentów z wysokim wskaźnikiem masy ciała występuje podwyższone ryzyko wystąpienia ciężkiej zakrzepicy żylnej (3. stopnia) (BMI 25 kg/m^2, 1,9%; BMI<25 kg/m^2, 0,7%). Inne czynniki ryzyka obserwowane u pacjentów, u których wystąpiła zakrzepica żylna, obejmowały niedawne loty lub okres bezruchu (25%) oraz posiadanie cewnika założonego na stałe (27%). W przeciwieństwie do innych przedstawionych danych literaturowych, w badaniu monarchE nie zaobserwowano związku pomiędzy występowaniem zakrzepicy żylnej a wiekiem. Autorzy publikacji wskazali, że wyniki trwających badań klinicznych pozwolą zdobyć dodatkowe dane dotyczące różnic w występowaniu TE i ocenić bilans korzyści i ryzyka dla nowych strategii adjuwantowych.

2.2.4.3 Fung 2023

W publikacji Fung 2023 dokonano przeglądu skuteczności i tolerancji ABE w skojarzeniu z HT w leczeniu pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Opracowanie zawiera także krótki opis farmakologicznych właściwości ABE. Przegląd systematyczny przeprowadzono w bazach EMBASE, MEDLINE, PubMed oraz w rejestrach badań klinicznych z datą odcięcia: 9 lutego

---

[16] W opracowaniu D'Onoforio 2023 nie podano wprost mediany czasu obserwacji, dla jakiej raportowano wyniki z badania monarchE, jednak wyniki raportowane przez autorów opracowania pochodzą z publikacji Rugo 2022 dotyczącej analizy przeprowadzonej dla 27 miesięcznej mediany czasu obserwacji.

2022. Do opracowania włączono jedno badanie kliniczne monarchE dotyczące stosowania abemacyklibu w połączeniu z HT.

W badaniu udział wzięło 5637 pacjentów, których przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej ABE+HT lub samą HT. Czas stosowania HT wynosił 5–10 lat, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Czas trwania leczenia abemacyklibem wynosił 2 lata. W drugiej analizie okresowej badania monarchE wskaźniki dwuletniego IDFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 15 miesięcy wynosiły 92,2% dla ABE+HT w porównaniu z 88,7% dla stosowania HT [HR=0,75; 95% CI=(0,60; 0,93); p=0,01]. Z kolei wyniki w zakresie IDFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 19 miesięcy wynosiły 92,3% dla ABE+HT w porównaniu z 89,3% dla stosowania HT [HR=0,71; 95% CI=(0,58; 0,87), p<0,001]. Przy medianie czasu obserwacji 27,1 miesiąca wskaźniki dwuletniego IDFS wynosiły 92,7% dla ABE+HT i 90,0% dla HT, a wskaźnik trzyletniego IDFS odpowiednio - 88,8% i 83,4% [HR=0,70 95% CI=(0,59; 0,82); p<0,0001]. Poprawa w zakresie IDFS utrzymała się do tymczasowej analizy przeżycia (mediana czasu obserwacji 42 miesiące), gdzie czteroletnie wskaźniki IDFS wyniosły 85,8% dla ABE+HT, w porównaniu do 79,4% dla samej HT [HR=0,66 95% CI=(0,58; 0,76); p<0,0001].

W badaniu monarchE nastąpiła także poprawa wyników w zakresie przeżycia bez przerzutów odległych (DRFS) u pacjentów otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z HT w porównaniu z samą HT. Dwuletnie wskaźniki DRFS przy medianie czasu obserwacji 15,5 miesiąca wyniosły 93,6% i 90,3%, odpowiednio u pacjentów otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z HT i samą HT [HR=0,72; 95% CI =(0,56–0,92); p=0,01]. Zmniejszone ryzyko odległych nawrotów pozostało na korzyść abemacyklibu w skojarzeniu z HT przy medianie czasu obserwacji 19,1 miesiąca [HR=0,69; p<0,001], 27,1 miesiąca [HR= 0,69; p<0,0001] oraz 42 miesiące [HR=0,62; p<0,0001]. Przedstawione wyniki w zakresie IDFS oraz DRFS dotyczą populacji ITT.

Profil tolerancji abemacyklibu w skojarzeniu z terapią hormonalną był akceptowalny i możliwy do kontrolowania, a najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były biegunka, zakażenia i neutropenia.

Autorzy opracowania wskazali, że aby można było zaobserwować korzyści w zakresie całkowitego przeżycia w leczeniu uzupełniającym raka piersi, nawet w kohorcie wysokiego ryzyka, szacunkowa obserwacja powinna wynosić 5–10 lat. Wstępne wyniki pokazały, że abemacyklib w skojarzeniu z HT w porównaniu z samą HT wydaje się poprawiać przeżycie całkowite u pacjentów z nowotworami o wysokim (≥ 20%) wyniku Ki-67, ale nie zaobserwowano jeszcze korzyści w całej populacji pacjentów. Autorzy wskazali, że kontynuacja badania monarchE dostarczy kluczowych danych potwierdzających długoterminową skuteczność abemacyklibu w skojarzeniu z HT. Warto zaznaczyć, że obecnie dostępne są już wyniki z dłuższą medianą czasu obserwacji wynoszącą 54 miesiące.

2.2.4.4 Huang 2023

Podstawowym celem opracowania Huang 2023 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów CDK4/6 w połączeniu z terapią hormonalną w leczeniu HR-dodatniego, HER-2-ujemnego raka piersi, włączając guzy nieresekcyjne, miejscowo zaawansowane, z przerzutami oraz wczesne. Przegląd systematyczny przeprowadzono przed lipcem 2022 w bazach PubMed, Embase, Web of Science i Cochrane. Do opracowania włączono 19 badań. 13 dotyczyło HR+/HER2- zaawansowanego raka piersi, a 6 HR+/HER2- wczesnego raka piersi, spośród których jedno dotyczyło stosowania ABE – badanie monarchE.

W badaniu monarchE porównywano skuteczność terapii abemacyklibem w połączeniu z hormonoterapią do samej hormonoterapii. W badaniu udział wzięło 5637 pacjentów, z czego 2808 poddano terapii z ABE, a 2829 samej hormonoterapii. Wyniki badania monarchE[17] wskazywały na większą skuteczność leczenia ABE w skojarzeniu z HT w porównaniu do samej HT, zarówno w przypadku przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej [HR=0,75; 95% CI=(0,60; 0,93)], jaki i przeżycia wolnego od przerzutów odległych [HR=0,69; 95% CI=(0,55; 0,86)].

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w opracowaniu Huang 2023 raportowane były zbiorczo i dane dla ABE nie zostały wyszczególnione.

2.2.4.5 Mata 2022

W przeglądzie Mata 2022 przedstawiono strategie leczenia uzupełniającego HR+/HER2- raka piersi w celu ułatwienia podejmowania decyzji klinicznych dotyczących odpowiedniej terapii. Przeszukano literaturę dotyczącą badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz w bazach Embase, Medline i Cochrane. Wyszukiwanie dotyczyło artykułów medycznych opublikowanych w okresie od stycznia 2012 r. do kwietnia 2022 r. Jedno z odnalezionych badań (monarchE) dotyczyło stosowania ABE.

W badaniu monarchE dwuletnia terapia abemacyklibem w skojarzeniu z HT w warunkach pooperacyjnych u pacjentów z niekorzystnym patologicznym obrazem LN+, zmniejszyła ryzyko nawrotu miejscowego, regionalnego i odległego o co najmniej 25% w porównaniu z samą HT. Niezależnie od wskaźnika Ki-67, bezwzględna korzyść z dodania abemacyklibu w zakresie zmniejszenia ryzyka nawrotu raka piersi osiągnęła 5,4% po 3 latach. **Autorzy podkreślili, że w odpowiedzi na te znakomite wyniki zoptymalizowano zalecenia w wytycznych ASCO dotyczące stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z HT u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka.**

2.2.4.6 Keskinkilic 2024

Badanie Keskinkilic z 2024 roku miało na celu ocenę skuteczności włączenia inhibitorów CDK 4/6 (CDK4/6i) do terapii hormonalnej (ET) w leczeniu uzupełniającym pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+ HER2- po resekcji (ESBC). Wykorzystując metaanalizę, autorzy przeprowadzili szeroko zakrojone wyszukiwanie literatury w bazach danych, takich jak PubMed/Medline, Web of Science i Scopus, obejmujące publikacje do 23 marca 2024 roku.

W przeprowadzonej metaanalizie oceniono dotychczasowe badania nad zastosowaniem inhibitorów CDK 4/6 w leczeniu uzupełniającym pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+ HER2-. Analizowano m.in. optymalny czas trwania terapii, wpływ jej przedłużenia na toksyczność oraz jej znaczenie dla przeżycia całkowitego (OS) i wolnego od choroby (DFS). Badania dotyczyły również różnic w skuteczności poszczególnych inhibitorów (palbociclib, abemaciclib, ribociclib), ich działania w określonych populacjach pacjentek (np. z dodatnimi węzłami chłonnymi, wysokim Ki67, młodszym wiekiem) oraz analizy jakości życia, opłacalności i innych aspektów.

---

[17] W opracowaniu Huang 2023 nie podano wprost mediany czasu obserwacji, dla jakiej raportowano wyniki z badania monarchE, jednak wyniki raportowane przez autorów opracowania pochodzą z publikacji Johnston 2020a dotyczącej analizy przeprowadzonej dla 15,5 miesięcznej mediany czasu obserwacji.

Wyniki wskazują, że zastosowanie inhibitorów CDK 4/6 w połączeniu z terapią hormonalną znacząco poprawia przeżycie wolne od inwazyjnej choroby (iDFS). Abemacyklib wyróżnia się dodatkowo istotnym zwiększeniem przeżycia wolnego od nawrotów odległych (dRFS), co podkreśla jego skuteczność w adjuwantowym leczeniu pacjentek z HR+ HER2- wczesnym rakiem piersi.

2.2.4.7 Moraes 2024

Przeprowadzono systematyczny przegląd i metaanalizę, aby ocenić skuteczność połączenia inhibitorów CDK4/6 (CDK4/6i) z terapią hormonalną u pacjentek z wczesnym rakiem piersi. Analizowano kluczowe wyniki, takie jak przeżycie wolne od inwazyjnej choroby, przeżycie wolne od nawrotów odległych oraz przeżycie całkowite. Przegląd objął badania z baz danych takich jak PubMed, Cochrane Central, Scopus, Web of Science oraz Central Register of Controlled Trials.

Autorzy przeglądu opisują, iż w badaniu monarchE wykazano, że dodanie abemacyklibu do ET poprawia DRFS w okresie 3 lat, osiągając wskaźniki 88,4% w grupie z abemacyklibem i ET w porównaniu z 82,5% w grupie wyłącznie ET. Wyniki metaanalizy potwierdzają, że włączenie inhibitorów CDK4/6, zwłaszcza abemacyklibu i rybocyklibu, do leczenia adjuwantowego ET przynosi znaczące korzyści w zakresie iDFS u pacjentek z esBC. Nie zaobserwowano jednak istotnych statystycznie różnic w DRFS i OS między badanymi grupami, co sugeruje potrzebę dłuższej obserwacji w celu dokładniejszej oceny tych wyników onkologicznych.

2.2.4.8 Raporty HTA

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono 6 raportów HTA dotyczących abemacyklibu skojarzonego z terapią hormonalną w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu:

- CADTH 2022,
- HAS 2023,
- IQWIG 2022,
- NICE 2022,
- PBAC 2023,
- Zorginstituut Nederland 2023.

Wszystkie raporty wykonano we współpracy z Eli Lilly and Company. W każdym z odnalezionych raportów przeprowadzono przegląd systematyczny literatury, w wyniku którego odnaleziono randomizowane badanie kliniczne monarchE porównujące skuteczność terapii abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią oraz samej hormonoterapii w populacji pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi i wysokim ryzykiem nawrotu. Zaprezentowane w raportach wyniki były zgodne z wynikami przedstawionymi w rozdziałach 6 i 7 niniejszej analizy.

2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

We włączonych przeglądach systematycznych odnaleziono informacje o terapii w przypadku wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego, raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Jedynym odnalezionym w ramach przeglądów badaniem RCT dotyczącym leczenia ABE + HT było monarchE.

Opracowania wtórne włączone do niniejszego przeglądu systematycznego wskazują na przewagę terapii ABE+HT nad HT w zakresie IDFS oraz DRFS. Wskaźniki dwuletniego IDFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 15,5 miesięca wynosiły 92,2% dla ABE + HT w porównaniu z 88,7% dla stosowania HT [HR=0,75; 95% CI=(0,60; 0,93); p=0,01]. Z kolei wyniki w zakresie IDFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 19 miesięcy wynosiły 92,3% dla ABE + HT w porównaniu z 89,3% dla stosowania HT [HR=0,71; 95% CI=(0,58; 0,87), p<0,001]. Przy medianie czasu obserwacji 27,1 miesiąca wskaźniki dwuletniego IDFS wynosiły 92,7% dla ABE+HT i 90,0% dla HT, a wskaźnik trzyletniego IDFS odpowiednio - 88,8% i 83,4% [HR=0,70 95% CI=(0,59; 0,82); p<0,0001]. Poprawa w zakresie IDFS utrzymała się do tymczasowej analizy przeżycia (mediana czasu obserwacji 42 miesiące), gdzie czteroletnie wskaźniki IDFS wyniosły 85,8% dla ABE+HT, w porównaniu do 79,4% dla samej HT [HR=0,66 95% CI=(0,58; 0,76); p<0,0001].

Natomiast dwuletnie wskaźniki DRFS przy medianie czasu obserwacji 15,5 miesiąca wyniosły 93,6% i 90,3%, odpowiednio u pacjentów otrzymujących ABE+HT i samą HT [HR=0,72; 95% CI =(0,56–0,92); p=0,01]. Zmniejszone ryzyko odległych nawrotów pozostało na korzyść abemacyklibu w skojarzeniu z HT przy medianie czasu obserwacji 19,1 miesiąca [HR=0,69; p<0,001], 27,1 miesiąca [HR= 0,69; p<0,0001] oraz 42 miesiące [HR=0,66; p<0,0001]. Biorąc pod uwagę wyniki zaprezentowane dla różnych okresów obserwacji należy zauważyć, iż we wszystkich przypadkach u pacjentów stosujących ABE + HT wyniki IDFS oraz DRFS były istotne statystycznie, zaś z czasem ulegały dodatkowej poprawie w zakresie redukcji ryzyka.

Od czasu ukazania się przytoczonych powyżej opracowań wtórnych, opublikowano wyniki analizy OS IA3 dla badania monarchE obejmujące okres analizy z medianą czasu obserwacji równą 54 miesiące. Wyniki te zaprezentowano w rozdziałach dotyczących analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa (por. rozdz. 6 i 7).

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

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

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

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 14.1. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatniej aktualizacji wyszukiwania dokonano 27 listopada 2024 r.

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

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestrów badań klinicznych:

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

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 27 listopada 2024 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

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

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

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 24.01.2024 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 18.

3.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie — w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia

i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [redacted] W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 27 listopada 2024 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 1).

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- Populacja —pacjenci z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu[18];
- Interwencja — leczenie pooperacyjne abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią (przynajmniej jeden z wymienionych: tamoksyfen, anastrozol, letrozol);
- Komparator — hormonoterapia (przynajmniej jeden z wymienionych: tamoksyfen, anastrozol, letrozol);
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
    - w zakresie skuteczności:
        - przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS),
        - przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS),
        - przeżycie całkowite (OS),
        - jakość życia.
    - w zakresie bezpieczeństwa:
        - dowolne zdarzenia niepożądane.
- metodyka badania:
    - analiza skuteczności eksperymentalnej — randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
    - analiza skuteczności praktycznej — badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe,

[18] Stwierdzenie następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie: ≥ 4 zajęte pachowe węzły chłonne; albo 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów: a) wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm, b) stopień złośliwości histologicznej G3.

    - analiza bezpieczeństwa — kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe,
- nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

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

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- listy do redakcji,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków) — jedynie w analizie bezpieczeństwa,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania oceniające stosowanie interwencji i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych,
- brak publikacji pełnotekstowej,
- typ publikacji:
    - opracowania wtórne,
    - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych

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

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

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

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT" z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 47.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

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

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

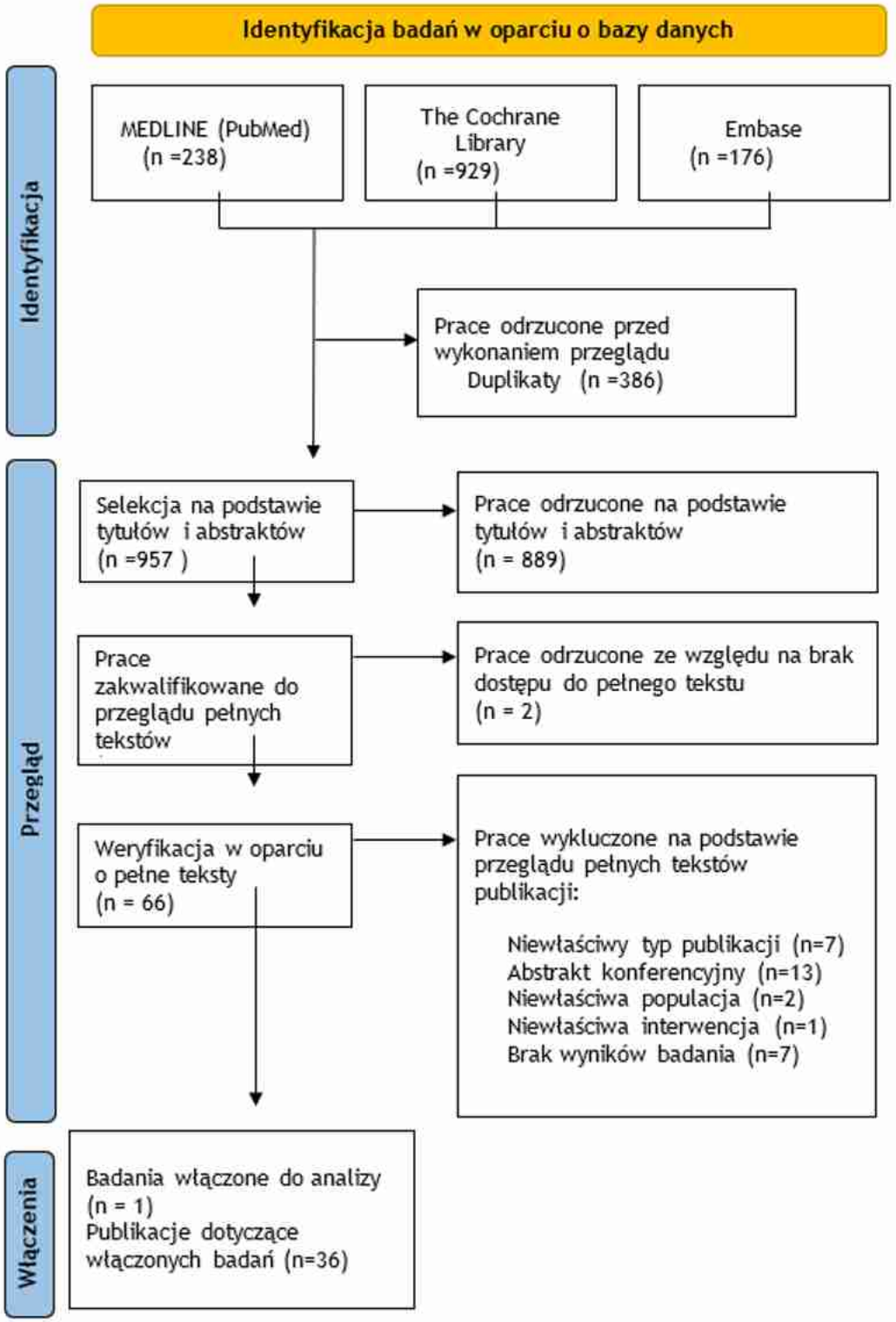
3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla interwencji

3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dla ABE w skojarzeniu z HT oceniono wstępnie 1343 abstraktów. Po wykluczeniu 386 powtórzeń, selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły oraz odrzuceniu 2 prac ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu, zidentyfikowano 66 opracowań, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 30 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie jedno badanie — monarchE (w 36 publikacjach). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 15.2 i 16.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych przedstawiono poniżej na Rys. 3. Charakterystykę zidentyfikowanego opracowania pierwotnego, ocenę wiarygodności oraz wyniki przedstawiono poniżej.

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



3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz http://clinicaltrials.gov (por. Tab. 4) oraz http://clinicaltrialregister.eu (por. Tab. 5). Odnaleziono jedno badanie, które zostało włączone do niniejszego przeglądu oraz 27 badań, które wykluczono ze względu na nieprawidłowe dawkowanie leków, niewłaściwą interwencję oraz brak dostępnych wyników badań.

Tab. 4. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* — data ostatniego przeszukania: 26.01.2024 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT03155997	Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer (monarchE)	wyniki dostępne	badanie w toku, nierekrutujące uczestników	monarchE
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
2.	NCT04305236	Neo-Adjuvant Abemaciclib With Fulvestrant in Patients With ER/PR +HER Negative Breast Cancer	wyniki dostępny	zakończone (wstrzymane ze względu na finansowanie)	
3.	NCT04752332	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer (eMonarcHER)	brak wyników	badanie w toku, nierekrutujące uczestników	eMonarcHER
4.	NCT04565054	Adj. Dyn. Marker-adjusted Personalized Therapy Comparing Abemaciclib + SOC ET vs. SOC ET in Clinical or Genomic High Risk, HR+/HER2- EBC (ADAPTlate)	brak wyników	rekrutacja uczestników	ADAPTlate
5.	NCT04158362	Endocrine Therapy With Abemaciclib or Chemotherapy as Initial Metastatic Treatment in ER+/HER2- Breast Cancer (AMBRE)	brak wyników	rekrutacja uczestników	AMBRE
6.	NCT04584853	PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care With Abemaciclib	brak wyników	rekrutacja uczestników	POETIC-A
7.	NCT06139107	Pre-op Radiation With Abemaciclib Andletrozole in Early Stage Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja jeszcze nieprowadzona	RADIANT
8.	NCT05524584	Anastrazole, Fulvestrant & Abemaciclib for HR+HER2- Metastatic Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	
9.	NCT05952557	An Adjuvant Endocrine-based Therapy Study of Camizestrant (AZD9833) in ER+/HER2- Early Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	CAMBRIA-2

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
10.	NCT06001762	Dose Escalation Tolerability of Abemaciclib in HR+ HER2- Early Stage Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	TRADE
11.	NCT05891093	Efficacy and Safety of Fluzoparib Combined With Adjuvant Endocrine Therapy for HR+/HER2- SNF3-subtype Early Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	
12.	NCT04961996	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Adjuvant Giredestrant Compared With Physician's Choice of Adjuvant Endocrine Monotherapy in Participants With Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Early Breast Cancer	brak wyników	badanie w toku, nierekrutujące uczestników	lidERA
13.	NCT06169371	Abemaciclib Dose Escalation to Maintain Intensity	brak wyników	rekrutacja uczestników	ADE-MI
14.	NCT05708235	A PoC Study to Evaluate Treatments' Efficacy by Monitoring MRD Using ctDNA in HR-positive/HER2-negative EBC Population	brak wyników	rekrutacja jeszcze nieprowadzona	MIRADOR
15.	NCT06171360	A Study of the Gut Microbiome in Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer Treated With CDK4/6 Inhibitors	brak wyników	rekrutacja uczestników	CICLIOBIOME
16.	NCT06065748	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Giredestrant Compared With Fulvestrant (Plus a CDK4/6 Inhibitor), in Participants With ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer Resistant to Adjuvant Endocrine Therapy	brak wyników	rekrutacja uczestników	pionERA
17.	NCT05345860	Adopting the MRD Strategy to Optimize Post-operation Adjuvant Therapies for Early Stage Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	AMENDER
18.	NCT04802759	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	MORPHEUS-BREAST CANCER

Tab. 5. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* — data ostatniego przeszukania: 26.01.2024 r.

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2016-004362-26	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High-Risk, Node-Positive, Early	wyniki dostępne	badanie w toku	monarchE

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Receptor 2 Negative, Breast Cancer			
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
2.	2019-003897-24	PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care with Abemaciclib	brak wyników	badanie w toku	POETIC-A
3.	2013-004728-13	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) Plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, or Plus Placebo, and to Compare Fulvestrant Plus Abemaciclib or Plus Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer	brak wyników	badanie w toku	MONARCH plus
4.	2021-002301-10	postMONARCH: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib Plus Fulvestrant to Placebo Plus Fulvestrant in Participants With HR+, HER2-, Advanced or Metastatic Breast Cancer Following Progression on a CDK4 & 6 Inhibitor and Endocrine Therapy	brak wyników	badanie w toku	postMONARCH
5.	2020-004035-24	eMonarcHER: A Randomized Double Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study of Abemaciclib plus Standard Adjuvant Endocrine Therapy in Participants with High-Risk Node-Positive HR+ HER2+ Early Breast Cancer Who Have Completed Adjuvant HER2-Targeted Therapy	brak wyników	badanie w toku	eMonarcHER
6.	2019-001488-60	A randomized, controlled, open-label, phase III trial on adjuvant dynamic marker—Adjusted personalized therapy comparing abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy in (clinical or genomic) high-risk, HR+/HER2- early breast cancer.	brak wyników	badanie w toku	ADAPTlate
7.	2020-001648-24	randomized, 2-arm, open-label, phase II study of abemaciclib combined with endocrine therapy (letrozole or fulvestrant) with or without a short course of	brak wyników	badanie w toku	

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		induction chemotherapy with paclitaxel as First-Line in Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic HR (+)/HER2 (-)Breast Cancer With Aggressive Disease Criteria			
8.	2019-003581-41	EMBER: A Phase 1a/1b Study of LY3484356 Administered as Monotherapy and in Combination With Anticancer Therapies for Patients With ER+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Other Select Non-Breast Cancers	brak wyników	badanie w toku	EMBER
9.	2017-000690-36	A Phase 1/2 Study for the Safety, Efficacy, Pharmacokinetic and Pharmacodynamics Evaluation of Amcenestrant (SAR439859), Administered Orally as Monotherapy, Then in Combination With Other Anticancer Therapies in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-positive Advanced Breast Cancer	brak wyników	badanie w toku	AMEERA-1
10.	2021-000079-35	EMBER-3: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant Plus Abemaciclib in Patients With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Endocrine Therapy	brak wyników	badanie w toku	EMBER-3
11.	2022-001087-10	An Open-label Multicenter Phase 1b-2 Study of Elacestrant as Monotherapy and in Combination with Abemaciclib in Women and Men with Brain Metastasis from Estrogen Receptor Positive, HER-2 Negative Breast Cancer	brak wyników	badanie w toku	ELECTRA
12.	2020-005792-12	Pilot 'Window of Opportunity' Neoadjuvant Study of Abemaciclib in Low-Estrogen Receptor (ER) positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-negative Early Breast Cancer (BC)	brak wyników	badanie w toku	AbNeo Trial
13.	2020-004637-20	A Phase Ib/III Randomised Study of Capivasertib plus CDK4/6i and Fulvestrant versus Placebo plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-	brak wyników	badanie w toku	CAPItello-292

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer			
14.	2022-002616-24	A proof of concept study to evaluate treatments' efficacy by monitoring Minimal Residual Disease using ctDNA in HR-positive/HER2-negative early breast cancer population.	brak wyników	badanie w toku	MIRADOR

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań

Do opracowania włączono ostatecznie jedno badanie (monarchE, w 36 publikacjach), które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jaki i w analizie bezpieczeństwa.

Badanie monarchE to poprawnie zaprojektowane, przeprowadzone w wielu (612) ośrodkach na całym świecie, w tym, co szczególnie istotne również w Polsce, badanie RCT III fazy, dotyczące populacji dorosłych pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu.

Badanie monarchE obejmowało bardzo liczną, reprezentatywną populację ITT obejmującą 5637 pacjentów, gdzie 2808 pacjentów zostało przydzielonych do grupy przyjmującej ABE w dawce 150 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu ze standardową HT, natomiast 2829 — do grupy przyjmującej wyłącznie standardową HT.

Populację ITT tworzyli łącznie pacjenci dwóch kohort, różniących się pomiędzy sobą kryteriami, które definiowały wysokie ryzyko nawrotu choroby. Wysokie ryzyko nawrotu w kohorcie 1 zdefiniowano na podstawie:

- obecności ≥4 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami, lub
- obecności 1-3 zajętych pachowych węzłów chłonnych i spełnienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:
    - wielkość zmiany nowotworowej ≥5 cm,
    - stopień złośliwości histologicznej G3.

Do kohorty 2 pacjenci byli kwalifikowani na podstawie:

- obecności 1-3 zajętych pachowych węzłów chłonnych oraz
- wysokiego statusu Ki-67 ≥20% w tkance nieleczonego guza piersi, stwierdzonego przez centralne laboratorium.
- nie spełnienia kliniczno-patologicznych kryteriów kwalifikacji do kohorty 1 [Harbeck 2021a].

Decyzja Komisji Europejskiej na podstawie opinii Europejskiej Agencji Leków dotycząca rejestracji abemacyklibu została podjęta dla wysokiego ryzyka zdefiniowanego zgodnie z kryteriami dla **kohorty 1, która stanowi populację docelową niniejszego wniosku.**

Należy zauważyć, iż wśród 5637 pacjentów włączonych do badania (populacja ITT), aż 5120 z nich należało do kohorty 1 (2555 pacjentów przyjmujących ABE + HT oraz 2565 przyjmujących wyłącznie HT) [ChPL Verzenios], co oznacza, że aż 91% populacji ITT prezentowało profil zgodny z wymaganiami programu lekowego właściwego dla analizowanego w niniejszym raporcie wskazania.

W populacji ITT mediana wieku pacjentów w każdej z grup wynosiła 51 lat. Wśród chorych zakwalifikowanych do badania w obu ramionach znacznie przeważały kobiety — stanowiły ponad 99% pacjentów w każdej z badanych grup. W ramach początkowej hormonoterapii pacjenci otrzymywali jeden ze wskazanych leków: letrozol, tamoksyfen, anastrozol lub eksemestan. U 65% pacjentów wystąpiły przerzuty w ≥4 węzłach chłonnych, u 41% wykazano stopień złośliwości histologicznej nowotworu G3, a u 24% stwierdzono zmianę nowotworową o wielkości ≥5 cm w chwili resekcji chirurgicznej [ChPL Verzenios].

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (patrz Tab. 6). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdziale 22.

Tab. 6. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy — monarchE.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (*superiority*, *non-inferiority*, *equivalence*)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
monarchE	IIA	superiority	612	USA, Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Chiny, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Hong Kong, Węgry, Indie, Izrael, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Meksyk, Holandia, Nowa Zelandia, **Polska,** Portugalia, Puerto Rico, Rumunia, Rosja, Arabia Saudyjska, Singapur, Republika Południowej Afryki, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Turcja, Ukraina, UK	Abemacyklib (150 mg dwa razy na dobę, w odstępie co najmniej 6 godzin) w połączeniu ze standardową terapią hormonalną	Standardowa terapia hormonalna	Pacjenci z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu	Eli Lilly

* Klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016]

3.2.4 Ocena jakości informacji

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

3.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdział 18). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu monarchE oceniono na wysokie w związku z brakiem zaślepienia badania (por. Tab. 7). Decyzję badaczy o niezaślepieniu badania uzasadnia mechanizm działania abemacyklibu, wpływający na wyniki laboratoryjne np. w zakresie stężenia kreatyniny, czy profil bezpieczeństwa w ciągu pierwszych cykli leczenia, które mogłyby powodować nieskuteczność zaślepienia. Jednak zgodnie z ChPL Verzenios zmiana wyników laboratoryjnych w zakresie zmian stężenia kreatyniny nie jest uznawana za działanie niepożądane. Wykazano, iż zwiększenie stężenia kreatyniny występuje u 98,3% pacjentek przyjmujących ABE. Jest to związane z mechanizmem działania leku — ABE hamuje aktywności transporterów wydzielenia kanalikowego w nerkach, bez jednoczesnego pogorszenia czynności kłębuszków nerkowych. Jak wskazano w treści ChPL produktu w przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, iż zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało w pierwszym miesiącu podawania ABE, utrzymywało się na podwyższonym poziomie w trakcie leczenia oraz ustępowało po zaprzestaniu terapii, przy czym nie towarzyszyły mu zmiany markerów czynności nerek. Dodatkowo, należy zauważyć, iż **brak zaślepienia jest standardowym postępowaniem w przypadku badań dotyczących inhibitorów CDK 4 i 6 —** jak w randomizowanym badaniu III fazy PALLAS dotyczącym adjuwantowej terapii palbocyklibem w skojarzeniu z HT w porównaniu z HT we wczesnym raku piersi HR+/HER2- czy w badaniu NATALEE oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rybocyklibu w połączeniu z terapią hormonalną jako leczenia adjuwantowego u pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+/HER2- (NATALEE) [PALLAS, NATALEE].

Tab. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji (Higgins 2011).

Badanie	monarchE
Randomizacja	niskie ryzyko błędu systematycznego
Ukrycie kodu randomizacji	niskie ryzyko błędu systematycznego
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie ryzyko błędu systematycznego
Zaślepienie oceny efektów	niskie ryzyko błędu systematycznego
Niekompletne dane zaadresowane	niskie ryzyko błędu systematycznego
Selektywne raportowanie	niskie ryzyko błędu systematycznego
Ogólne ryzyko błędu	wysokie ryzyko błędu systematycznego

4 Analiza heterogeniczności badań

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

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

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

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

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

Ze względu na odnalezienie tylko jednego badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo ABE + HT we wnioskowanym wskazaniu (badanie monarchE) nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy i porównań pośrednich. Z tego względu w ramach niniejszej analizy klinicznej nie wykonano analizy heterogeniczności. Szczegółowe informacje o badaniu przedstawiono w rozdziale 22.

5 Strategia analizy danych

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

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

Dane ciągłe przedstawiano w formie mediany i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w badaniu raportowana była jedynie różnica efektu i wartość p nie wyznaczano mediany.

W przypadku badań, w których w jednym z ramion nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

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

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

6 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim ABE w skojarzeniu z HT vs. HT. W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla ABE w skojarzeniu z HT zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (monarchE) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z HT.

W niniejszej analizie wyniki głównych punktów końcowych dotyczących skuteczności zaprezentowano zarówno dla populacji ITT, jak i dla Kohorty 1. W badaniu przeprowadzono porównanie dla następujących punktów końcowych:

- Pierwszorzędowego:
    - IDFS, zdefiniowanego jako czas od randomizacji do momentu stwierdzenia pierwszej wznowy inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie, co zmiana pierwotna, regionalnej wznowy inwazyjnego raka piersi, przerzutów odległych, inwazyjnego raka piersi po stronie przeciwnej do zmiany pierwotnej, drugiego pierwotnego inwazyjnego nowotworu innego niż rak piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny.
- Drugorzędnego:
    - DRFS, zdefiniowanego jako czas od randomizacji do momentu stwierdzenia po raz pierwszy przerzutów odległych lub zgonu z dowolnej przyczyny.
    - OS, zdefiniowanego jako czas od randomizacji do daty śmierci z dowolnej przyczyny.

Inne drugorzędowe punkty końcowe ujęte w badaniu obejmowały między innymi wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO) oraz bezpieczeństwo.

W niniejszej analizie zaprezentowano najnowsze, opublikowane wyniki okresowej analizy przeżycia całkowitego OS IA3 (ang. *third overall survival interim analysis*) z datą odcięcia: 3 lipca 2023 (3 lata po zakończeniu okresu leczenia ABE) [Rastogi 2024].

Wyniki dla punktów końcowych dotyczących skuteczności, zebrano w rozdziałach 6.1 — 6.3.

6.1 IDFS

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej zdefiniowane zostało jako czas od randomizacji do momentu stwierdzenia pierwszej wznowy inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie, co zmiana pierwotna, regionalnej wznowy inwazyjnego raka piersi, przerzutów odległych, inwazyjnego raka piersi po stronie przeciwnej do zmiany pierwotnej, drugiego pierwotnego inwazyjnego nowotworu innego niż rak piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Kohorta 1

- **Wykazano 33% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej**— wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie IDFS w porównaniu z HT [HR=0,670, 95%CI=(0,588; 0,764)];

- **Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 5 lat** (ABE + HT vs. HT: 83,2% vs. 75,3%) (por. Tab. 8).

Tab. 8. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (Kohorta 1)[#].

Parametr	IDFS	
	ABE + HT (N=2555)	HT (N=2565)
Horyzont, miesiące	54 miesiące^	
Liczba zdarzeń	382	553
5-letni wskaźnik IDFS, % (95% CI)	83,2 (81,5; 84,7)	75,3 ((73,4; 77,2)
HR (95% CI), p	**0,670 (0,588; 0,764), p<0,001**	

[#]w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA3 (data odcięcia: 3 lipca 2023 r.) dla badania monarchE.

^mediana obserwacji wyniosła 54 miesiące.

ABE — abemacyklib; CI — przedział ufności; HR — iloraz ryzyka; HT — hormonoterapia; IDFS — przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; p — wartość p.

Populacja ITT

- **Wykazano 32% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej**— wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie IDFS w porównaniu z HT [HR=0,680, 95%CI=(0,599; 0,772)];
- **Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 5 lat** (ABE + HT vs. HT: 83,6% vs. 76,0%) (por. Tab. 9).

Tab. 9. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (populacja ITT)[#].

Parametr	IDFS	
	ABE + HT (N=2808)	HT (N=2829)
Horyzont, miesiące	54 miesiące^	
Liczba zdarzeń	407	585
5-letni wskaźnik IDFS, % (95% CI)	83,6 (82,0; 85,1)	76,0 (74,1; 77,8)
HR (95% CI), p	**0,680 (0,599; 0,772), p<0,001**	

[#]w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA3 (data odcięcia: 3 lipca 2023 r.) dla badania monarchE.

^mediana obserwacji wyniosła 54 miesiące.

ABE — abemacyklib; CI — przedział ufności; HR — iloraz ryzyka; HT — hormonoterapia; IDFS — przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; p — wartość p.

6.2DRFS

Czas przeżycia wolnego od przerzutów odległych zdefiniowano jako czas od randomizacji do momentu stwierdzenia po raz pierwszy przerzutów odległych lub zgonu z dowolnej przyczyny.

- **Wykazano 33,5% redukcję ryzyka przerzutów odległych** — wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie DRFS w porównaniu z HT [HR=0,665, 95%CI=(0,577; 0,765)].
- **Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 5 lat** (ABE + HT vs. HT: 85,6% vs. 78,5%) (por. Tab. 10).

Tab. 10. Przeżycie wolne od przerzutów odległych (Kohorta 1)[#].

Parametr	DRFS	
	ABE + HT (N=2808)	HT (N=2829)
Horyzont, miesiące	54 miesiące^	
Liczba zdarzeń	325	477
5-letni wskaźnik DRFS, % (95% CI)	85,6 (84,0; 87,1)	78,5 (76,6; 80,3)
HR (95% CI), p	**0,665 (0,577; 0,765), p<0,001**	

[#]w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA3 (data odcięcia: 3 lipca 2023 r.) dla badania monarchE.
^mediana obserwacji wyniosła 54 miesiące.
ABE — abemacyklib; CI — przedział ufności; DRFS - przeżycie wolne od przerzutów odległych; HR — iloraz ryzyka; HT — hormonoterapia; p — wartość p.

Populacja ITT

- **Wykazano 32,5% redukcję ryzyka przerzutów odległych** — wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie DRFS w porównaniu z HT [HR=0,675, 95%CI=(0,588; 0,774)].
- **Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 5 lat** (ABE + HT vs. HT: 86,0% vs. 79,2%) (por. Tab. 11).

Tab. 11. Przeżycie wolne od przerzutów odległych (populacja ITT)[#].

Parametr	DRFS	
	ABE + HT (N=2808)	HT (N=2829)
Horyzont, miesiące	54 miesiące^	
Liczba zdarzeń	345	501
5-letni wskaźnik DRFS, % (95% CI)	86,0 (84,5; 87,4)	79,2 (77,4; 80,9)
HR (95% CI), p	**0,675 (0,588; 0,774), p<0,001**	

[#]w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA3 (data odcięcia: 3 lipca 2023 r.) dla badania monarchE.
^mediana obserwacji wyniosła 54 miesiące.
ABE — abemacyklib; CI — przedział ufności; DRFS - przeżycie wolne od przerzutów odległych; HR — iloraz ryzyka; HT — hormonoterapia; p — wartość p.

6.3 OS

Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty śmierci z dowolnej przyczyny.

Kohorta I

- **W zakresie OS nie została osiągnięta istotność statystyczna w dotychczasowym horyzoncie czasowym, jednak zaobserwowano różnicę liczbową na korzyść ABE+HT.**
- **Mniejszy odsetek zgonów z dowolnej przyczyny odnotowano wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT przy medianie czasu obserwacji 54 miesiące:** (ABE + HT vs. HT: 7,7% vs. 8,7%) (por. Tab. 12).

Tab. 12. Przeżycie całkowite (Kohorta 1)[#].

Parametr	OS	
	ABE + HT (N=2555)	HT (N=2565)
Horyzont, miesiące	54 miesiące^	
Liczba zdarzeń n, (%)	197 (7,7%)	223 (8,7%)
HR (95% CI), p	0,894 (0,738; 1,084), p=0,254	

[#]w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA3 (data odcięcia: 3 lipca 2023 r.) dla badania monarchE.
[&]autorzy publikacji nie opublikowali wartości p.
^mediana obserwacji wyniosła 54 miesiące.
ABE — abemacyklib; CI — przedział ufności; HR — iloraz ryzyka; HT — hormonoterapia; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; OS - przeżycie całkowite, p — wartość p.

Populacja ITT

- **W zakresie OS nie została osiągnięta istotność statystyczna w dotychczasowym horyzoncie czasowym, jednak zaobserwowano różnicę liczbową na korzyść ABE+HT.**
- **Mniejszy odsetek zgonów z dowolnej przyczyny odnotowano wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT przy medianie czasu obserwacji 54 miesiące:** (ABE + HT vs. HT: 7,4% vs. 8,3%) (por. Tab. 13).

Tab. 13. Przeżycie całkowite (populacja ITT)[#].

Parametr	OS	
	ABE + HT (N=2808)	HT (N=2829)
Horyzont, miesiące	54 miesiące^	
Liczba zdarzeń n, (%)	208 (7,4%)	234 (8,3%)
HR (95% CI), p	0,903 (0,749; 1,088), p=0,284	

[#]w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA3 (data odcięcia: 3 lipca 2023 r.) dla badania monarchE.

^mediana obserwacji wyniosła 54 miesiące.
ABE — abemacyklib; CI — przedział ufności; HR — iloraz ryzyka; HT — hormonoterapia; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy OS - przeżycie całkowite, p — wartość p.

7 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim ABE + HT vs. HT w populacji ITT. W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla ABE + HT zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (monarchE) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z HT.

W publikacji dotyczącej najnowszej analizy OS IA3 badania monarchE – z datą odcięcia: 3 lipca 2023 r. i medianą obserwacji wynoszącą 54 miesiące – przedstawiono ogólne wnioski dotyczące bezpieczeństwa. **W porównaniu do wcześniejszych analiz nie stwierdzono żadnych nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem**. Poważne zdarzenia niepożądane występują częściej w grupie otrzymującej samą HT (7,3%) w porównaniu do grupy ABE + HT (6,5%) w dłuższym okresie obserwacji, głównie z powodu większej liczby infekcji i zaburzeń przewodu pokarmowego w grupie stosującej samą HT [Rastogi 2024].Wyniki, zawierające szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa, opublikowano dla drugiej okresowej analizy OS IA2 - z datą odcięcia: 1 lipca 2022 r. i medianą okresu obserwacji wynoszącą 42 miesiące. Zostały one zaprezentowane w niniejszej analizie. Dla uproszczenia przedstawiono wyłącznie punkty końcowe dotyczące co najmniej 15% badanych. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.

Poszczególne zdarzenia niepożądane zaprezentowano uwzględniając podział ze względu na stopień nasilenia zdarzeń, tj.:

- zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia:
    - dowolne zdarzenia niepożądane,
    - biegunka,
    - neutropenia,
    - zmęczenie,
    - leukopenia,
    - ból brzucha,
    - nudności,
    - ból stawów,
    - niedokrwistość,
    - ból głowy,
    - wymioty,
    - uderzenia gorąca.
- zdarzenia niepożądane o 3. stopniu nasilenia,
    - zdarzenia niepożądane ogółem,

- biegunka[19],
- neutropenia.

W niniejszym raporcie pominięto dane dotyczące zdarzeń niepożądanych o 4. i 5. stopniu nasilenia, z uwagi na fakt, iż dotyczyły marginalnej grupy pacjentów. Częstotliwość poszczególnych zdarzeń niepożądanych o tych stopniach nie przekraczała 4% badanych.

Wyniki dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, zebrano w rozdziałach 7.1—7.2.

7.1 Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia w skali CTCAE

7.1.1 Dowolne zdarzenie niepożądane

Dowolne zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=7,65, 95%CI=(5,57; 10,51); RD=9,53, 95%CI=(8,27; 10,79)].

Tab. 14. Częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego na podstawie badania monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 42 miesiące				
2746/2791 (98,4%)	2488/2800 (88,9%)	**7,65 (5,57; 10,51), <0,0001**	**9,53 (8,27; 10,79), <0,0001**	10,49 NNH (9,27; 12,08) NNH

[#] w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA2 - data odcięcia: 1 lipca 2022 r.

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

7.1.2 Biegunka

Biegunka występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=53,36, 95%CI=(45,24; 62,94); RD=74,88, 95%CI=(73,15; 76,60)].

Tab. 15. Częstość występowania biegunki w badaniu monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 42 miesiące				

[19] Występowanie biegunek o 3. stopniu nasilenia dotyczyło mniej niż 15% badanych. Jednak biorąc pod uwagę wyniki dla zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia, gdzie biegunki dotyczyły >80% badanych (podczas gdy pozostałe zdarzenia występowały u <50% z nich) należy traktować ten punkt jako kluczowy we wnioskowaniu dotyczącym profilu bezpieczeństwa preparatu.

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
2333/2791 (83,6%)	244/2800 (8,7%)	**53,36 (45,24; 62,94), <0,0001**	**74,88 (73,15; 76,60), <0,0001**	1,34 NNH (1,31; 1,37) NNH

[#] w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA2 - data odcięcia: 1 lipca 2022 r.

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

7.1.3 Neutropenia

Neutropenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=14,19, 95%CI=(11,89; 16,93); RD=40,25, 95%CI=(38,22; 42,29)].

Tab. 16. Częstość występowania neutropenii w badaniu monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 42 miesiące				
1281/2791 (45,9%)	158/2800 (5,6%)	**14,19 (11,89; 16,93), <0,0001**	**40,25 (38,22; 42,29), <0,0001**	2,48 NNH (2,36; 2,62) NNH

[#] w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA2 - data odcięcia: 1 lipca 2022 r.

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

7.1.4 Zmęczenie

Zmęczenie występowało istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=3,14, 95%CI=(2,78; 3,55); RD=22,81, 95%CI=(20,50; 25,12)].

Tab. 17. Częstość występowania zmęczenia w badaniu monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 42 miesiące				
1140/2791 (40,8%)	505/2800 (18,0%)	**3,14 (2,78; 3,55), <0,0001**	**22,81 (20,50; 25,12), 0,0001**	4,38 NNH (3,98; 4,88) NNH

[#] w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA2 - data odcięcia: 1 lipca 2022 r.

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

7.1.5 Leukopenia

Leukopenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=8,50, 95%CI=(7,19; 10,05); RD=31,05, 95%CI=(29,03; 33,07)].

Tab. 18. Częstość występowania leukopenii w badaniu monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 42 miesiące				
1052/2791 (37,7%)	186/2800 (6,6%)	**8,50 (7,19; 10,05), <0,0001**	**31,05 (29,03; 33,07), <0,0001**	3,22 NNH (3,02; 3,44) NNH

[#] w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA2 - data odcięcia: 1 lipca 2022 r.

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

7.1.6 Ból brzucha

Ból brzucha występował istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=5,03, 95%CI=(4,35; 5,83); RD=25,76, 95%CI=(23,66; 27,85)].

Tab. 19. Częstość występowania bólu brzucha na podstawie badania monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 42 miesiące				
996/2791 (35,7%)	278/2800 (9,9%)	**5,03 (4,35; 5,83), <0,0001**	**25,76 (23,66; 27,85), <0,0001**	3,88 NNH (3,59; 4,23) NNH

[#] w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA2 - data odcięcia: 1 lipca 2022 r.

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

7.1.7 Nudności

Nudności występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=4,22, 95%CI=(3,63; 4,92); RD=20,52, 95%CI=(18,53; 22,52)].

Tab. 20. Częstość występowania nudności na podstawie badania monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 42 miesiące				

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
825/2791 (29,6%)	253/2800 (9,0%)	**4,22 (3,63; 4,92), <0,0001**	**20,52 (18,53; 22,52), <0,0001**	4,87 NNH (4,44; 5,40) NNH

[#] w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA2 - data odcięcia: 1 lipca 2022 r.

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

7.1.8 Ból stawów

Ból stawów występował istotnie statystycznie częściej w grupie HT niż w grupie ABE + HT [OR=0,59, 95%CI=(0,53; 0,66); RD=-11,34, 95%CI=(-13,77; -8,91)]. Ból stawów jest jednym ze znanych, powszechnych i często uciążliwych działań niepożądanych związanymi bezpośrednio ze stosowaniem HT. Zastosowanie ABE w skojarzeniu z HT w znaczącym stopniu wpłynęło na zmniejszenie częstotliwości występowania bólu stawów u pacjentów [Johnston 2020a].

Tab. 21. Częstość występowania bólu stawów na podstawie badania monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 42 miesiące				
740/2791 (26,5%)	1060/2800 (37,9%)	**0,59 (0,53; 0,66), <0,0001**	**-11,34 (-13,77; -8,91), <0,0001**	8,82 NNT (7,26; 11,22) NNT

[#] w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA2 - data odcięcia: 1 lipca 2022 r.

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

7.1.9 Niedokrwistość

Niedokrwistość występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=8,09, 95%CI=(6,55; 9,99); RD=20,65, 95%CI=(18,90; 22,40)].

Tab. 22. Częstość występowania niedokrwistości w badaniu monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 42 miesiące				
684/2791 (24,5%)	108/2800 (3,9%)	**8,09 (6,55; 9,99), <0,0001**	**20,65 (18,90; 22,40), <0,0001**	4,84 NNH (4,46; 5,29) NNH

[#] w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA2 - data odcięcia: 1 lipca 2022 r.

ABE — abemacyklib; CI — przedział ufności; HT — hormonoterapia; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)

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

7.1.10 Ból głowy

Ból głowy występował istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=1,38, 95%CI=(1,20; 1,59); RD=4,64, 95%CI=(2,65; 6,62)].

Tab. 23. Częstość występowania bólu głowy w badaniu monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				
553/2791 (19,8%)	425/2800 (15,2%)	**1,38 (1,20; 1,59), <0,0001**	**4,64 (2,65; 6,62), <0,0001**	21,57 NNH (15,10; 37,78) NNH

[#] w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA2 - data odcięcia: 1 lipca 2022 r.

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

7.1.11Wymioty

Wymioty występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=4,35, 95%CI=(3,56; 5,32); RD=12,91, 95%CI=(11,30; 14,53)].

Tab. 24. Częstość występowania wymiotów w badaniu monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 42 miesiące				
491/2791 (17,6%)	131/2800 (4,7%)	**4,35 (3,56; 5,32), <0,0001**	**12,91 (11,30; 14,53), <0,0001**	7,74 NNH (6,88; 8,85) NNH

[#] w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA2 - data odcięcia: 1 lipca 2022 r.

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

7.1.12Uderzenia gorąca

Uderzenia gorąca występowały istotnie statystycznie częściej w grupie HT niż w grupie ABE + HT [OR=0,61, 95%CI=(0,53; 0,70); RD=-7,56, 95%CI=(-9,61; -5,50)]. Uderzenia gorąca stanowią jedno ze znanych, powszechnych i często uciążliwych działań niepożądanych związanych bezpośrednio ze stosowaniem HT. Zastosowanie ABE w skojarzeniu z HT

w znaczącym stopniu wpłynęło na zmniejszenie częstotliwości występowania uderzeń gorąca u pacjentów [Johnston 2020a].

Tab. 25. Częstość występowania uderzeń gorąca w badaniu monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 42 miesiące				
431/2791 (15,4%)	644/2800 (23,0%)	**0,61 (0,53; 0,70), <0,0001**	**-7,56 (-9,61; -5,50), <0,0001**	13,23 NNT (10,40; 18,18) NNT

[#] w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA2 - data odcięcia: 1 lipca 2022 r.

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

7.2 Zdarzenia niepożądane o 3. stopniu nasilenia w skali CTCAE

7.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Dowolne zdarzenia niepożądane o 3. stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=4,62, 95%CI=(4,07; 5,24); RD=30,51, 95%CI=(28,22; 32,79)].

Tab. 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o 3. stopniu nasilenia ogółem w badaniu monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 42 miesiące				
1289/2791 (46,2%)	439/2800 (15,7%)	**4,62 (4,07; 5,24)**	**30,51 (28,22; 32,79)**	3,28 NNH (3,05; 3,54) NNH

[#] w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA2 - data odcięcia: 1 lipca 2022 r.

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

7.2.2 Biegunka

Biegunka o 3. stopniu nasilenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=39,45, 95%CI=(17,50; 88,94); RD=7,60, 95%CI=(6,59; 8,61)].

Tab. 27. Częstość występowania biegunki o 3. stopniu nasilenia w badaniu monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 42 miesiące				
218/2791 (7,8%)	6/2800 (0,2%)	**39,45 (17,50; 88,94), <0,0001**	**7,60 (6,59; 8,61), <0,0001**	13,16 NNH (11,62; 15,18) NNH

[#] w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA2 - data odcięcia: 1 lipca 2022 r.

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

7.2.3 Neutropenia

Neutropenia o 3. stopniu nasilenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=32,51, 95%CI=(20,73; 50,98); RD=18,24, 95%CI=(16,75; 19,73)].

Tab. 28. Częstość występowania neutropenii o 3. stopniu nasilenia w badaniu monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 42 miesiące				
529/2791 (19,0%)	20/2800 (0,7%)	**32,51 (20,73; 50,98), <0,0001**	**18,24 (16,75; 19,73), <0,0001**	5,48 NNH (5,07; 5,97) NNH

[#] w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA2 - data odcięcia: 1 lipca 2022 r.

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

8 Dodatkowe dane z badania monarchE

Wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs)

W publikacji Rugo 2022 po raz pierwszy zaprezentowano szczegółowy raport dotyczący bezpieczeństwa w badaniu monarchE oraz danych z zakresu najważniejszych wyników raportowanych przez pacjentów (PRO) dotyczących jakości życia z medianą obserwacji 19 miesięcy. Kontynuacją tej analizy jest opracowanie Tolaney 2024 w którym opisano wyniki PRO, dla których mediana czasu obserwacji wyniosła 42 miesiące.

W badaniu monarchE rodzaj, nasilenie i czas trwania działań niepożądanych, a także ich potencjalny związek z leczeniem były zgłaszane przez badaczy. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z *Common Terminology Criteria Adverse Events* (CTCAE). SAE obejmowały zdarzenia niepożądane zakończone zgonem lub hospitalizacją lub zdarzenia zagrażające życiu. Protokół badania obejmował instrukcje dotyczące modyfikacji dawki ABE (wstrzymanie i zmniejszenie dawki) w celu opanowania działań niepożądanych, a także wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia określonych zdarzeń [Rugo 2022].

Ocena wyników PRO koncentrowała się na uchwyceniu wpływu leczenia na:

- jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) ocenianą za pomocą kwestionariusza FACT-B, oraz
- objawy lub zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, tj.:
    - objawy ze strony HT (FACT-ES; 2 pozycje poznawcze / 3 pozycje dla funkcjonalnej oceny terapii przeciwnowotworowej (FACIT) — domena: pęcherz moczowy),
    - zmęczenie (FACIT — domena: zmęczenie),
    - obciążenie skutkami ubocznymi (FACT-B GP5) [Rugo 2022].

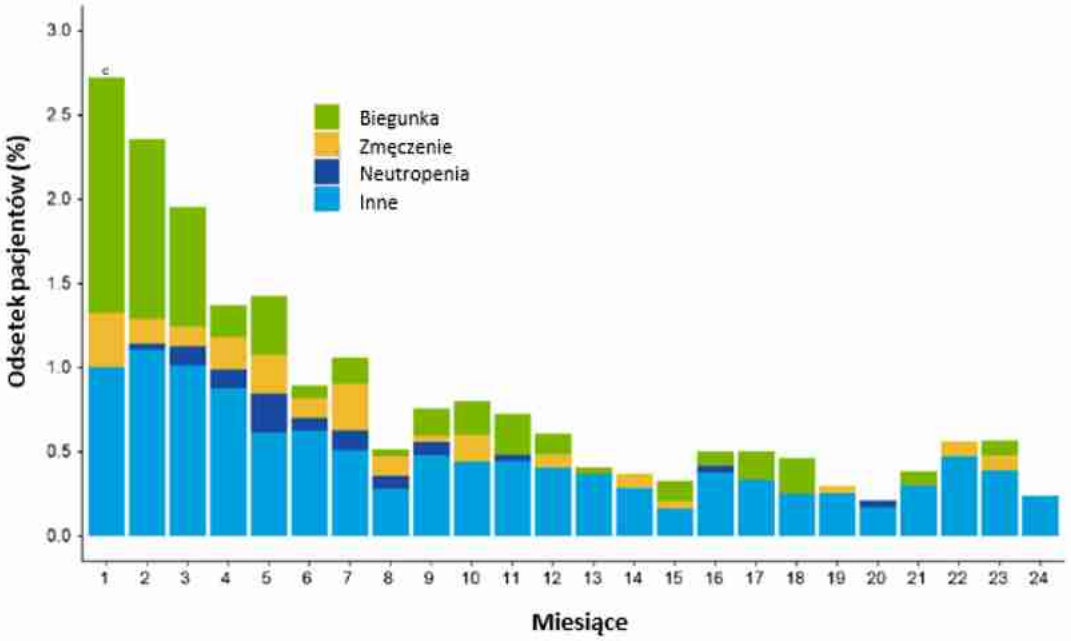
W ramach kwestionariusza FACT-B (który opisano w rozdz. 23), przedstawiono wyniki dla pozycji GP5 "Przeszkadzają mi skutki uboczne leczenia" oraz dla pozycji C5 FACT-ES "Mam biegunkę" oraz szacowane średnie (SD) wyniki w analizie MMRM dla podskal (Tab. 29 - Tab. 33). Wyniki PRO były oceniane na początku badania (randomizacja), po 3, 6, 12, 18 i 24 miesiącach leczenia oraz w trakcie obserwacji (po 1, 6 i 12 miesiącach od zaprzestania leczenia). We wszystkich pozycjach PRO stosowano 5-punktową skalę. Wyniki sumaryczne obliczono zgodnie z wytycznymi FACIT. Pozytywna zmiana w wynikach skali sumarycznej oznaczała poprawę HRQoL i odwrotnie [Rugo 2022, Tolaney 2024].

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa zostały szeroko zaprezentowane w rozdziale 7, dlatego w niniejszym opracowaniu ograniczono się do prezentacji najistotniejszych wniosków autorów publikacji Rugo 2022 i Tolaney 2024.

Łącznie 181 pacjentów (6,5%) przerwało stosowanie ABE + HT z powodu działań niepożądanych. Dla porównania w ramieniu kontrolnym stosowanie HT z tych samych powodów przerwało 30 pacjentów (1,1%). Częstotliwość przerwania stosowania ABE była największa w pierwszym miesiącu, przy czym, w tym okresie 76 pacjentów (2,7%) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były biegunka (5,3%), zmęczenie (2,0%) i neutropenia (0,9%) Ogółem

66,8% przypadków przerwania leczenia z zastosowaniem ABE z powodu działań niepożądanych dotyczyło zdarzeń 1-2 stopnia nasilenia i nie było nakazane protokołem (por. Rys. 4) [Rugo 2022].

Rys. 4. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu z ABE.

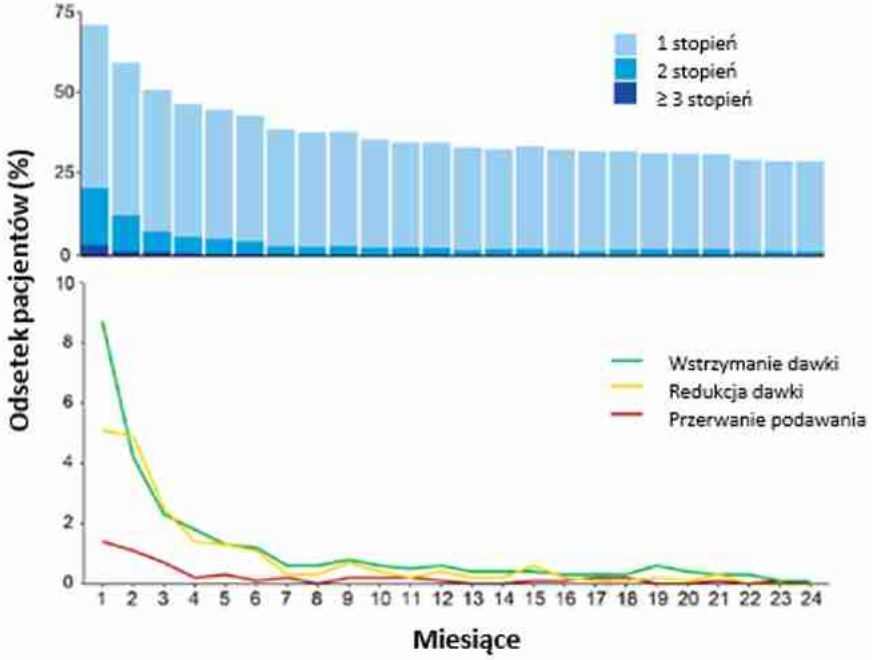


Źródło: na podstawie publikacji Rugo 2022.

Jak zaznaczono wcześniej, najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym wśród pacjentów stosujących ABE + HT była biegunka, pojawiająca się na wczesnym etapie leczenia — mediana czasu do wystąpienia biegunki dla każdego stopnia nasilenia wynosiła 8 dni. Jednocześnie zdarzenia te miały charakter krótkotrwały — mediana czasu trwania dla 2. i 3. stopnia nasilenia wynosiła od 5 do 6 dni. Należy zauważyć, iż pacjenci doświadczali w głównej mierze zdarzeń o umiarkowanym nasileniu - zdarzeń głównie o 1. stopniu nasilenia [Rugo 2022].

Występowanie biegunek o ≥3. stopniu nasilenia dotyczyło 7,8% pacjentów. **Zdarzenia te były możliwe i łatwe do opanowania — leczenie ograniczało się do podawania pacjentom leków przeciwbiegunkowych oraz dostosowania dawki ABE, zgodnie z protokołem badania.** Jednocześnie na niską uciążliwość tych zdarzeń wskazuje bardzo mała liczba pacjentów, która przerwała stosowanie ABE + HT z powodu biegunki (5,1%) (por. Rys. 5) [Rugo 2022].

Rys. 5. Występowanie biegunki w czasie badania.



Źródło: na podstawie publikacji Rugo 2022.

Neutropenia była najczęściej zgłaszanym zdarzeniu niepożądanym o stopniu nasilenia ≥3 (19,6%), z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 1 miesiąc. Co ważne, neutropenia stopnia ≥3 **nie wiązała się z ciężkimi zakażeniami (brak przypadków gorączki neutropenicznej) i była kontrolowana za pomocą modyfikacji dawki,** głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Gorączka neutropeniczna występowała rzadko (0,3%). Dzięki temu większość pacjentów, u których wystąpiła neutropenia, mogła w dalszym ciągu przyjmować ABE (wskaźnik przerwania leczenia wynosił 0,9%) [Rugo 2022].

W zakresie PRO średnie sumaryczne wyniki dla HRQoL były liczbowo podobne pomiędzy ramionami we wszystkich ocenach w trakcie terapii i w okresie po zakończeniu leczenia. Średnie wyniki dla poszczególnych pozycji, w tym nasilenia skutków ubocznych i objawów zmęczenia, bólu stawów oraz uderzeń gorąca, były również podobne w obu ramionach, z wyjątkiem biegunki [Tolaney 2024].

Dodanie abemacyklibu do hormonoterapii miało ogólnie minimalny wpływ na wystąpienie u pacjentów przeszkadzających im objawów niepożądanych. Chociaż w 3. miesiącu nastąpił niewielki wzrost odsetka pacjentów zgłaszających, że odczuwają zaniepokojenie, większość pacjentów oceniła, że jest „trochę" zaniepokojna. Może to odzwierciedlać fakt, że dostosowanie dawki abemacyklibu następowało na początku leczenia (najczęściej w ciągu pierwszych 2 miesięcy), pomagając w utrzymaniu HRQoL u pacjentów nietolerujących dawki początkowej. Większość pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu ABE, zgłaszała, że biegunka przeszkadza im: "trochę" lub "nieco". Biegunka była częściej zgłaszana we wcześniejszych ocenach PRO (miesiące 3, 6), a częstość jej występowania w odpowiedziach pacjentów zmniejszała się z czasem, co prawdopodobnie wynikało ze skutecznego dostosowania dawki i stosowania jednocześnie leków w celu opanowania tego zdarzenia niepożądanego. Ocena PRO po zakończeniu stosowania ABE nie wykazała żadnych dodatkowych objawów niepożądanych krótko- lub długotrwałych [Tolaney 2024].

Ponieważ leczenie adjuwantowe ma na celu wyleczenie, nie daje ono możliwości poprawy objawów związanych z chorobą i HRQoL, jak to ma miejsce w przypadku opieki paliatywnej nad chorymi z przerzutami. Wyniki badań PRO przeprowadzonych w badaniu monarchE potwierdzają tolerancję ABE+HT we wczesnym raku piersi. Jak podkreślają jednak autorzy publikacji Rugo 2022 częstotliwość oceny PRO była niewystarczająca, aby uchwycić zgłaszane przez pacjentów działania niepożądane i HRQoL w ciągu pierwszych 3 miesięcy [Rugo 2022].

Podsumowując, w badaniu monarchE ABE prezentuje zgodny z dobrze ugruntowanym i wcześniej poznanym profil bezpieczeństwa dla tego leku. Połączenie ABE+HT ma możliwy do opanowania i akceptowalny profil bezpieczeństwa jako terapia adjuwantowa i wspiera pozytywny stosunek korzyści do ryzyka u chorych na HR+, HER2- wczesnego rak piersi z zajęciem węzłów o wysokim ryzyku nawrotu. Biorąc pod uwagę dane właściwe dla występowania m.in. biegunki, dla poprawy tolerancji ważne jest edukowanie personelu medycznego i pacjentów, a także wczesna interwencja i monitorowanie ryzyka [Rugo 2022, Tolaney 2024].

Wyniki skuteczności według stanu menopauzalnego

Kobiety w okresie przedmenopauzalnym z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi charakteryzują się inną biologią nowotworu i odpowiedzią na leczenie niż pacjentki po menopauzie. Korzyści ze stosowania abemacyklibu wykazano w leczeniu raka piersi z przerzutami, niezależnie od stanu menopauzalnego. W publikacji Paluch-Shimon 2022 dokonano analizy ekstrapolacyjnej dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abemacyklibu w połączeniu z hormonoterapią u kobiet z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi z uwzględnieniem ich stanu menopauzalnego w badaniu monarchE.

Analizę podgrup według stanu menopauzalnego przeprowadzono podczas dodatkowej analizy kontrolnej (AFU1) z datą odcięcia 1 kwietnia 2021 roku i medianą czasu obserwacji wynoszącą 27 miesięcy. Spośród 5637 pacjentów włączonych do badania monarchE, 2451 (43,5%) było przed menopauzą, a 3181 (56,4%) po menopauzie w momencie wstępnej diagnozy.

Podczas analizy AFU1 zidentyfikowano 223 zdarzenia IDFS w podgrupie pacjentek przed menopauzą - 84 w grupie leczonej ABE+HT i 139 w ramieniu z samą HT. Abemacyklib w skojarzeniu z HT wykazał 42,2% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej [HR=0,578; 95% CI=(0,441; 758), p<0,0001). 3-letni wskaźnik IDFS wyniósł 89,5% dla ABE+HT, a 83,8% dla samej HT. Większość nawrotów dotyczyła odległych przerzutów (72 zdarzenia DRFS w grupie ABE+HT w porównaniu do 116 w grupie HT), a abemacyklib w skojarzeniu z HT wykazał 40,3% redukcję ryzyka wystąpienia odległych przerzutów lub zgonu [HR=0,597; 95% CI=(0,445, 0,801); p = 0,0005] u pacjentek przed menopauzą. 3-letni wskaźnik DRFS wyniósł 90,5% w przypadku ABE+HT w porównaniu z 86,1% dla samej HTT. W przypadku pacjentek po menopauzie również zaobserwowano korzyści z leczenia w zakresie IDFS [HR=0,785; 95% CI=(0,634, 0,973); p = 0,0286] i DRFS [HR=0,754; 95% CI=(0,595, 0,956); p = 0,0193]. 3-letni wskaźnik IDFS był równy 88,2% dla ramienia ABE+HT i 83,1% dla samej HT, a DRFS odpowiednio 90,1% oraz 86,1%.

Autorzy publikacji podsumowują, że abemacyklib w połączeniu z HT wykazał klinicznie istotną korzyść terapeutyczną w przypadku IDFS i DRFS w porównaniu z samą HT, niezależnie od stanu menopauzalnego pacjentek.

Tab. 29 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (funkcjonowanie fizyczne)

Funkcjonowanie fizyczne	ABE + HT					HT				
	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc
N	2390	2320	2260	2145	1393	2414	2330	2292	2149	1385
Zmiana względem wyniku wyjściowego, LS średnia (SE)	nd	-1,15 (0,08)	-0,88 (0,08)	-0,78 (0,08)	-0,97 (0,10)	nd	-0,14 (0,08)	-0,04 (0,08)	0,03 (0,08)	0,09 (0,10)
ET- hormonoterapia; LS- najmniejsze kwadraty z modelu MMRM; MMRM- model mieszanych efektów dla wielokrotnych pomiarów; nd – nie dotyczy; SE- błąd standardowy										

Tab. 30 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (funkcjonowanie społeczne)

Funkcjonowanie społeczne	ABE + HT					HT				
	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc
N	2387	2317	2259	2142	1392	2414	2330	2289	2148	1385
Zmiana względem wyniku wyjściowego, LS średnia (SE)	Nd	-0,63 (0,08)	-0,80 (0,09)	-0,84 (0,09)	-0,99 (0,11)	nd	-0,60 (0,08)	-0,62 (0,09)	-0,66 (0,09)	-0,81 (0,11)
ET- hormonoterapia; LS- najmniejsze kwadraty z modelu MMRM; MMRM- model mieszanych efektów dla wielokrotnych pomiarów; SE- błąd standardowy										

Tab. 31 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (funkcjonowanie emocjonalne)

Funkcjonowanie emocjonalne	ABE + HT					HT				
	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc
N	2387	2313	2255	2137	1388	2411	2327	2282	2144	1382

Zmiana względem wyniku wyjściowego, LS średnia (SE)	Nd	0,14 (0,06)	0,19 (0,07)	0,10 (0,07)	0,09 (0,08)	Nd	0,17 (0,06)	0,26 (0,07)	0,26 (0,07)	0,35 (0,08)
ET- hormonoterapia; LS- najmniejsze kwadraty z modelu MMRM; MMRM- model mieszanych efektów dla wielokrotnych pomiarów; SE- błąd standardowy										

Tab. 32 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (ogólne funkcjonowanie)

Ogólne funkcjonowanie	ABE + HT					HT				
	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc
N	2387	2312	2255	2136	1387	2409	2324	2282	2142	1382
Zmiana względem wyniku wyjściowego, LS średnia (SE)	Nd	-0,60 (0,09)	-0,29 (0,09)	-0,27 (0,10)	-0,28 (0,11)	Nd	0,22 (0,09)	0,26 (0,09)	0,40 (0,10)	0,62 (0,11)
ET- hormonoterapia; LS- najmniejsze kwadraty z modelu MMRM; MMRM- model mieszanych efektów dla wielokrotnych pomiarów; SE- błąd standardowy										

Tab. 33 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (dodatkowe elementy istotne dla jakości życia kobiet z rakiem piersi)

Dodatkowe elementy istotne dla jakości życia kobiet z rakiem piersi	ABE + HT					HT				
	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc
N	2385	2313	2255	2134	1384	2412	2324	2285	2146	1383
Zmiana względem wyniku wyjściowego, LS średnia (SE)	Nd	0,69 (0,08)	0,70 (0,09)	0,28 (0,10)	0,14 (0,11)	Nd	0,55 (0,08)	0,81 (0,09)	0,76 (0,10)	0,88 (0,11)
ET- hormonoterapia; LS- najmniejsze kwadraty z modelu MMRM; MMRM- model mieszanych efektów dla wielokrotnych pomiarów; SE- błąd standardowy										

9 Analiza skuteczności praktycznej

W momencie przygotowania niniejszej analizy nie odnaleziono badań z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania ABE w skojarzeniu z HT we wnioskowanym wskazaniu. Wynika to z faktu, iż ABE jest technologią nowo zarejestrowaną w terapii adjuwantowej wczesnego raka piersi. Niemniej, na podstawie dostępnego okresu obserwacji dla wyników badania skuteczności eksperymentalnej należy uznać, iż w ABE w skojarzeniu z HT jest skuteczny, a jego efekty utrzymują się w czasie.

10 Podsumowanie wyników

10.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim ABE + HT vs. HT. Wyniki głównych punktów końcowych dotyczących skuteczności zaprezentowano zarówno dla populacji ITT, jak i dla Kohorty 1. Zarówno w przypadku populacji ITT, jak i kohorty 1 uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego - przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej IDFS, i drugorzędowego punktu - przeżycia wolnego od przerzutów odległych DRFS:

Kohorta 1:

- przeżycie wolne od choroby inwazyjnej IDFS:
    - 33% redukcja ryzyka choroby inwazyjnej [HR=0,670, 95%CI=(0,588; 0,764)],
    - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 5 lat (ABE + HT vs. HT: 83,2% vs. 75,3%).
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DRFS):
    - 33,5% redukcja ryzyka przerzutów odległych [HR=0,665, 95%CI=(0,577; 0,765)],
    - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 5 lat (ABE + HT vs. HT: 85,6% vs. 78,5%).

Populacja ITT:

- przeżycie wolne od choroby inwazyjnej IDFS:
    - 32% redukcja ryzyka choroby inwazyjnej [HR=0,680, 95%CI=(0,599; 0,772)],
    - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 5 lat (ABE + HT vs. HT: 83,6% vs. 76,0%).
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DRFS):
    - 32,5% redukcja ryzyka przerzutów odległych w ciągu 5 lat [HR=0,675, 95%CI=(0,588; 0,774)],
    - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 5 lat (ABE + HT vs. HT: 86,0% vs. 79,2%).

W zakresie OS nie została osiągnięta istotność statystyczna w dotychczasowym horyzoncie czasowym, jednak zaobserwowano różnicę liczbową na korzyść ABE+HT:

Kohorta 1:

- mniejszy odsetek zgonów z dowolnej przyczyny wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT przy medianie czasu obserwacji 54 miesiące: (ABE + HT vs. HT: 7,7% vs. 8,7%; [HR=0,894, 95%CI=(0,738; 1,084)]).

Populacja ITT:

- mniejszy odsetek zgonów z dowolnej przyczyny wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT przy medianie czasu obserwacji 54 miesiące: (ABE + HT vs. HT: 7,4% vs. 8,3%; [HR=0,903, 95%CI=(0,749; 1,088)]).

Chociaż wyniki dla OS nie osiągnęły dotychczas istotności statystycznej, mniejsza liczba zgonów oraz znacznie mniejsza liczba pacjentów żyjących z chorobą przerzutową w ramieniu ABE+HT sugerują, że potencjalna korzyść płynąca ze stosowania abemacyklibu w zakresie przeżycia całkowitego może ujawnić się w kolejnych, zaplanowanych analizach skuteczności.

Warto zaznaczyć także, że w badaniu monarchE korzyści ze stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią wykazano **niezależnie od stanu menopauzalnego pacjentek** [Paluch-Shimon 2022].

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 34).

Tab. 34. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej w badaniu monarchE dla porównania ABE +HT vs. HT (populacja ITT oraz Kohorta 1.)[#]

Punkt końcowy	Wynik, p
Populacja ITT	
IDFS	**HR=0,680, 95%CI=(0,599; 0,772), <0,001**
DRFS	**HR=0,675, 95%CI=(0,588; 0,774), <0,001**
OS	HR=0,903, 95%CI=(0,749; 1,088), p=0,284
Kohorta 1	
IDFS	**HR=0,670, 95%CI=(0,588; 0,764), <0,001**
DRFS	**HR=0,665, 95%CI=(0,577; 0,765), p<0,01**
OS	HR=0,894, 95%CI=(0,738; 1,084), p=0,254

[#]zaprezentowano najnowsze dostępne wyniki z medianą obserwacji 54 miesiące.

ABE — abemacyklib; CI — przedział ufności; DRFS — przeżycie wolne od nawrotu odległego; HR — iloraz ryzyka; HT — hormonoterapia; IDFS — czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej; OS - przeżycie całkowite; p — wartość p.

10.2 Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa zaprezentowano wyłącznie w populacji ITT, czyli w szerszym zakresie niż w przypadku skuteczności eksperymentalnej, gdzie dodatkowo wyodrębniono dostępne wyniki właściwe dla kohorty 1. Należy jednak mieć na uwadze fakt, iż ze Kohorta 1. stanowiła 91% pacjentów z populacji ITT.

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie była oparta na wynikach analizy OS IA2 badania monarchE i polegała na porównaniu bezpośrednim ABE + HT vs. HT. W zakresie bezpieczeństwa uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla ABE + HT w porównaniu z HT w zakresie występowania takich zdarzeń niepożądanych jak:

- ból stawów,
- uderzenia gorąca,

które należą do znanych, powszechnych i często uciążliwych działań niepożądanych związanymi bezpośrednio ze stosowaniem HT. Zastosowanie ABE w skojarzeniu z HT w znaczącym

stopniu wpłynęło na zmniejszenie częstotliwości występowania bólu stawów oraz uderzeń gorąca u pacjentów [Johnston 2020a].

Przeważnie jednak to pacjenci stosujący ABE + HT częściej doświadczali zdarzeń niepożądanych niż przyjmujący HT.

Wyniki badania wskazywały na **akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii ABE + HT.** Odpowiadał on wynikom w zakresie tolerancji i bezpieczeństwa opisywanym we wcześniejszych badaniach dotyczących zaawansowanego raka piersi z udziałem ABE. Pacjenci stosujący ABE + HT częściej doświadczali zdarzeń niepożądanych niż przyjmujący HT. W momencie analizy OS IA2 wszyscy pacjenci ukończyli badanie abemacyklibem, a bezpieczeństwo stosowania w dalszym ciągu było zgodne z powszechnie znanym profilem bezpieczeństwa abemacyklibu, który uważa się za możliwy do opanowania i akceptowalny w przypadku pacjentek z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka. Biorąc pod uwagę fakt, że większość działań niepożądanych abemacyklibu wystąpiła w ciągu pierwszych kilku miesięcy leczenia, minimalne zmiany w częstości występowania zdarzeń niepożądanych wystąpiły w porównaniu z poprzednimi analizami i nie wystąpiły żadne dodatkowe przypadki przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki analizy OS IA2 wykazały, iż najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów przyjmujących ABE + HT były biegunka (83,6%), neutropenia (45,9%) i zmęczenie (40,8%). Częstotliwość zdarzeń o nasileniu ≥3 dotyczyła przeważnie mniej niż 10% badanych [Johnston 2023a].

Warto zauważyć, iż ABE w skojarzeniu z HT wykazywał korzystny wpływ na częstotliwości występowania bólów stawów i uderzeń gorąca — występowały one istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów stosujących HT. Zdarzenia te są charakterystyczne dla stosowania HT, co obserwowano już we wcześniejszych badaniach dotyczących stosowania inhibitorów CDK 4 i 6 w skojarzeniu z HT [Johnston 2019].

Częstotliwość przerwania stosowania ABE była największa w pierwszym miesiącu, przy czym, w tym okresie 76 pacjentów (2,7%) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były biegunka (5,3%), zmęczenie (2,0%) i neutropenia (0,9%) [Rugo 2022].

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym wśród pacjentów stosujących ABE + HT była krótkotrwała biegunka, pojawiająca się na wczesnym etapie leczenia — mediana czasu do wystąpienia biegunki dla każdego stopnia nasilenia wynosiła 8 dni. Należy zauważyć, iż pacjenci doświadczali w głównej mierze zdarzeń o umiarkowanym nasileniu - zdarzeń głównie o 1. stopniu nasilenia. Występowanie biegunek o ≥3. stopniu nasilenia dotyczyło 7,8% pacjentów. **Zdarzenia te były możliwe i łatwe do opanowania — leczenie ograniczało się do podawania pacjentom leków przeciwbiegunkowych oraz dostosowania dawki ABE** [Rugo 2022].

Neutropenia była najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym o stopniu nasilenia ≥3 (19,6%). Co ważne, **neutropenia stopnia ≥3 nie wiązała się z ciężkimi zakażeniami i była kontrolowana za pomocą modyfikacji dawki**, głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy [Rugo 2022].

U pacjentów przyjmujących ABE + HT istotnie statystycznie częściej występowały:

- Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia, takie jak:
    - zdarzenia niepożądane ogółem

    - biegunka
    - neutropenia
    - zmęczenie
    - leukopenia
    - ból brzucha
    - nudności
    - niedokrwistość
    - ból głowy
    - wymioty.
- Zdarzenia niepożądane o 3. stopniu nasilenia, w tym:
    - zdarzenia niepożądane ogółem,
    - biegunka,
    - neutropenia.

Poważne zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku przyczynowego, są nadal zgłaszane u wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli długoterminowy okres obserwacji. Zgodnie z wynikami analizy OS IA3, poważne zdarzenia niepożądane występują częściej w grupie otrzymującej samą HT (7,3%) w porównaniu do grupy ABE + HT (6,5%) w dłuższym okresie obserwacji, głównie z powodu większej liczby infekcji i zaburzeń przewodu pokarmowego w grupie stosującej samą HT [Rastogi 2024].

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy bezpieczeństwa przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 35).

Tab. 35. Zestawienie wyników dotyczących analizy bezpieczeństwa w badaniu monarchE dla porównania ABE +HT vs HT (populacja ITT).

Punkt końcowy	Wynik, p
ABE + HT vs. HT	
Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia w skali CTCAE	
Zdarzenia niepożądane ogółem	**OR=7,56, 95%CI=(5,57; 10,51), <0,0001** **RD=9,53, 95%CI=(8,27; 10,79), <0,0001**
Biegunka	**OR=53,36, 95%CI=(45,24; 62,94), <0,0001** **RD=74,88, 95%CI=(73,15; 76,60), <0,0001**
Neutropenia	**OR=14,19, 95%CI=(11,89; 16,93), <0,0001** **RD=40,25, 95%CI=(38,22; 42,29), <0,0001**
Zmęczenie	**OR=3,14, 95%CI=(2,78; 3,55), <0,0001** **RD=22,81, 95%CI=(20,50; 25,12), <0,0001**
Leukopenia	**OR=8,50, 95%CI=(7,19; 10,05), <0,0001** **RD=31,05, 95%CI=(29,03; 33,07), <0,0001**
Ból brzucha	**OR=5,03, 95%CI=(4,35; 5,83), <0,0001**

Punkt końcowy	Wynik, p
	RD=25,76, 95%CI=(23,66; 27,85), <0,0001
Nudności	**OR=4,22, 95%CI=(3,63; 4,92), <0,0001** **RD=20,52, 95%CI=(18,53; 22,52), <0,0001**
Ból stawów	**OR=0,59, 95%CI=(0,53; 0,66), <0,0001** **RD=-11,34, 95%CI=(-13,77; -8,91), <0,0001**
Niedokrwistość	**OR=8,09, 95%CI=(6,55; 9,99), <0,0001** **RD=20,65, 95%CI=(18,90; 22,40), <0,0001**
Ból głowy	**OR=1,38, 95%CI=(1,20; 1,59), <0,0001** **RD=4,64, 95%CI=(2,65; 6,62), <0,0001**
Wymioty	**OR=4,35, 95%CI=(3,56; 5,32), <0,0001** **RD=12,91, 95%CI=(11,30; 14,53), <0,0001**
Uderzenia gorąca	**OR=0,61, 95%CI=(0,53; 0,70), <0,0001** **RD=-7,56, 95%CI=(-9,61; -5,50), <0,0001**
Zdarzenia niepożądane o 3. stopniu nasilenia w skali CTCAE	
Zdarzenia niepożądane ogółem	**OR=4,62, 95%CI=(4,07; 5,24), <0,0001** **RD=30,51, 95%CI=(28,22; 32,79), <0,0001**
Biegunka	**OR=39,45, 95%CI=(17,50; 88,94), <0,0001** **RD=7,60, 95%CI=(6,59; 8,61), <0,0001**
Neutropenia	**OR=32,51, 95%CI=(20,73; 50,98), <0,0001** **RD=18,24, 95%CI=(16,75; 19,73), <0,0001**

ABE — abemacyklib; CI — przedział ufności; HT — hormonoterapia; p — wartość p; OR — iloraz szans; RD — różnica ryzyka.

11 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy była mała liczba badań dotyczących oceny skuteczności ABE w skojarzeniu z HT w pooperacyjnym (adjuwantowym) leczeniu wczesnego HR+ i HER2- raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu — zidentyfikowano jedno badanie RCT (monarchE) spełniające predefiniowane kryteria wyszukiwania. Również wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach *ClinicalTrials.gov* oraz *ClinicalTrialsRegister.eu* nie wykazały, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się wyniki badań ściśle odnoszących się do analizowanej interwencji oraz wskazania.

Należy jednak zauważyć, iż zidentyfikowane badanie RCT — monarchE stanowi **poprawnie zaprojektowane badanie III fazy obejmujące bardzo liczną, reprezentatywną populację 5637 pacjentów, zostało przeprowadzone w wielu (612) ośrodkach na całym świecie, w tym, co szczególnie istotne również w Polsce**, a jego pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe są istotne klinicznie i bezpośrednio odnoszą się do celów terapeutycznych adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi wskazywanych przez ekspertów. W opinii klinicystów, głównym celem terapeutycznym adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi jest **zapobieganie nawrotowi choroby i przerzutom odległym** [Nerlynx 2020], dlatego uzyskanie w badaniu monarchE istotnej statystycznie poprawy w punktach końcowych odnoszących się do redukcji ich ryzyka jest istotne klinicznie w kontekście tego problemu zdrowotnego.

Należy również wskazać, że wyniki dostępne dla 5 punktów odcięcia (mediana okresu obserwacji 15,5, 19,1, 27,1, 42 oraz 54 miesiące) **spójnie wskazują na rosnącą i utrzymującą się wraz z upływem czasu obserwacji przewagę ABE +HT vs HT** w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego jakim było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej.

Ograniczeniem wynikającym z projektu badania jest brak zaślepienia oceny efektów, co skutkuje przyznaniem wysokiego ryzyka błędu badania w skali Cochrane. Jak jednak zaznaczono w badaniu monarchE, wynikało to z charakterystycznego wpływu ABE na niektóre wyniki laboratoryjne, np. zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi czy działania niepożądane pojawiające się w początkowych cyklach leczenia, takie jak biegunka, co mogłoby spowodować nieskuteczność zaślepienia i uzasadnia decyzję badaczy o niezaślepieniu badania. Dodatkowo, należy zauważyć, iż brak zaślepienia jest standardowym postępowaniem w przypadku badań dotyczących inhibitorów CDK 4 i 6 — jak w randomizowanym badaniu III fazy PALLAS dotyczącym adjuwantowej terapii palbocyklibem w skojarzeniu z HT w porównaniu z HT we wczesnym raku piersi HR+/HER2- czy w badaniu NATALEE oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rybocyklibu w połączeniu z terapią hormonalną jako leczenia adjuwantowego u pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+/HER2- (NATALEE) [PALLAS, NATALEE].

Zgodnie z ChPL Verzenios **zmiana wyników laboratoryjnych w zakresie zmian stężenia kreatyniny nie jest uznawana za działanie niepożądane**. Wykazano, iż zwiększenie stężenia kreatyniny występuje u 98,3% pacjentek przyjmujących ABE. Jest to związane z mechanizmem działania leku — ABE hamuje aktywności transporterów wydzielenia kanalikowego w nerkach, bez jednoczesnego pogorszenia czynności kłębuszków nerkowych. Jak wskazano w treści ChPL produktu w przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, iż zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało w pierwszym miesiącu podawania ABE,

utrzymywało się na podwyższonym poziomie w trakcie leczenia oraz ustępowało po zaprzestaniu terapii, przy czym **nie towarzyszyły mu zmiany markerów czynności nerek**.

Pewnym ograniczeniem jest brak pełnej zgodności między populacją prezentowaną w PICOS, która odzwierciedla wnioskowane założenia oraz kryteria programu lekowego a populacją ITT z badania monarchE. Badanie monarchE obejmowało 2 kohorty pacjentów (populacja ITT), różniące się pomiędzy sobą kryteriami, które definiowały wysokie ryzyko nawrotu choroby. Komisja Europejska na podstawie opinii Europejskiej Agencji Leków zatwierdziła abemacyklib w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu zdefiniowanym zgodnie z kryteriami dla kohorty 1.

Wyniki w zakresie skuteczności przedstawiono w niniejszej analizie zarówno dla Kohorty 1 jak i dla populacji ITT, natomiast wyniki analizy bezpieczeństwa tylko dla populacji ITT, należy jednak zauważyć, iż wśród 5637 pacjentów włączonych do badania (populacja ITT), aż 5120 z nich należało do kohorty 1, co oznacza, że **aż 91% badanych prezentowało profil zgodny z wymaganiami programu lekowego.** Warto również podkreślić, że najnowsze wyniki dotyczące skuteczności, zarówno dla Kohorty 1 jak i populacji ITT, są raportowane oddzielnie w ogólnodostępnych publikacjach.

Pewnym ograniczeniem analizy jest brak istotności statystycznej wyników w zakresie OS, niemniej jednak zaobserwowano różnicę liczbową na korzyść abemacyklibu. Mniejsza liczba zgonów oraz znacznie mniejsza liczba pacjentów żyjących z chorobą przerzutową w ramieniu ABE+HT sugerują, że potencjalna korzyść płynąca ze stosowania abemacyklibu w zakresie przeżycia całkowitego może ujawnić się w kolejnych, zaplanowanych analizach skuteczności. OS nie stanowił także pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu. Do kluczowych punktów końcowych należały IDFS oraz DRFS odnoszące się do czasu przeżycia pacjentów bez nawrotu choroby. Zgodnie z ustalonymi przez ekspertów klinicznych kryteriami systemu STEEP, ocena tych punktów końcowych może służyć jako **wczesny wskaźnik poprawy przeżywalności wśród pacjentów**, jeżeli w dłuższym okresie nawrót choroby zapowiada zgon. Dodatkowo uzasadniony jest wybór takich punktów, jak DFS, IDFS, czy DRFS przed OS, ponieważ przy stosunkowo długim oczekiwanym czasie przeżycia chorych, wiarygodne potwierdzenie poprawy w zakresie OS wymagałoby wielu lat badań i znacząco spowolniło tym samym rozwój i dostęp do nowoczesnych terapii [Hudis 2007].

Dodatkowo, w momencie przygotowania niniejszej analizy nie odnaleziono badań z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania ABE w skojarzeniu z HT we wnioskowanym wskazaniu. Wynika to z faktu, iż ABE jest technologią nowo zarejestrowaną w terapii adjuwantowej raka piersi. Niemniej, na podstawie dostępnego okresu obserwacji i wyników badania skuteczności eksperymentalnej należy uznać, iż w ABE w skojarzeniu z HT jest skuteczny, a jego efekty utrzymują się w czasie.

12 Dyskusja

12.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania ABE (Verzenios®) w leczeniu pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:

- ≥ 4 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami, lub
- 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
    - wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm,
    - stopień złośliwości histologicznej G3.

Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność ABE w skojarzeniu z HT oceniono w porównaniu z wyłącznie HT. Ryzyko błędu systematycznego badania RCT oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane. Jakość włączonych do analizy przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR. W związku z odnalezieniem tylko jednego badania RCT spełniającego wcześniej ustalone kryteria, przeprowadzenie metaanalizy zmiennych binarnych nie było możliwe.

W wyniku przeszukania baz danych przeprowadzonego po raz ostatni 27 listopada 2024 r. odnaleziono i włączono do analizy jedno badanie RCT — monarchE. Zidentyfikowano pięć przeglądów systematycznych — Agostinetto 2021, D'Onoforio 2023, Fung 2023, Huang 2023, Mata 2022, Keskinkilic 2024 oraz Moraes 2024 - i sześć raportów HTA. Nie odnaleziono natomiast żadnego badania z zakresu skuteczności praktycznej dotyczącego zastosowania ABE we wnioskowanym wskazaniu. Wynika to z faktu, iż ABE jest technologią stosunkowo nowo zarejestrowaną w terapii adjuwantowej raka piersi.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych potwierdziły, że terapia ABE w skojarzeniu z HT cechuje się wyższą skutecznością w zakresie IDFS oraz DRFS i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z HT. Wskaźniki dwuletniego IDFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 15,5 miesiąca wynosiły 92,2% dla ABE + HT w porównaniu z 88,7% dla stosowania HT [HR=0,75; 95% CI=(0,60; 0,93); p=0,01]. Z kolei wyniki w zakresie IDFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 19 miesięcy wynosiły 92,3% dla ABE + HT w porównaniu z 89,3% dla stosowania HT [HR=0,71; 95% CI=(0,58; 0,87), p<0,001]. Przy medianie czasu obserwacji 27,1 miesiąca wskaźniki dwuletniego IDFS wynosiły 92,7% dla ABE+HT i 90,0% dla HT, a wskaźnik trzyletniego IDFS odpowiednio - 88,8% i 83,4% [HR=0,70 95% CI=(0,59; 0,82); p<0,0001]. Poprawa w zakresie IDFS utrzymała się do tymczasowej analizy przeżycia (mediana czasu obserwacji 42 miesiące), gdzie czteroletnie wskaźniki IDFS wyniosły 85,8% dla ABE+HT, w porównaniu do 79,4% dla samej HT [HR=0,66 95% CI=(0,58; 0,76); p<0,0001].

Natomiast dwuletnie wskaźniki DRFS przy medianie czasu obserwacji 15,5 miesiąca wyniosły 93,6% i 90,3%, odpowiednio u pacjentów otrzymujących ABE+HT i samą HT [HR=0,72; 95% CI =(0,56-0,92); p=0,01]. Zmniejszone ryzyko odległych nawrotów pozostało na korzyść abemacyklibu w skojarzeniu z HT przy medianie czasu obserwacji 19,1 miesiąca [HR=0,69;

p<0,001], 27,1 miesiąca [HR= 0,69; p<0,0001] oraz 42 miesiące [HR=0,66; p<0,0001]. Biorąc pod uwagę wyniki zaprezentowane dla różnych okresów obserwacji należy zaznaczyć, iż w obu przypadkach u pacjentów stosujących ABE + HT wyniki IDFS oraz DRFS były istotne statystycznie, zaś z czasem ulegały dodatkowej poprawie w zakresie redukcji ryzyka.

Należy zauważyć, iż od czasu ukazania się przytoczonych opracowań wtórnych, opublikowano wyniki analizy OS IA3 z medianą czasu obserwacji równą 54 miesiące. Wyniki te zaprezentowano w rozdziałach dotyczących analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa.

Badanie monarchE to poprawnie zaprojektowane przeprowadzone w wielu (612) ośrodkach na całym świecie, w tym, co szczególnie istotne również w Polsce, badanie RCT III fazy, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu monarchE oceniono na wysokie w związku z brakiem zaślepienia badania. Decyzję badaczy o niezaślepieniu badania uzasadnia mechanizm działania abemacyklibu, wpływający na wyniki laboratoryjne np. w zakresie stężenia kreatyniny, czy profil bezpieczeństwa w ciągu pierwszych cykli leczenia, który mógłby powodować nieskuteczność zaślepienia. Zgodnie z ChPL Verzenios **zmiana wyników laboratoryjnych w zakresie zmian stężenia kreatyniny nie jest uznawana za działanie niepożądane**. Wykazano, iż zwiększenie stężenia kreatyniny występuje u 98,3% pacjentek przyjmujących ABE. Jest to związane z mechanizmem działania leku – ABE hamuje aktywności transporterów wydzielenia kanalikowego w nerkach, **bez jednoczesnego pogorszenia czynności kłębuszków nerkowych**. Jak wskazano w treści ChPL produktu w przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, iż zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało w pierwszym miesiącu podawania ABE, utrzymywało się na podwyższonym poziomie w trakcie leczenia oraz ustępowało po zaprzestaniu terapii, przy czym **nie towarzyszyły mu zmiany markerów czynności nerek.** Dodatkowo, należy zauważyć, iż **brak zaślepienia jest standardowym postępowaniem w przypadku badań dotyczących CDK 4 i 6** – jak w randomizowanym badaniu III fazy PALLAS dotyczącym adjuwantowej terapii palbocyklibem w skojarzeniu z HT w porównaniu z HT we wczesnym raku piersi HR+/HER2- czy w badaniu NATALEE oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rybocyklibu w połączeniu z terapią hormonalną jako leczenia adjuwantowego u pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+/HER2- (NATALEE) [PALLAS, NATALEE].

Badanie monarchE obejmowało 2 kohorty pacjentów (populacja ITT), różniące się pomiędzy sobą kryteriami, które definiowały wysokie ryzyko nawrotu choroby. Komisja Europejska na podstawie opinii Europejskiej Agencji Leków zatwierdziła abemacyklib w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu zdefiniowanym zgodnie z kryteriami dla kohorty 1.

Pacjenci w kohorcie I, których charakterystyka bezpośrednio odzwierciedla populację zaprezentowaną w PICOS stanowili aż 91% badanych w populacji ITT.

W populacji ITT mediana wieku pacjentów w każdej z grup wynosiła 51 lat. Wśród chorych zakwalifikowanych do badania w obu ramionach znacznie przeważały kobiety – stanowiły ponad 99% pacjentów w każdej z badanych grup. W ramach początkowej hormonoterapii pacjenci otrzymywali jeden ze wskazanych leków: letrozol, tamoksyfen, anastrozol lub eksemestan. U 65% pacjentów wystąpiły przerzuty w ≥4 węzłach chłonnych, u 41% wykazano stopień złośliwości histologicznej nowotworu G3, a u 24% stwierdzono zmianę nowotworową o wielkości ≥5 cm w chwili resekcji chirurgicznej [ChPL Verzenios].

W badaniu przeprowadzono porównanie dla pierwszorzędowego punktu końcowego — IDFS oraz kluczowego drugorzędowego punktu końcowego — DRFS. Innymi drugorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były między innymi OS oraz bezpieczeństwo.

Należy podkreślić, że zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez AOTMiT przy okazji raportu dotyczącego zbliżonego problemu zdrowotnego (wczesnego raka piersi HR+, HER2+, RDTL Nerlynx) „u pacjentek po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy, głównym celem dalszego leczenia jest uniknięcie wystąpienia przerzutów odległych. Przejście choroby w stadium rozsiewu prowadzi nieuchronnie do stałego pogarszania sprawności, znaczącego obniżenia jakości życia, a ostatecznie do przedwczesnego zgonu chorego." [Nerlynx 2020].

Kolejny ekspert również wskazał, że „u chorych po radykalnym leczeniu miejscowym, leczenie uzupełniające (adjuwantowe) ma na celu przede wszystkim zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w postaci przerzutów. Uogólnienie nowotworu nieuchronnie prowadzi do zgonu, dlatego też ta forma terapii ma kluczowe znaczenie dla przyszłości leczonych pacjentek" [Nerlynx 2020].

W opinii klinicystów **głównym celem terapeutycznym adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi jest więc zapobieganie nawrotowi choroby i przerzutom odległym,** dlatego uzyskanie w badaniu monarchE poprawy w punktach końcowych odnoszących się do redukcji ich ryzyka jest **istotne klinicznie w kontekście tego problemu zdrowotnego**.

W odniesieniu do przeżycia całkowitego, które było drugorzędowym punktem końcowym w badaniu monarchE, pierwsze wyniki opublikowano dopiero przy medianie czasu obserwacji 42 miesiące, ponieważ we wcześniejszych analizach nie osiągano wymaganej liczby zdarzeń. W punkcie ostatniego odcięcia analizy (mediana czasu obserwacji 54 miesiące) nie osiągnięto jeszcze istotności statystycznej. Wynika to ze specyfiki choroby onkologicznej jaką jest wczesny rak piersi, w którym oczekiwany czas przeżycia pacjentów jest stosunkowo długi — w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla stopnia III [Krzakowski 2020]. Szacuje się, że w leczeniu uzupełniającym raka piersi, nawet w kohorcie wysokiego ryzyka, obserwacja powinna wynosić 5-10 lat, aby zauważyć pozytywny wpływ na całkowite przeżycie [Fung 2023]. Biorąc pod uwagę mniejszą liczba zgonów oraz znacznie mniejszą liczbę pacjentów żyjących z chorobą przerzutową w ramieniu ABE+HT, zakładać można, że potencjalna korzyść płynąca ze stosowania abemacyklibu w zakresie przeżycia całkowitego może ujawnić się w kolejnych, zaplanowanych analizach skuteczności.

W publikacji Johnston 2020a zaprezentowano wstępne wyniki analizy okresowej skuteczności (IA2) z medianą czasu obserwacji równą 15,5 miesiąca (data odcięcia 16. marca 2020 r.). Z kolei w publikacji Harbeck 2021a zaprezentowano wyniki z analiz z badania monarchE PO oraz AFU-1, z medianami czasu obserwacji równymi odpowiednio 19,1 i 27,1 miesiąca (daty odcięcia, odpowiednio: 8 czerwca 2020 r. i 1 kwietnia 2021 r.). W tych dwóch publikacjach przedstawiono wyniki wyłącznie dla populacji ITT. Najwcześniejsze wyniki dla kohorty 1 zostały opublikowane dla analizy AFU-1 w publikacji Toi 2023. W publikacji Johnston 2023 przedstawiono natomiast wyniki z analizy OS IA2 z medianą czasu obserwacji równą 42 miesiące (data odcięcia 1 lipca 2022 r.). Najbardziej aktualne wyniki z analizy OS IA3 zaprezentowano natomiast w publikacji Rastogi 2024 (data odcięcia 3 lipca 2023 r.) z medianą czasu obserwacji wynoszącą 54 miesiące. W publikacjach Johnston 2023 i Rastogi 2024

wyszczególniono wyniki dla populacji ITT i kohorty 1. W niniejszej analizie zaprezentowano wyniki dla badania monarchE pochodzące z analizy okresowej OS IA3.

W populacji ITT przewaga terapii ABE + HT nad terapią HT w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego IDFS była widoczna już na etapie publikacji wyników IA2 (z datą odcięcia 16 marca 2020 r.) przy medianie okresu obserwacji równej 15,5 miesiąca (HR=0,75, 25% redukcja ryzyka, p=0,0096). W kolejnej analizie PO, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 19,1 miesiąca w obu ramionach leczenia, zaobserwowano jeszcze większą korzyść z leczenia zarówno w przypadku IDFS i DRFS. Terapia ABE + HT skutkowała 29% redukcją ryzyka wystąpienia zdarzenia IDFS [HR=0,71, 95% CI=(0,58; 0,87), p=0,0009] w porównaniu z terapią HT. Analiza AFU-1 wykazała również, że leczenie adjuwantowe z zastosowaniem ABE + HT przyniosło klinicznie istotną poprawę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego — IDFS w porównaniu z HT. Mediana czasu obserwacji wynosiła 27 miesięcy, a leczenie zostało zakończone w przypadku 90% pacjentów. W kolejnych analizach okresowych wszyscy pacjenci zakończyli leczenia abemacyklibem. W analizie OS IA2 z medianą czasu obserwacji 42 miesiące i analizie OS IA3 z medianą czasu obserwacji 54 miesiące korzystne efekty leczenia abemacyklibem pogłębiły i utrzymywały się. W ciągu 5 lat wykazano 32% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej(por. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) [Johnston 2020a, H arbeck 2021a, Johnston 2023, Rastogi 2024]. Warto również zaznaczyć, że **abemacyklib w połączeniu z HT wykazał klinicznie znaczącą korzyść terapeutyczną w przypadku IDFS i DRFS w porównaniu z samą HT, niezależnie od stanu menopauzalnego pacjentek** [Paluch-Shimon 2022].

W populacji ITT przy medianie czasu obserwacji 54 miesiące:

- Wykazano 32% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej — wyniki OS IA3 wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie IDFS w porównaniu z HT [HR=0,680, 95%CI=(0,599; 0,772)].
- Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 5 lat (ABE + HT vs. HT: 83,6% vs. 76,0%).
- Wykazano 32,5% redukcję ryzyka przerzutów odległych — wyniki OS IA3 wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie DRFS w porównaniu z HT [HR=0,675, 95%CI=(0,588; 0,774)].
- Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 5 lat (ABE + HT vs. HT: 86,0% vs. 79,2%).
- W zakresie OS nie została osiągnięta istotność statystyczna w 5-letnim horyzoncie czasowym, jednak zaobserwowano różnicę liczbową na korzyść ABE+HT (ABE + HT vs. HT: 7,4% vs. 8,3%).

W Kohorcie I przy medianie czasu obserwacji 54 miesiące:

- Wykazano 33% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej — wyniki OS IA3 wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie IDFS w porównaniu z HT [HR=0,670, 95%CI=(0,588; 0,764)].

- Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 5 lat (ABE + HT vs. HT: 83,2% vs. 75,3%).
- Wykazano 33,5% redukcję ryzyka przerzutów odległych — wyniki OS IA3 wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie DRFS w porównaniu z HT [HR=0,665, 95%CI=(0,577; 0,765)].
- Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 5 lat (ABE + HT vs. HT: : 85,6% vs. 78,5%).
- W zakresie OS nie została osiągnięta istotność statystyczna w 5-letnim horyzoncie czasowym, jednak zaobserwowano różnicę liczbową na korzyść ABE+HT (ABE + HT vs. HT: 7,7% vs. 8,7%).

Wyniki w zakresie IDFS, DRFS oraz OS dla kolejno przeprowadzanych analiz przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 36. Wyniki badania monarchE w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego.

Analiza	Data odcięcia	Mediana czasu obserwacji, miesiące	IDFS, odsetek zdarzeń, ABE + HT vs. HT
Populacja ITT			
IA2	16 marca 2020 r.	15,5	4,8% vs. 6,6%
PO	8 czerwca 2020 r.	19,1	5,8% vs. 8,2%
AFU1	1 kwietnia 2021 r.	27,1	8,3% vs. 11,8%
OS IA2	1 lipca 2022 r.	42	12,0% vs. 17,6%
OS IA3	3 lipca 2023 r.	54	14,5% vs. 20,7%
Kohorta 1			
AFU1	1 kwietnia 2021 r.	28	7,9% vs. 12,0%
OS IA2	1 lipca 2022 r.	42	12,4% vs. 18,5%
OS IA3	3 lipca 2023 r.	54	15,0% vs. 21,6%

AFU1 — analiza dodatkowa; HR — iloraz ryzyka; IA2 — druga analiza okresowa skuteczności; IDFS — przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; OS IA2 - druga analiza okresowa przeżycia całkowitego; OS IA3 - trzecia analiza okresowa przeżycia całkowitego; p — wartość p; PO — analiza pierwotna.

Tab. 37. Wyniki badania monarchE w zakresie DRFS.

Analiza	Data odcięcia	Mediana czasu obserwacji, miesiące	DRFS, odsetek zdarzeń, ABE + HT vs. HT
Populacja ITT			
IA2	16 marca 2020 r.	15,5	3,8% vs. 5,4%
PO	8 czerwca 2020 r.	19,1	4,7% vs. 6,8%
AFU1	1 kwietnia 2021 r.	27,1	6,8% vs. 9,8%

OS IA2	1 lipca 2022 r.	42	10,0% vs. 14,9%
OS IA3	3 lipca 2023 r.	54	12,3% vs. 17,7%
Kohorta 1			
AFU1	1 kwietnia 2021 r.	28	5,7% vs. 9,1%
OS IA2	1 lipca 2022 r.	42	10,5% vs. 15,7%
OS IA3	3 lipca 2023 r.	54	12,7% vs. 18,6%

AFU1 — analiza dodatkowa; DRFS — przeżycie wolne od nawrotu odległego; IA2 — druga analiza okresowa skuteczności; HR — iloraz ryzyka; OS IA2 - druga analiza okresowa przeżycia całkowitego; OS IA3 - trzecia analiza okresowa przeżycia całkowitego; p — wartość p; PO — analiza pierwotna.

Tab. 38 Wyniki badania monarchE w zakresie OS.

Analiza	Data odcięcia	Mediana czasu obserwacji, miesiące	OS, odsetek zdarzeń, ABE + HT vs. HT
Populacja ITT			
OS IA2	1 lipca 2022 r.	42	5,6% vs. 6,1%
OS IA3	3 lipca 2023 r.	54	7,4% vs. 8,3%
Kohorta 1			
OS IA2	1 lipca 2022 r.	42	5,8% vs. 6,5%
OS IA3	3 lipca 2023 r.	54	7,7% vs. 8,7%

HR — iloraz ryzyka; IDFS — przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; OS IA2 - druga analiza okresowa przeżycia całkowitego; OS IA3 - trzecia analiza okresowa przeżycia całkowitego; OS - przeżycie całkowite; p — wartość p.

Wyniki badania wskazywały na akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii ABE + HT. Odpowiadał on wynikom w zakresie tolerancji i bezpieczeństwa opisywanym we wcześniejszych badaniach dotyczących zaawansowanego raka piersi z udziałem ABE. Pacjenci stosujący ABE + HT częściej doświadczali zdarzeń niepożądanych niż przyjmujący HT. Wyniki analizy OS IA2 wykazały, iż najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów przyjmujących ABE + HT były biegunka (83,6%), neutropenia (45,9%) i zmęczenie (40,8%). Leczenie było jednak dobrze tolerowane, zaś zdarzenia charakteryzowały się umiarkowanym nasileniem — częstotliwość zdarzeń o nasileniu ≥3 dotyczy przeważnie mniej niż 10% badanych, i były łatwe do opanowania — poprzez stosowanie właściwych leków doraźnych i modyfikację dawkowania ABE [Johnston 2023].

Warto zauważyć, iż ABE w skojarzeniu z HT wykazywał korzystny wpływ na częstość występowania bólów stawów i uderzeń gorąca — występowały one istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów stosujących HT. Zdarzenia te są charakterystyczne dla stosowania HT, co obserwowano już we wcześniejszych badaniach dotyczących stosowania inhibitorów CDK 4 i 6 w skojarzeniu z HT [Johnston 2019].

Częstotliwość przerwania stosowania ABE była największa w pierwszym miesiącu, przy czym, w tym okresie 76 pacjentów (2,7%) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były biegunka (5,3%), zmęczenie (2,0%) i neutropenia (0,9%) [Rugo 2022].

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym wśród pacjentów stosujących ABE + HT była krótkotrwała biegunka, pojawiająca się na wczesnym etapie leczenia — mediana czasu do wystąpienia biegunki dla każdego stopnia nasilenia wynosiła 8 dni. Należy zauważyć, iż pacjenci doświadczali w głównej mierze zdarzeń o umiarkowanym nasileniu - zdarzeń głównie o 1. stopniu nasilenia. Występowanie biegunek o ≥3. stopniu nasilenia dotyczyło 7,8% pacjentów. Zdarzenia te były możliwe i łatwe do opanowania — leczenie ograniczało się do podawania pacjentom leków przeciwbiegunkowych oraz dostosowania dawki ABE [Rugo 2022].

Neutropenia była najczęściej zgłaszanym zdarzeniu niepożądanym o stopniu nasilenia ≥3 (19,6%). Co ważne, neutropenia stopnia ≥3 nie wiązała się z ciężkimi zakażeniami i była kontrolowana za pomocą modyfikacji dawki, głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy [Rugo 2022].

W zakresie PRO średnie sumaryczne wyniki dla HRQoL były liczbowo podobne pomiędzy ramionami we wszystkich ocenach w trakcie terapii i w okresie po zakończeniu leczenia. Średnie wyniki dla poszczególnych pozycji, w tym nasilenia skutków ubocznych i objawów zmęczenia, bólu stawów oraz uderzeń gorąca, były również podobne w obu ramionach, z wyjątkiem biegunki. Większość pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu ABE, zgłaszała, że biegunka przeszkadza im: "trochę" lub "nieco". Biegunka była częściej zgłaszana we wcześniejszych ocenach PRO (miesiące 3, 6), a częstość jej występowania w odpowiedziach pacjentów zmniejszała się z czasem, co prawdopodobnie wynikało ze skutecznego dostosowania dawki i stosowania jednocześnie leków w celu opanowania tego zdarzenia niepożądanego. Ocena PRO po zakończeniu stosowania ABE nie wykazała żadnych dodatkowych objawów niepożądanych krótko- lub długotrwałych. **Wyniki badań PRO przeprowadzonych w badaniu monarchE potwierdzają tolerancję ABE+HT we wczesnym raku piersi** [Rugo 2022, Tolaney 2024].

Poważne zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku przyczynowego, są nadal zgłaszane u wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli długoterminowy okres obserwacji. Zgodnie z wynikami analizy OS IA3, nie stwierdzono żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem. Poważne zdarzenia niepożądane występują częściej w grupie otrzymującej samą HT (7,3%) w porównaniu do grupy ABE + HT (6,5%) w dłuższym okresie obserwacji, głównie z powodu większej liczby infekcji i zaburzeń przewodu pokarmowego w grupie stosującej samą HT [Rastogi 2024].

W badaniu monarchE ABE prezentuje zgodny z dobrze ugruntowanym i wcześniej poznanym profil bezpieczeństwa dla tego leku. Połączenie ABE+HT ma możliwy do opanowania i akceptowalny profil bezpieczeństwa jako terapia adjuwantowa i wspiera pozytywny stosunek korzyści do ryzyka u chorych na wczesnego, HR+, HER2- raka piersi z zajęciem węzłów o wysokim ryzyku nawrotu.

Podsumowując, ABE w skojarzeniu z HT znacząco poprawia wyniki w zakresie redukcji ryzyka nawrotu i przerzutów odległych u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem wczesnego nawrotu. Dodatkowo oferuje dobrze tolerowany profil bezpieczeństwa przy jednoczesnym pozytywnym wpływie na niektóre działania niepożądane występujące przy wyłącznym stosowaniu standardowej HT.

13 Wnioski

Istotność stanu klinicznego

- Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (23% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2019 r.), jednocześnie stanowiąc drugą najczęściej występującą przyczynę zgonów na nowotwory złośliwe w populacji kobiet (15,1%), zaraz po nowotworze płuc [KRN ONLINE].
- Do najpoważniejszej konsekwencji zachorowania na raka piersi należy przedwczesny zgon, natomiast wśród pozostałych ciężkich następstw raka piersi eksperci wskazują:
    - niezdolność do samodzielnej egzystencji,
    - niezdolność do pracy,
    - przewlekłe cierpienie,
    - obniżenie jakości życia [Nerlynx 2020].
- Do czasu rejestracji abemacyklibu we wczesnym raku piersi, powszechnie stosowanym standardem praktyki klinicznej w przypadku raka HR+, HER2- było adjuwantowe stosowanie hormonoterapii [ESMO 2024, NCCN 2024, AGO 2023, Konsensus St. Gallen 2023].
- U niektórych pacjentów, pomimo zastosowanego adjuwantowo leczenia, **już w ciągu pierwszych 2 lat rozwija się pierwotna oporność na hormonoterapię** skutkując nawrotem choroby lokalnej, regionalnej lub w postaci przerzutów odległych- aż u 20-30% pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2- dochodzi do nawrotu choroby, często z przerzutami odległymi, czyniąc chorobę nieuleczalną i nieuchronnie prowadząc do ich zgonu — 12-14% kobiet z HR+ wczesnym rakiem piersi umiera w ciągu pierwszych 10 lat [Johnston 2020a, Richman 2019, Cardoso 2020]. Pacjenci z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi, którzy spełniali kryteria wysokiego ryzyka nawrotu w badaniu monarchE, mieli podobne ryzyko wystąpienia zgonu, co pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi [Nelson 2022]. Fakt ten wskazuje na bardzo niekorzystne rokowania tej grupy pacjentów.
- Wskazuje to na istnienie **niezaspokojonej potrzeby medycznej w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby**, dlatego też kluczowa jest optymalizacja strategii adjuwantowego leczenia w tej szczególnie narażonej grupie pacjentów, aby zapobiec wczesnemu nawrotowi choroby i rozwojowi przerzutów.

ABE w leczeniu raka piersi HR+, HER2-

- ABE jest doustnym lekiem przeciwnowotorowym, silnym i wybiórczym inhibitorem kinaz białkowych typu 4. oraz 6., zależnych od cyklin (inhibitor CDK 4 i 6). Hamując kinazy CDK 4 i 6, ABE zatrzymuje cykl komórkowy, uniemożliwiając podział komórki, co prowadzi do starzenia się komórki, apoptozy i **zahamowania rozrostu guza.**

Analiza skuteczności ABE we wczesnym raku HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu

- W populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu, ABE w skojarzeniu z HT znacząco poprawia wyniki w zakresie IDFS i DRFS (kohorta 1):
    - 33% redukcja ryzyka choroby inwazyjnej [HR=0,670, 95%CI=(0,588; 0,764)];

- 33,5% redukcja ryzyka przerzutów odległych [HR=0,665, 95%CI=(0,577; 0,765)].

- Abemacyklib w połączeniu z HT wykazał klinicznie znaczącą korzyść terapeutyczną w przypadku IDFS i DRFS w porównaniu z samą HT, również niezależnie od stanu menopauzalnego pacjentek.
- Chociaż wyniki dla OS nie osiągnęły w 5-letnim horyzoncie czasowym istotności statystycznej, mniejsza liczba zgonów oraz znacznie mniejsza liczba pacjentów żyjących z chorobą przerzutową w ramieniu ABE+HT sugerują, że potencjalna korzyść płynąca ze stosowania abemacyklibu w zakresie przeżycia całkowitego może ujawnić się w kolejnych, zaplanowanych analizach skuteczności.
- W opinii klinicystów, głównym celem terapeutycznym adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi jest **zapobieganie nawrotowi choroby i przerzutom odległym**, dlatego uzyskanie w badaniu monarchE poprawy w punktach końcowych odnoszących się do redukcji ich ryzyka jest **istotne klinicznie w kontekście tego problemu zdrowotnego.**
- Jak wskazuje konsensus ekspertów w sprawie punktów końcowych stosowanych w adjuwantowym leczeniu raka piersi, jeśli nawrót choroby przewiduje w dłuższym okresie zgon, DFS może służyć jako **wczesny predyktor poprawy przeżycia całkowitego** [Hudis 2007].
- ABE jest pierwszym i jedynym zarejestrowanym inhibitorem CDK 4 i 6 o wykazanym działaniu we wczesnym raku piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu, ustanawiając tym samym **nowy standard adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi HR+, HER2-.**
- Należy podkreślić, że polskie środowisko onkologiczne wskazuje, że refundacja abemacyklibu stanowi dużą szansę dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi i wysokim ryzykiem nawrotu. Stanowisko ekspertów potwierdza fakt, że **abemacyklib w leczeniu wczesnego raka piersi znalazł się na liście TOP TEN ONKO 2024, czyli zestawienia dziesięciu leków - zdaniem onkologów - najbardziej potrzebnych w leczeniu nowotworów litych, jeszcze nieobjętych refundacją w Polsce.**[20]

Analiza bezpieczeństwa ABE we wczesnym raku HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu

- Profil bezpieczeństwa abemacyklibu w HR+, HER2- wczesnym raku piersi był **spójny ze znanym dotychczas profilem bezpieczeństwa tego leku w zaawansowanym raku piersi**. Nie obserwowano nowych, niespotykanych dotychczas zdarzeń niepożądanych.
- Skojarzenie ABE + HT w analizowanym wskazaniu było dobrze tolerowane, a występujące działania niepożądane charakteryzowały się umiarkowanym nasileniem i były możliwe do opanowania - częstotliwość zdarzeń o nasileniu ≥3 dotyczyła przeważnie mniej niż 10% badanych.

[20] TOP TEN ONKO 2024, czyli 10 najbardziej potrzebnych nowych leków w onkologii - Puls Medycyny - pulsmedycyny.pl

14 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

14.1 Przegląd systematyczny dla interwencji

Tab. 39. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania: 27 listopada 2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	abemaciclib	1018
#2	"abemaciclib" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	429
#3	LY2835219	1031
#4	LY-2835219	1018
#5	LY2385219	1019
#6	abemaciclib mesylate	1018
#7	LY2835210	1018
#8	Verzenio	1018
#9	Verzenios	2
#10	(((((((abemaciclib) OR ("abemaciclib" [Supplementary Concept])) OR (LY2835219)) OR (LY-2835219)) OR (LY2385219)) OR (abemaciclib mesylate)) OR (LY2835210)) OR (Verzenio)	1032
#11	"Breast Neoplasms"[Mesh] Sort by: Most Recent	361091
#12	Breast Cancer	524781
#13	Breast Tumor	469392
#14	Breast Carcinoma	440728
#15	((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma)	542517
#16	early	2075443
#17	adjuvant	420873
#18	((adjuvant) OR (early))	2456862
#19	((((((((((abemaciclib) OR ("abemaciclib" [Supplementary Concept])) OR (LY2835219)) OR (LY-2835219)) OR (LY2385219)) OR (abemaciclib mesylate)) OR (LY2835210)) OR (Verzenio)) OR (Verzenios)) OR (Verzenios)) AND ((((Breast Carcinoma) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Cancer)) OR ("Breast Neoplasms"[Mesh]))) AND ((adjuvant) OR (early))	238

Tab. 40. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania: 27 listopada 2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	abemaciclib	2964

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#2	'abemaciclib'/exp	3802
#3	ly2835219	98
#4	'ly 2835219'	174
#5	ly2385219	2
#6	abemaciclib AND mesylate	6
#7	ly2835210	0
#8	verzenio	79
#9	verzenios	14
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3979
#11	'breast cancer'/exp	627201
#12	'breast cancer'	697592
#13	'breast tumor'	130141
#14	'breast carcinoma'	111560
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	800740
#16	early	2871844
#17	adjuvant	389579
#18	#16 OR #17	3205763
#19	#10 AND #15 AND #18	929

Tab. 41. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library — przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji — data ostatniego przeszukiwania: 27 listopada 2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	abemaciclib	411
#2	LY2835219	45
#3	LY-2835219	0
#4	LY2385219	0
#5	abemaciclib mesylate	0
#6	LY2835210	0
#7	Verzenio	3
#8	Verzenios	17
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	417
#10	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms]	23822
#11	Breast Cancer	49243
#12	Breast Tumor	12705
#13	Breast Carcinoma	5204
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	50698
#15	early	166730
#16	adjuvant	43994
#17	#15 OR #16	203102

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#18	#9 AND #14 AND #17	176

15 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

15.1 Opracowania wtórne — przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (patrz Tab. 42 i Tab. 43).

Tab. 42. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	Agostinetto 2021	Agostinetto E., Vian L., Caparica R., Bruzzone M. i in., CDK 4 i 6 inhibitors as adjuvant treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer: a systematic review and meta-analysis, ESMO Open, 6 (2): 2021.
2.	D'Onoforio 2023	D'Onofrio R., Sperduti I., Piacentini F., Barbolini M. i in., Thromboembolism and Adjuvant Endocrine Therapy (AET) in Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer (EBC): Did Treatment Evolution Change Incidence of the Adverse Event? A Meta-Analysis, Clinical Breast Cancer, 23 (8): e534-e541, 2023
3.	Fung 2023	Fung S.,Blair H. A., Abemaciclib: A Review in Early Breast Cancer with a High Risk of Recurrence, Targeted Oncology, 18 (2): 287-294, 2023
4.	Huang 2023	Huang T., He Y., Yu C., Mao F. i in., The effect and safety of CDK4/6 inhibitors combined endocrine therapy on HR+, HER2-breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials, Endokrynologia Polska, 74 (1): 89-105, 2023
5.	Mata 2022	Mata D. G. D. M. M., Amir Carmona C., Eisen A.,Trudeau M., Appraising Adjuvant Endocrine Therapy in Hormone Receptor Positive HER2-Negative Breast Cancer—A Literature Review, Current Oncology, 29 (7): 4956-4969, 2022
6.	Keskinkillic 2024	M. Keskinkilic, M. E. Arayici, Y. Basbinar, et al. The efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy versus endocrine therapy alone in the adjuvant treatment of patients with high-risk invasive HR+/HER2-early breast cancer: A comprehensive updated meta-analysis of randomized clinical trials, Breast 2024
7.	Moraes 2024	FCDA Moraes, G de Oliveira Almeida, V.FC Alves, et al. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone for HR-Positive, HER-2-Negative Early Breast Cancer: Meta-Analysis of Phase III Randomized Clinical Trials, Journal of Personaized Medicine 2024

Tab. 43. Zestawienie raportów HTA włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	CADTH 2022	Abemaciclib (Verzenio) CADTH Reimbursement Review 2022 https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0282-Verzenio.pdf
2	HAS 2023	AVIS SUR LES MÉDICAMENTS abémaciclib VERZENIOS 50, 100 et 150 mg, comprimés pelliculés Extension d'indication Haute Autorité de Santé 2023

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20208_VERZENIOS_PIC_REEV_AvisDef_CT20208.pdf
3	IQWIG 2022	Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022 https://www.iqwig.de/download/a22-51_abemaciclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf
4	NICE 2022	Abemaciclib in combination with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2- negative, node-positive early breast cancer [ID3857] National Institute for Health and Care Excellence 2022 https://www.nice.org.uk/guidance/ta810/evidence/committee-papers-pdf-11137628269
5	PBAC 2023	ABEMACICLIB, Tablet 50 mg, Tablet 100 mg, Tablet 150 mg Verzenio® Public Summary Document – March 2023 PBAC Meeting https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/abemaciclib-psd-03-2023.pdf
6	Zorginstituut Nederland 2023	Farmacotherapeutisch rapport abemaciclib (Verzenios®) bij de behandeling van hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)- negatieve, klierpositieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief Zorginstituut Nederland 2023 https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/12/14/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-abemaciclib-verzenios-voor-de-behandeling-van-borstkanker

15.2 Badania pierwotne — przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 44).

Tab. 44. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1.	Brak autora 2020	monarchE	Abemaciclib Reigns Over Breast Cancer in MonarchE, Cancer Discov, 10 (12): Of3, 2020.
2.	Brak autora 2021		Abemaciclib Improves Disease-Free Survival in High-Risk HR+/HER2- Early Breast Cancer, Oncologist, 26 Suppl 2 (Suppl 2): S5-s6, 2021.
3.	Ana 2023		Ana G. A., Silvia F. C., Alba S. O.,Emilio Jesus Ad- R., Abemaciclib as adjuvant treatment for high-risk early breast cancer, Farmacia hospitalaria, 2023

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
4.	CTRI/2017/10/010001		Ctri, Study of Abemaciclib in patients with Breast Cancer, https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010017, 2017.
5.	EUCTR-2016-004362-26-NL		Euctr N. L., A study to compare treatment after surgery of abemaciclib combined with standard endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with early stage breast cancer, https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004362-26-NL, 2017.
6.	Fasching 2021		Fasching P., Harbeck N., Johnston S., Martin M. i in., High Ki-67 as a biomarker for identifying patients with high-risk early breast cancer treated in monarchE, Oncology Research and Treatment, 44 (SUPPL 2): 244, 2021.
7.	Harbeck 2020		Harbeck N., Johnston S., Fasching P., Martin M. i in., High Ki-67 as a biomarker for identifyingpatients with high risk early breast cancer treated inmonarchE, Cancer research, 81 (4 SUPPL): 2021.
8.	Harbeck 2021a		Harbeck N., Rastogi P., Martin M., Tolaney S. M. i in., Adjuvant Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer: Updated Efficacy and Ki-67 Analysis From the monarchE Study, Ann Oncol, 2021.
9.	Harbeck 2021b		Harbeck N., Rastogi P., Shahir A., Johnston S. i in., Letter to the Editor for 'Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study', Ann Oncol, 2021.
10.	Jiang 2020		Jiang Z., Nakayama T., Nakamura S., Lee S. C. i in., LBA 1 Baseline characteristics of patients from Asia enrolled in monarchE, evaluating abemaciclib in high risk early breast cancer, Annals of oncology, 31 S1241-, 2020.
11.	Johnston 2020a		Johnston S. R. D., Harbeck N., Hegg R., Toi M. i in., Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE), J Clin Oncol, 38 (34): 3987-3998, 2020.
12.	Johnston 2020b		Johnston S. R. D., Harbeck N., Hegg R., Toi M. i in., Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of high-risk early breast cancer, Asia-Pacific journal of clinical oncology, 16 (SUPPL 8): 112-113, 2020.
13.	Johnston 2020c		Johnston S., Harbeck N., Hegg R., Toi M. i in., 2MO Abemaciclib in high risk early breast cancer, Annals of oncology, 31 S1242-S1243, 2020.
14.	Johnston 2020d		Johnston S. R. D., Harbeck N., Hegg R., Toi M. i in., Abemaciclib in high risk early breast cancer, Annals of oncology, 31 S1143-S1144, 2020.
15.	Johnston 2023		Johnston S. R. D., Toi M., O'Shaughnessy J., Rastogi P. i in., Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial, The lancet. Oncology, 24 (1): 77-90, 2023
16.	Killock 2022		Killock D., Abemaciclib crowned in monarchE, Nature Reviews Clinical Oncology, 19 (1): 5, 2022.
17.	Martin 2021		Martin M., Hegg R., Kim S. B., Schenker M. i in., Abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy in patients with high risk early breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy (NAC), Journal of clinical oncology, 39 (15 SUPPL): 2021.
18.	Martin 2022		Martin M., Hegg R., Kim S. B., Schenker M. i in., Treatment With Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy in Patients With High-risk Early Breast Cancer Who Received Neoadjuvant Chemotherapy: a Prespecified Analysis of the monarchE Randomized Clinical Trial, JAMA oncology, 8 (8): 1190-1194, 2022
19.	NCT03155997		Nct, Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer, https://clinicaltrials.gov/show/NCT03155997, 2017.
20.	O'Shaughnessy 2021		O'Shaughnessy J. A., Johnston S., Harbeck N., Toi M. i in., Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk early breast cancer, Cancer research, 81 (4 SUPPL): 2021.
21.	O'Shaughnessy 2021		O'Shaughnessy J., Johnston S., Harbeck N., Toi M. i in., Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: Abemaciclib plus adjuvant endocrine therapy for high-risk early breast cancer, Tumori, 107 (2 SUPPL): 11-12, 2021.
22.	Paluch-Shimon 2021		Paluch-Shimon S., Lueck H., Beith J., Tokunaga E. i in., Adjuvant endocrine therapy combined with abemaciclib in monarchE patients with high-risk early breast cancer: disease characteristics and endocrine therapy choice by menopausal status, Annals of oncology, 32 S427-S428, 2021.
23.	Paluch-Shimon 2021		Paluch-Shimon S., Lueck H., Beith J., Tokunaga E. i in., Adjuvant endocrine therapy combined with abemaciclib in monarchE patients with high-risk early breast cancer: Disease characteristics and endocrine therapy choice by menopausal status, Annals of Oncology, 32 S427-S428, 2021.
24.	Paluch-Shimon 2023		Paluch-Shimon S., Neven P., Huober J., Cicin I. i in., Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2−, node-positive, high-risk early breast cancer, Therapeutic advances in medical oncology, 15 2023
25.	Rastogi 2018		Rastogi P., Toi M., Harbeck N., Bourayou N. i in., MonarchE: a randomized, open-label, phase 3 study of abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy alone

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			in patients with high risk, node positive, early stage, HR+, HER2-breast cancer, Cancer research, 78 (4): 2018.
26.	Rastogi 2020		Rastogi P., Toi M., Martin M., O'Shaughnessy J. i in., Monarche: a phase 3 study of standard adjuvant endocrine therapy with or without abemaciclib in patients with high risk, node positive, hormonereceptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) earlystage breast cancer, Tumori, 106 (2 SUPPL): 109-, 2020.
27.	Rastogi 2024		Rastogi P., O'Shaughnessy J., Martin M., Boyle F. i in., Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes, Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, JCO2301994, 2024
28.	Royce 2022		Royce M., Osgood C., Mulkey F., Bloomquist E. i in., FDA Approval Summary: Abemaciclib With Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer, J Clin Oncol, Jco2102742, 2022.
29.	Rugo 2022		Rugo H. S., O'Shaughnessy J., Boyle F., Toi M. i in., Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for High Risk Early Breast Cancer: Safety and Patient-Reported Outcomes From the monarchE Study, Ann Oncol, 2022.
30.	Toi 2021		Toi M., Harbeck N., Puig J. M., Cruz J. i in., 44O Characterization of venous thromboembolic events (VTE), elevated aminotransferases (EAT) and interstitial lung disease (ILD) in monarchE, Annals of oncology, 32 S39-S40, 2021.
31.	Toi 2021		Toi M., Harbeck N., Puig J. M., Cruz J. i in., Characterization of venous thromboembolic events (VTE), elevated aminotransferases (EAT) and interstitial lung disease (ILD) in monarchE, Tumori, 107 (2 SUPPL): 7-8, 2021.
32.	Toi 2023		Toi M., Boyle F., Im Y. H., Reinisch M. i in., Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy: Efficacy Results in monarchE Cohort 1, The oncologist, 28 (1): e77-e81, 2023
33.	Tolaney 2021		Tolaney S., Blancas I., Im Y., Rastogi P. i in., Patients' quality of life and side effect perceptions in monarchE, a study of abemaciclib plus endocrine therapy in adjuvant treatment of HR+, HER2-, nodepositive, high-risk, early breast cancer, Tumori, 107 (2 SUPPL): 6-7, 2021.
34.	Tolaney 2024		Tolaney S. M., Guarneri V., Seo J. H., Cruz J. i in., Long-term patient-reported outcomes from monarchE: Abemaciclib plus endocrine therapy as adjuvant therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer, Eur J Cancer, 199 113555, 2024
35.	Yap 2021		Yap Y. S., Kim S. B., Chiu J. W. Y., Lim E. i in., 48P Abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy in

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			patients from Asia with high risk early breast cancer: monarchE, Annals of oncology, 32 S41-S42, 2021.
36.	Zhimin 2021		Zhimin S., Zhang Q., Song C. G., Ouyang Q. i in., Efficacy and safety analysis of Chinese patients in monarchE: abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk HR+, HER2-early breast cancer, Journal of clinical oncology, 39 (15 SUPPL): 2021.

16 Aneks 3. Prace wykluczone

16.1 Opracowania wtórne — przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 45).

Tab. 45. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Abdel-Razeq H.,Sharaf B., Expanding the Clinical Use of CDK4/6 Inhibitors in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer from Metastatic Setting to Adjuvant Setting, Drug Design, Development and Therapy, 16 727-735, 2022	niewłaściwy typ publikacji
2.	Adams S., Gatti-Mays M. E., Kalinsky K., Korde L. A. i in., Current Landscape of Immunotherapy in Breast Cancer: A Review, JAMA Oncology, 5 (8): 1205-1214, 2019.	niewłaściwa interwencja
3.	Agostinetto E., Caparica R.,De Azambuja E., CDK 4 i 6 inhibition in HR-positive early breast cancer: Are we putting all eggs in one basket?, ESMO Open, 5 (6): 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
4.	Agostinetto E., Jacobs F., Debien V., De Caluwé A. i in., Post-Neoadjuvant Treatment Strategies for Patients with Early Breast Cancer, Cancers, 14 (21): 2022	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
5.	Akhade A., Van Wambeke S.,Gyawali B., CDK 4/6 inhibitors for adjuvant therapy in early breast cancer-Do we have a clear winner?, ecancermedicalscience, 16 2022	niewłaściwy typ publikacji
6.	Andrahennadi S., Sami A., Manna M., Pauls M. i in., Current Landscape of Targeted Therapy in Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer, Curr Oncol, 28 (3): 1803-1822, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
7.	Andrikopoulou A., Fiste O., Liontos M., Dimopoulos M. A. i in., Aromatase and CDK 4 i 6 inhibitor-induced musculoskeletal symptoms: A systematic review, Cancers, 13 (3): 1-16, 2021.	brak wyników dla analizowanej populacji
8.	Arora S.,Gogia A., Recent updates in systemic therapy of breast cancer: A brief narrative review, Cancer Research, Statistics, and Treatment, 4 (1): 99-109, 2021	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
9.	Battisti N. M. L.,Biganzoli L., Systemic therapy for early breast cancer in older adults: current status and prospects, Curr Opin Oncol, 33 (6): 574-583, 2021.	niewłaściwy typ publikacji
10.	Branka P. M., News in luminal breast cancer treatment, Libri oncologici, 50 (SUPPL 1): 34-36, 2022	abstrakt konferencyjny
11.	Chaurasia M., Singh R., Sur S.,Flora S. J. S., A review of FDA approved drugs and their formulations for the treatment of breast cancer, Frontiers in Pharmacology, 14 2023	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
12.	Cucciniello L., Gerratana L., Del Mastro L.,Puglisi F., Tailoring adjuvant endocrine therapy in early breast cancer:	niewłaściwy typ publikacji

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	When, how, and how long?, Cancer Treatment Reviews, 110 2022	
13.	Cunningham N. C.,Turner N. C., Understanding divergent trial results of adjuvant CDK 4 i 6 inhibitors for early stage breast cancer, Cancer Cell, 39 (3): 307-309, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
14.	de Groot A. F., Kuijpers C. J.,Kroep J. R., CDK 4 i 6 inhibition in early and metastatic breast cancer: A review, Cancer Treat Rev, 60 130-138, 2017.	brak wyników dla analizowanej populacji
15.	De La Fuente Joana I., Blanca G. I., Nuno C., Beatrice i in., UPDATE in ENDOCRINE and TARGETED THERAPY in ESTROGEN-RECEPTOR POSITIVE, HER2 NEGATIVE BREAST CANCERS, Anticancer Research, 43 (7): 3380, 2023	abstrakt konferencyjny
16.	Di Lauro V., Barchiesi G., Martorana F., Zucchini G. i in., Health-related quality of life in breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors: a systematic review, ESMO open, 7 (6): 2022	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
17.	Dhakal A., Falkson C.,O'Regan R. M., Adjuvant cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in hormone receptor-positive breast cancer: One Monarch to rule them all?, Cancer, 127 (18): 3302-3309, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
18.	Dukelow T., Kishan D., Khasraw M.,Murphy C. G., CDK 4 i 6 inhibitors in breast cancer, Anticancer Drugs, 26 (8): 797-806, 2015.	brak wyników dla analizowanej populacji
19.	Ergun Y., Dogan M., Ucar G., Karacin P. i in., Efficacy of adjuvant CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 24 (17): 1901-1909, 2023	brak dostępu do pełnego tekstu
20.	Franzoi M. A., Romano E.,Piccart M., Immunotherapy for early breast cancer: too soon, too superficial, or just right?, Annals of oncology, 32 (3): 323-336, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
21.	Ganfornina Andrades A., Salguero Olid A., Alegre Del-Rey E. J.,Fenix Caballero S., Comparative efficacy of abemaciclib and palbociclib as adjuvant treatment in patients with early breast, European journal of hospital pharmacy, 30 A162-A163, 2023	abstrakt konferencyjny
22.	Gil-Gil M., Alba E., Gavilá J., de la Haba-Rodríguez J. i in., The role of CDK 4 i 6 inhibitors in early breast cancer, Breast, 58 160-169, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
23.	Hara F., Breast cancer (Perioperative medical treatment), Annals of oncology, 33 S457, 2022	abstrakt konferencyjny
24.	Harbeck N., Risk-adapted adjuvant therapy of luminal early breast cancer in 2020, Curr Opin Obstet Gynecol, 33 (1): 53-58, 2021.	niewłaściwy typ publikacji
25.	Harbeck N., Burstein H. J., Hurvitz S. A., Johnston S. i in., A look at current and potential treatment approaches for hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer, Cancer, 128 (S11): 2209-2223, 2022	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
26.	Jahan N., Wongsaengsak S., Rehman S., Adhikari N. i in., Relative risk of hepatotoxicity associated with cyclin-dependent kinase inhibitors (CDK 4 i 6i): A systematic review	abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	and metaanalysis of phase 3 randomized controlled trials, Journal of clinical oncology, 39 (15 SUPPL): 2021.	
27.	Jahan N., Wongsaengsak S., Rehman S., Vinan-Vega M. i in., Relative risk of pneumonitis or interstitial lung disease (ILD) associated with the use of cyclindependent kinase inhibitors (CDK 4 i 6i): A systematic review and meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials, Journal of clinical oncology, 39 (15 SUPPL): 2021.	abstrakt konferencyjny
28.	Johnston S. R. D., Adjuvant Systemic Therapy for Postmenopausal, Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer, Hematology/Oncology Clinics of North America, 37 (1): 89-102, 2023.	brak dostępu do pełnego tekstu
29.	Kirwan C. C.,Blower E. L., Contemporary breast cancer treatment-associated thrombosis, Thrombosis Research, 213 S8-S15, 2022	niewłaściwy typ publikacji
30.	Koretić M. B., Šarić N., Podolski P., Soče M. i in., Challenges in treatment of HER2 positive and HER2 low breast cancer, Libri oncologici, 51 40-41, 2023	abstrakt konferencyjny
31.	Kwapisz D., Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib, Breast Cancer Res Treat, 166 (1): 41-54, 2017.	brak wyników dla analizowanej populacji
32.	Kwapisz D., Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in hormone receptor-positive early breast cancer: preliminary results and ongoing studies, Breast Cancer, 25 (5): 506-516, 2018.	brak wyników dla analizowanej populacji
33.	Loibl S.,Furlanetto J., Integrating CDK 4 i 6 inhibitors in the treatment of patients with early breast cancer, Breast, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
34.	Loibl S., Poortmans P., Morrow M., Denkert C. i in., Breast cancer, The Lancet, 397 (10286): 1750-1769, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
35.	Loibl S.,Seiler S., Integrating CDK 4-6 in the treatment of patients with early breast cancer, Breast, 56 S6-S7, 2021.	abstrakt konferencyjny
36.	Loibl S.,Furlanetto J., Integrating CDK4/6 inhibitors in the treatment of patients with early breast cancer, Breast, 62 S70-S79, 2022	niewłaściwy typ publikacji
37.	Lopez-Tarruella S., Echavarria I., Jerez Y., Herrero B. i in., How we treat HR-positive, HER2-negative early breast cancer, Future oncology (London, England), 18 (8): 1003-1022, 2022	niewłaściwy typ publikacji
38.	Lüftner D.,Hegewisch-Becker S., News on systemic therapy of primary breast cancer: ESMO 2020—SABCS 2020—St. Gallen 2021—ASCO 2021, Onkologe, 2021.	abstrakt konferencyjny
39.	Matuschek C., Jazmati D., Bölke E., Tamaskovics B. i in., Post-Neoadjuvant Treatment Strategies in Breast Cancer, Cancers, 14 (5): 2022	niewłaściwy typ publikacji
40.	Mayer I. A., CDK4/6 for ER+, Cancer research, 82 (4 SUPPL): 2022	abstrakt konferencyjny
41.	Moscetti L., Omarini C., Sperduti I., Canino F. i in., Thromboembolism (TE) and adjuvant endocrine therapy (AET) in hormone receptor positive (HR+) early breast cancer (EBC): Did the evolution of treatment change the	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	incidence of the adverse event? A metanalysis, Journal of clinical oncology, 39 (15 SUPPL): 2021.	
42.	Murphy C. G.,Dickler M. N., The Role of CDK 4 i 6 Inhibition in Breast Cancer, Oncologist, 20 (5): 483-490, 2015.	brak wyników dla analizowanej populacji
43.	Nabieva N.,Fasching P. A., Endocrine treatment for breast cancer patients revisited—history, standard of care, and possibilities of improvement, Cancers, 13 (22): 2021	niewłaściwy typ publikacji
44.	Nabieva N.,Fasching P. A., CDK4/6 Inhibitors-Overcoming Endocrine Resistance Is the Standard in Patients with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer, Cancers (Basel), 15 (6): 2023	niewłaściwy typ publikacji
45.	Najjar S.,Allison K. H., Updates on breast biomarkers, Virchows Arch, 2022.	brak dostępu do pełnego tekstu
46.	Nardin S., Ruelle T., Giannubilo I.,Del Mastro L., Adjuvant treatment in hormone receptor-positive early breast cancer: New approaches of endocrine therapy, Tumori, 2023	brak dostępu do pełnego tekstu
47.	Nigdelis M. P., Karamouzis M. V., Kontos M., Alexandrou A. i in., Updates on the treatment of invasive breast cancer: Quo Vadimus?, Maturitas, 145 64-72, 2021.	brak wyników dla analizowanej populacji
48.	Orozco Leal G., Armstrong N., Kernohan A., Ahmadu C. i in., Abemaciclib in Combination with Endocrine Therapy for Adjuvant Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Node-Positive Early Breast Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal, PharmacoEconomics, 41 (7): 741-750, 2023	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
49.	Panagiotou E., Gomatou G., Trontzas I. P., Syrigos N. i in., Cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors in solid tumors: a review of clinical trials, Clinical and Translational Oncology, 24 (2): 161-192, 2022.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
50.	Perrone M., Giuliani F., Sanna V., Bruno S. i in., Advances in pharmacotherapies that target the cell cycle for treatment of breast cancer: where are we at today?, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 24 (8): 887-900, 2023.	brak dostępu do pełnego tekstu
51.	Plavetic N. D., Novel treatment strategies in breast cancer, Libri oncologici, 45 13, 2018.	abstrakt konferencyjny
52.	Preusser M., De Mattos-Arruda L., Thill M., Criscitiello C. i in., CDK 4 i 6 inhibitors in the treatment of patients with breast cancer: summary of a multidisciplinary round-table discussion, ESMO Open, 3 (5): e000368, 2018.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
53.	Preusser M., De Mattos-Arruda L.,Thill M., Correction: CDK 4 i 6 inhibitors in the treatment of patients with breast cancer: summary of a multidisciplinary roundtable discussion (ESMO Open (2018) 3 (e000368) DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000368), ESMO Open, 4 (2): 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
54.	Raheem F., Ofori H., Simpson L.,Shah V., Abemaciclib: The First FDA-Approved CDK 4 i 6 Inhibitor for the Adjuvant Treatment of HR+ HER2- Early Breast Cancer, Ann Pharmacother, 10600280211073322, 2022.	brak dostępu do pełnego tekstu
55.	Rugo H. S., Vitko A.,Thoele K., An overview of adverse event (AE) management for patients (pts) receiving abemaciclib, Journal of clinical oncology, 40 (28): 239, 2022	abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
56.	Saleh L., Wilson C.,Holen I., CDK 4 i 6 inhibitors in breast cancer-from in vitro models to clinical trials, Acta Oncologica, 59 (2): 219-232, 2020.	brak wyników dla analizowanej populacji
57.	Sammons S., Moore H., Cushman J.,Hamilton E., Efficacy, safety and toxicity management of adjuvant abemaciclib in early stage HR+/HER2- high-risk breast cancer, Expert Review of Anticancer Therapy, 22 (8): 805-814, 2022	brak dostępu do pełnego tekstu
58.	Skafida E., Andrikopoulou A., Terpos E., Markellos C. i in., Impact of CDK4/6 Inhibitors on Aromatase Inhibitor-Associated Musculoskeletal Syndrome (AIMSS) in the Adjuvant Setting, Breast Journal, 2023 2023	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
59.	Spring L. M., Wander S. A., Andre F., Moy B. i in., Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future, Lancet, 395 (10226): 817-827, 2020.	brak wyników dla analizowanej populacji
60.	Spring L., Matikas A., Bardia A.,Foukakis T., Adjuvant abemaciclib for high-risk breast cancer: the story continues, Ann Oncol, 32 (12): 1457-1459, 2021.	brak dostępu do publikacji
61.	Takatsuka D., Sawaki M., Hattori M., Yoshimura A. i in., Arthralgia induced by endocrine therapy with or without cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: A systematic review and meta-analysis, Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology, 19 (5): e175-e182, 2023	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
62.	Thein K. Z., Win Htut T., Myat Y. M., Han M. M. i in., 1625P Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (CDKI)-associated venous thromboembolism in patients with hormone receptor (HR)-positive breast cancer, Annals of oncology, 33 S1284, 2022	abstrakt konferencyjny
63.	Thomssen C., Fehm T. N., Stickeler E., Fasching P. A. i in., Update Breast Cancer 2021 Part 4 - Prevention and Early Stages, Geburtshilfe Frauenheilkd, 82 (2): 206-214, 2022.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
64.	van Hellemond I. E. G., Geurts S. M. E.,Tjan-Heijnen V. C. G., Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer, Current Treatment Options in Oncology, 19 (5): 2018.	brak wyników dla analizowanej populacji
65.	Vashist S., Kamal, Rathi P., Anish i in., Recent advancements in the treatment of breast cancer, Onkologia i Radioterapia, 16 (12): 1-13, 2022	niewłaściwy typ publikacji
66.	Watson N. W., Shatzel J. J.,Al-Samkari H., Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor-associated thromboembolism: a critical evaluation of the current evidence, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 21 (4): 758-770, 2023	brak dostępu do pełnego tekstu
67.	Wekking D., Leoni V. P., Lambertini M., Dessì M. i in., CDK4/6 inhibition in hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: Biological and clinical aspects, Cytokine and Growth Factor Reviews, 2023	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
68.	Wekking D., Lambertini M., Dessì M., Denaro N. i in., CDK4/6 inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer: Focus on toxicity and safety, Semin Oncol, 2024	niewłaściwy typ publikacji

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
69.	Wolff A. C., CDK 4 i 6 Inhibition in Early-Stage Breast Cancer: The New Standard?, J Clin Oncol, 38 (34): 3977-3979, 2020.	niewłaściwy typ publikacji

16.2 Badania pierwotne — przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji (por. Tab. 46).

Tab. 46. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Abemaciclib (VERZENIOS®) + endocrine therapy as adjuvant treatment in certain early-stage breast cancers, Prescrire International, 33 (255): 12, 2024	niewłaściwy typ publikacji
2.	Bertucci F., Finetti P., Mamessier E.,De Nonneville A., The MonarchE trial: improving the clinical outcome in HR+/HER2− early breast cancer: recent results and next steps, Cancer Communications, 43 (8): 938-942, 2023	niewłaściwy typ publikacji
3.	Curigliano G., CDK 4 i 6 inhibitors for HR+HER2− early stage breast cancer — when to escalate treatment?, Nature Reviews Clinical Oncology, 18 (2): 67-68, 2021.	niewłaściwy typ publikacji
4.	Dannehl D., Volmer L. L., Weiss M., Matovina S. i in., Feasibility of Adjuvant Treatment with Abemaciclib-Real-World Data from a Large German Breast Center, J Pers Med, 12 (3): 2022.	brak wyników badania
5.	Euctr D. E., Adjuvant Therapy comparing standard endocrine therapy combined with abemaciclib versus standard adjuvant therapy in (clinical or genomic) high risk, hormone receptor positive and HER2 receptor negative, early breast cancer, https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001488-60-DE, 2020.	brak wyników badania
6.	Euctr G. B., POETIC-A: preOperative Endocrine Therapy for Individualised Care with Abemaciclib, https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003897-24-GB, 2020.	brak wyników badania
7.	Fleming G. F., Pagani O., Regan M. M., Walley B. A. i in., Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study, Ann Oncol, 2022.	niewłaściwy typ publikacji
8.	Gluz O., Degenhardt T., Marschner N., Christgen M. i in., Adaptlate -a randomized, controlled,open-label, phase-iii trial on adjuvant dynamic marker -adjusted personalized therapy comparing abemaciclibcombined with standard adjuvant endocrine therapyversus standard adjuvant endocrine therapy in (clinical orgenomic) high risk, hr+/her2- early breast cancer, Cancer research, 81 (4 SUPPL): 2021.	brak wyników badania

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
9.	Gluz O., Scheffen I., Degenhardt T., Marschner N. W. i in., ADAPTlate: a randomized, controlled, open-label, phase III trial on adjuvant dynamic marker -Adjusted personalized therapy comparing abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy in (clinical or genomic) high-risk, HR+/HER2- early breast cancer, Journal of clinical oncology, 39 (15 SUPPL): 2021.	brak wyników badania
10.	Hamilton E. P., Kim J. H., Eigeliene N., Mavroudis D. i in., Efficacy and safety results by age in monarchE: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC), Journal of clinical oncology, 41 (16): 501, 2023	abstrakt konferencyjny
11.	Harbeck N., Rastogi P., O'Shaughnessy J., Boyle F. i in., LBA17 Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, high-risk early breast cancer: results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes, Annals of oncology, 34 S1256, 2023	abstrakt konferencyjny
12.	Harbeck N., Guarneri V., Seo J. H., Jurado J. C. i in., 93MO Long-term patient-reported outcomes from monarchE: Abemaciclib plus endocrine therapy for adjuvant HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (EBC), ESMO open, 8 (1): 2023	abstrakt konferencyjny
13.	Johnston S., Toi M., O'Shaughnessy J., Rastogi P. i in., Abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer: results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 4-year efficacy outcomes, Cancer research, 83 (5): 2023	abstrakt konferencyjny
14.	jRCT Jprn, A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer, https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210026, 2021.	niewłaściwa populacja
15.	Lenza I. C., Valenti E. L., Alonso M. G., Ambite R. Á i in., Initial results from the Canarian registry of luminal breast cancer patients treated with first-line CDK 4/6 inhibitors, Annals of oncology, 34 S377-S378, 2023	abstrakt konferencyjny
16.	Martín M., Carrasco E., Rodríguez-Lescure Á, Andrés R. i in., Long-term outcomes of high-risk HR-positive and HER2-negative early breast cancer patients from GEICAM adjuvant studies and El Álamo IV registry, Breast cancer research and treatment, 201 (2): 151-159, 2023	niewłaściwa interwencja
17.	Matikas A.,Lambertini M., ESMO20 YO for YO: highlights on adjuvant CDK 4 i 6 inhibitors in early hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer, ESMO Open, 6 (1): 2021.	niewłaściwy typ publikacji
18.	Nct, Adj. Dyn. Marker-adjusted Personalized Therapy Comparing Abemaciclib + SOC ET vs. SOC ET in Clinical or Genomic High Risk, HR+/HER2- EBC, https://clinicaltrials.gov/show/NCT04565054, 2020.	brak wyników badania

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
19.	Nct, PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care With Abemaciclib, https://clinicaltrials.gov/show/NCT04584853, 2020.	brak wyników badania
20.	Nct, A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer, https://clinicaltrials.gov/show/NCT04752332, 2021.	niewłaściwa populacja
21.	Nozawa K., Sawaki M.,Iwata H., Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk, early breast cancer, The Lancet Oncology, 24 (3): e103, 2023	niewłaściwy typ publikacji
22.	Paluch-Shimon S., Neven P., Cicin I., Jiang Z. i in., Efficacy and safety by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in HR+, HER2- early breast cancer, Swiss medical weekly, 152 (265): 48S, 2022	abstrakt konferencyjny
23.	Paluch-Shimon S., Neven P., Huober J., Cicin I. i in., 63P Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2- high-risk early breast cancer, Annals of oncology, 33 S151, 2022	abstrakt konferencyjny
24.	Park-Simon T. W., Martin M., Hegg R., Kim S. B. i in., Abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy in patients with high risk early breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy (NAC), Oncology research and treatment, 45 27-28, 2022	abstrakt konferencyjny
25.	Printz C., Drug shows significant early promise in early, high-risk, HR-positive, HER2-negative breast cancer: Interim data indicate that adding abemaciclib to hormonal therapy reduces recurrence risk, Cancer, 127 (2): 169-170, 2021.	niewłaściwy typ publikacji
26.	Sanli A. N.,Altundag K., Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: Is it too early to reach conclusion?, Journal of B.U.ON., 26 (6): 2694, 2021.	brak dostępu do pełnego tekstu
27.	Shao Z., Zhang Q., Liao N., Wang Y. i in., Results in Chinese patients from pre-planned overall survival interim analysis in monarchE: abemaciclib plus adjuvant endocrine therapy for high risk HR+, HER2- early breast cancer, ESMO open, 8 (1): 2023	abstrakt konferencyjny
28.	Toi M., Boyle F., Im Y. H., Reinisch M. i in., 59MO Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET): efficacy results in monarchE cohort 1, Annals of oncology, 33 S149, 2022	abstrakt konferencyjny
29.	Tolaney S., Blancas I., Im Y., Rastogi P. i in., Patients' quality of life and side effect perceptions in monarchE, a study of abemaciclib plus endocrine therapy in adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer, Breast (Edinburgh, Scotland), 56 S20-S21, 2021	abstrakt konferencyjny
30.	Tolaney S. M., Johnston S. R. D., Wei R., Andre V. A. M. i in., Adjuvant abemaciclib for high-risk early breast cancer (EBC): Factors increasing the rate of treatment	abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	discontinuations in monarchE, Journal of clinical oncology, 40 (16): 2022.	
31.	Yan M. M., Wu S. S., Qi Y. P., Li Z. R. i in., Association between cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and venous thromboembolism: analysis of F.A.E.R.S. data, Expert Opin Drug Saf, 21 (2): 277-283, 2022.	brak dostępu do pełnego tekstu
32.	Zhang Q., Shen K., Song C., Ouyang Q. i in., 3MO Patient-reported outcomes (PROs) of Chinese patients (pts) in monarchE: abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (EBC), Annals of oncology, 33 S1432, 2022	abstrakt konferencyjny

17 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 47 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 47. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

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

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

18 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

W komunikacie na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [UPRL] nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Verzenios.

EMA / EudraVigilance

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

Zgodnie z danymi do 21 stycznia 2024 roku odnotowano ogółem 3 175 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Verzenios. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 18 do 64 lat. Najczęściej występującymi zdarzeniami były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego oraz zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania.

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Verzenios [MedWatch].

DrugLib

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Verzenios [DrugLib].

WHO / Uppsala Monitoring Centre

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

19 Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

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

Ukrycie kodu randomizacji

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

Zaślepienie badaczy i pacjentów

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

Zaślepienie oceny efektów

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

Niekompletne dane zaadresowane

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

Selektywne raportowanie

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

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

Ogólna jakość

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

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

20 Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

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

Interpretacja wyniku:

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

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

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

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka — brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych ba-dań.
- Umiarkowana — więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie[21]; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może do-starczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska — jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska — więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

[21] Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" pytania i kryteria powinny zawierać:

- populacje,
- interwencje,
- komparator,
- efekty zdrowotne,
- ramy czasowe — opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).

2. **Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

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

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

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

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

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

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

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

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

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również:

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

5. **Czy selekcja badań została powtórzona?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych:

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

6. **Czy ekstrakcja danych została powtórzona?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

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

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

8. **Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

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

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

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni także:

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

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

Badania kliniczne z randomizacją.

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

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

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

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

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

Nierandomizowane badania.

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

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

- czynników zakłócających oraz
- błędu selekcji.

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

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

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

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

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

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak":

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

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak":

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak":

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak":

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak" autorzy:

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

21 Aneks 8. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania

Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania (por. Tab. 48) ocenionych w skali AMSTAR 2. Kolorem zaznaczono domeny krytyczne opisane przez autorów skali (por. rozdział 15).

Tab. 48. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.

Pytanie	Odpowiedź						
	Agostinetto 2021	D'Onofrio 2023	Fung 2023	Huang 2023	Mata 2022	Keskinkilic 2024	Moraes 2024
Pytanie 1	tak	tak	nie	tak	nie	Nie	Nie
Pytanie 2	częściowo tak	nie	nie	częściowo tak	nie	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 3	nie	nie	nie	tak	nie	Nie	Nie
Pytanie 4	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 5	tak	tak	nie	tak	nie	Tak	Nie
Pytanie 6	tak	nie	nie	tak	nie	tak	nie
Pytanie 7	nie	nie	nie	nie	nie	Nie	Nie
Pytanie 8	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	nie	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 9a	tak	nie	nie	tak	nie	Tak	Nie
Pytanie 9b	zawiera tylko randomizowane badania	zawiera tylko randomizowane badania	nie	zawiera tylko badania randomizowane	nie	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 10	tak	nie	nie	nie	nie	Nie	Nie
Pytanie 11a	tak	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	tak

Pytanie	Odpowiedź						
	Agostinetto 2021	**D'Onofrio 2023**	**Fung 2023**	**Huang 2023**	**Mata 2022**	**Keskinkilic 2024**	**Moraes 2024**
Pytanie 11b	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 12	tak	nie	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	Nie	Nie
Pytanie 13	tak	nie	nie	tak	nie	Nie	Nie
Pytanie 14	tak	tak	nie	tak	nie	Tak	Tak
Pytanie 15	nie	nie	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	Nie	Nie
Pytanie 16	tak	tak	tak	tak	tak	Tak	Tak
Podsumowanie wyników	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**

Możliwe odpowiedzi: „Tak", „Częściowo tak"; „Nie";
Interpretacja wyniku: wysoka — brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana — więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska — jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska — więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.
RCT — kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

22 Aneks 9. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

22.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu monarchE (por. Tab. 49).

Tab. 49. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu monarchE.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
monarchE	**Kryteria włączenia:** Kobiety (niezależnie od statusu menopauzalnego) lub mężczyźni w wieku ≥18 lat; Zdiagnozowany resekowany inwazyjny rak piersi HR+, HER2-, bez przerzutów odległych: • Status HR+ rozumiany jako występowanie guza ER lub PgR pozytywnego, potwierdzone immunohistochemicznie zgodnie z wytycznymi ASCO/ CAP dotyczącymi badania receptorów hormonalnych. • Status HER2- rozumiany jako występowanie guza HER2- zgodnie z wytycznymi ASCO/CAP dotyczącymi badania HER2. Pacjenci z obustronnym rakiem piersi (rozpoznanie inwazyjnych guzów w obu piersiach jednocześnie lub w ciągu 6 miesięcy od siebie) mogą być kwalifikowani na podstawie decyzji lekarzy prowadzących badanie kliniczne, jeśli wszystkie zmiany badane po obu stronach są HR+/HER2- i w obu piersiach wykonano odpowiedni zabieg chirurgiczny. Pacjentka musi być poddana zabiegowi całkowitego usunięcia pierwotnego guza(ów) piersi: • Z wyjątkiem sytuacji opisanych poniżej, marginesy wyciętego fragmentu muszą być histologicznie wolne od inwazyjnego guza i/lub komponentu raka przewodowego in situ, zgodnie z ustaleniami patologa. Jeśli badanie patologiczne wykaże obecność guza w linii resekcji, można wykonać dodatkowe wycięcia w celu uzyskania czystych marginesów. Jeśli po ponownym wycięciu (lub ponownych wycięciach) guz jest nadal obecny na marginesie resekcji, pacjentka musi zostać poddana mastektomii, aby się zakwalifikować do badania. Pacjentki z marginesami dodatnimi dla raka zrazikowego in situ kwalifikują się bez dodatkowej resekcji. • W przypadku pacjentek poddawanych mastektomii lub szerokiemu wycięciu miejscowemu, gdzie głęboki margines graniczy z powięzią piersiową, pacjentki z mikroskopowo dodatnimi marginesami kwalifikują się do badania pod warunkiem, że przed przystąpieniem zostanie zastosowana radioterapia ściany klatki piersiowej. Pacjenci z dodatnimi marginesami przednimi mogą być kwalifikowani, jeśli nie pozostała po nich rażąca choroba. • W przypadku, gdy chirurgiczne wycięcie węzłów nadobojczykowych lub sutkowych wewnętrznych nie jest możliwe, należy napromienić pozostałe węzły zgodnie ze standardowymi wytycznymi. • Radioterapia powinna być stosowana zgodnie ze standardowymi wytycznymi.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	Dostępność tkanki nowotworowej z piersi (preferowane) lub węzła chłonnego pacjenta do eksploracyjnej analizy biomarkerów przed randomizacją. Zajęcie węzłów chłonnych (dopuszczalne jest mikroskopowe i makroskopowe zajęcie guza; jednostronne węzły chłonne sutkowe wewnętrzne i nadobojczykowe są dopuszczalne, ale nie będą wliczane do liczby dodatnich węzłów chłonnych) i spełniać jedno z poniższych kryteriów: • ≥ 4 zajęte pachowe węzły chłonne, lub • 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów: o stopień złośliwości histologicznej 3 określony przez łączny wynik co najmniej 8 punktów według zmodyfikowanego systemu klasyfikacji Bloom-Richardson, znanego również jako skala Nottingham, lub równoważnego, o średnica guza ≥ 5 cm (w przypadku pacjentów, którzy otrzymali terapię neoadjuwantową dozwolony jest pierwotny rozmiar guza ≥5 cm w obrazie piersi). Pacjenci z guzami wieloogniskowymi/wielocentrycznymi mogą być kwalifikowani na podstawie dodania średnic poszczególnych zmian. o Ki-67 ≥20% (dla kohorty 2) na nieleczonej tkance piersi. Randomizacja w ciągu 16 miesięcy od czasu operacji raka piersi. Jeśli w momencie przystąpienia do badania pacjent otrzymywał standardową adjuwantową hormonoterapię, może otrzymywać hormonoterapię do 12. tygodni do momentu randomizacji, po leczeniu chirurgicznym, chemioterapii lub radioterapii. Stosowanie analogów GNRH w celu supresji jajników nie jest uważane za hormonoterapię. Uwaga: Adjuwantowe leczenie fulwestrantem nie jest dozwolone. Pacjenci, którzy otrzymywali chemioterapię adjuwantową, muszą ją zakończyć przed randomizacją do badania i muszą być wyleczeni (wg CTCAE ≤1) z ostrych skutków chemioterapii z wyjątkiem resztkowego łysienia lub neuropatii obwodowej stopnia 2 przed randomizacją. Pacjenci, którzy nie są kandydatami do chemioterapii adjuwantowej lub odmówili chemioterapii mogą zostać włączeni do badania. Pacjenci mogli również otrzymywać chemioterapię neoadjuwantową. Między podaniem ostatniej dawki chemioterapii adjuwantowej, a randomizacją do badania wymagany jest co najmniej 21-dniowy okres wypłukiwania (ang. *washout period*) (pod warunkiem, że pacjent nie był poddany radioterapii). Pacjenci, którzy otrzymywali radioterapię adjuwantową muszą ją ukończyć randomizacją, a pacjenci muszą powrócić do zdrowia (stopień ≤1) po ostrych skutkach radioterapii. Wymagany jest co najmniej 14-dniowy okres między zakończeniem radioterapii, a randomizacją do badania. U pacjentki ustąpiły chirurgiczne działania niepożądane po zabiegu chirurgii piersi (na przykład powikłania gojenia się rany lub powikłania w postaci krwiaka surowiczego). Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego na początku badania (w ciągu 14 dni przed randomizacją) i zgodzić się na stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych w celu zapobiegania ciąży podczas trwania badania klinicznego i przez 12. tygodni po podaniu ostatniej dawki leczenia. Mężczyźni muszą

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	wyrazić zgodę na stosowanie akceptowalnej metody kontroli urodzeń podczas badania i przez co najmniej 12. tygodni po podaniu ostatniej dawki leczenia. Stan sprawności ≤1 w skali *Eastern Cooperative Oncology Group*. Pacjent ma odpowiednią funkcję narządów dla zdefiniowanych kryteriów. Pacjent jest w stanie połykać leki doustne. Pacjent udzielił pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu. **Kryteria wykluczenia:** Pacjent ma chorobę przerzutową (ang. *metastatic disease*) (w tym kontralateralne pachowe węzły chłonne) lub raka piersi bez zajętych węzłów chłonnych. Z badania wyłączano pacjentki z zapalnym rakiem piersi. Zapalny rak nie odnosi się do pacjentów z nieleczonym, miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, objawiającym się późno w przebiegu choroby. Wykluczano pacjentki z wcześniejszym rakiem piersi w wywiadzie, z wyjątkiem ipsilateralnego (położonego po tej same stronie ciała) DCIS leczonego wyłącznie lokoregionalnie ≥5 lat wcześniej. Pacjenci z historią kontralateralnego DCIS leczonego lokoregionalnie mogą zostać włączeni do badania. Wykluczano pacjentów z historią jakiegokolwiek innego nowotworu (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry lub raka *in situ* szyjki macicy), chyba że znajdowali się w stanie w całkowitej remisji i nie byli leczeni przez co najmniej 5 lat od daty randomizacji. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. Pacjent był wcześniej leczony jakimkolwiek inhibitorem CDK4 i CDK6. Pacjentka otrzymuje jednocześnie egzogenną terapię hormonalną układu rozrodczego (np. tabletki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza lub octan megestrolu). Właściwy okres przerwy między ostatnią dawką terapii hormonalnej a randomizacją zależy od decyzji lekarza prowadzącego badanie (np. zastosowanie 5-krotności okresu półtrwania). Uwaga: miejscowa estrogenowa terapia dopochwowa jest dozwolona, jeśli wszystkie inne niehormonalne opcje zostały wyczerpane. Pacjent otrzymywał wcześniej hormonoterapię w ramach profilaktyki raka piersi (tamoksyfen lub inhibitory aromatazy) lub raloksyfen. Pacjent ma poważne schorzenia, które w ocenie badacza uniemożliwiałyby udział w badaniu (takie jak ciężkie zaburzenia czynności nerek [np. szacowany klirens kreatyniny <30 mL/min], śródmiąższową chorobę płuc, ciężką duszność spoczynkową lub wymagająca tlenoterapii, przebyty duży zabieg chirurgiczny resekcji żołądka lub jelita cienkiego, chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub przewlekły stan powodujący klinicznie istotną biegunkę. U pacjenta występuje w wywiadzie którykolwiek z następujących stanów: omdlenia o etiologii sercowo-naczyniowej, komorowe zaburzenia rytmu serca pochodzenia patologicznego (w tym, ale nie tylko, częstoskurcz komorowy i migotanie komór) lub nagłe zatrzymanie krążenia. Wyjątek: kwalifikują się pacjenci z kontrolowanym migotaniem przedsionków przez >30 dni przed randomizacją. Pacjent z VTE w wywiadzie (np. DVT nogi lub ramienia i/lub PE) nie został włączony do badania. Pacjenci z historią okluzji naczynia żylnego przez skrzeplinę (ang. *venous catheter occlusion by thrombus*), która nie otaczała naczynia, a światło naczynia można było udrożnić za pomocą odpowiednich środków (na przykład soli fizjologicznej lub środka trombolitycznego), nie byli wykluczeni z badania. U pacjenta występują czynne zakażenia ogólnoustrojowe (np. zakażenie bakteryjne wymagające dożylnego podawania antybiotyków w momencie rozpoczęcia leczenia, zakażenie grzybicze lub wykrywalne zakażenie wirusowe wymagające leczenia ogólnoustrojowego) lub wiremia (np. znane dodatnie zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności lub znane aktywne zapalenie wątroby typu B lub C). Badania przesiewowe nie są wymagane przy kwalifikacji do badania. Pacjent przeszedł poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 14 dni przed randomizacją.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	Pacjent otrzymywał leczenie eksperymentalne w badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z nich jest dłuższy, przed randomizacją, lub jest obecnie zapisany do jakiegokolwiek innego rodzaju badania medycznego (np. urządzenia medycznego), które sponsor uzna za niezgodne pod względem naukowym lub medycznym z tym badaniem.

ASCO — *American Society of Clinical Oncology*; CAP — *College of American Pathologists*; CDK4 — kinaza zależna od cyklin 4; CDK6 — kinaza zależna od cyklin 6; CTCAE — *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* DCIS — rak przewodowy *in situ*; DVT — zakrzepica żył głębokich; ER — receptor estrogenowy; GnRH — gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropinę; HER2 — receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR — receptor hormonalny; Ki-67 — białko, marker komórkowej proliferacji; PE — zatorowość płucna; PgR — receptor progesteronowy; VTE — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa;

22.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystykę początkowe pacjentów włączonych do badania monarchE (por. Tab. 50).

Tab. 50. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania monarchE (populacja ITT)

Charakterystyka		ABE + HT (N = 2 808)	HT (N = 2 829)
Wiek, mediana lat (przedział)		51 (23-89)	51 (22-86)
Liczba pacjentów, (odsetek)	wiek <65	2 371 (84,4%)	2 416 (85,4%)
	Wiek ≥65	437 (15,6%)	413 (14,6%)
Płeć żeńska, (odsetek)		2 787 (99,3%)	2 814 (99,5%)
Płeć męska, (odsetek)		21 (0,7%)	15 (0,5%)
Status receptora hormonalnego	Dodatni receptor estrogenowy	2 782 (99,1%)	2 807 (99,2%)
	Receptory estrogenowy ujemny	16 (0,6%)	17 (0,6%)
	Dodatni receptor progesteronowy	2 421 (86,2%)	2 453 (86,7%)
	Receptor progesteronowy ujemny	298 (10,6%)	294 (10,4%)
Stan menopauzalny*#	Przed menopauzą	1 221 (43,5%)	1 232 (43,5%)
	Po menopauzie	1 587 (56,5%)	1 597 (56,5%)
Wcześniejsza chemioterapia*	neoadjuwantowa	1 039 (37,0%)	1 048 (37,0%)
	adjuwantowa	1 642 (58,5%)	1 647 (58,2%)
	brak	127 (4,5%)	134 (4,7%)
Region*	Ameryka Północna / Europa	1 470 (52,4%)	1 479 (52,3%)
	Azja	574 (20,4%)	582 (20,6%)
	Inne	764 (27,2%)	768 (27,1%)
Zajęte węzły chłonne pachowe	0	7 (0,2%)	7 (0,2%)
	1-3	1 119 (39,9%)	1 143 (40,4%)
	≥4	1 680 (59,8%)	1 679 (59,3%)
	Stopień 1	209 (7,4%)	215 (7,6%)

Charakterystyka			ABE + HT (N = 2 808)	HT (N = 2 829)
Stopień histopatologiczny w chwili rozpoznania	Stopień 2		1 373 (48,9%)	1 395 (49,3%)
	Stopień 3		1 090 (38,8%)	1 066 (37,7%)
	Stopień nie może zostać oceniony		126 (4,5%)	140 (4,9%)
Wielkość guza, cm	<2		780 (27,8%)	765 (27,0%)
	2–5		1 369 (48,8%)	1 419 (50,2%)
	≥5		610 (21,7%)	612 (21,6%)
Ki-67, %	<20		953 (33,9%)	973 (34,4%)
	≥20		1 262 (44,9%)	1 233 (43,6%)
Stadium TNM	IA		2 (0,1%)	1 (0,0%)
	IIA		323 (11,5%)	353 (12,5%)
	IIB		389 (13,9%)	387 (13,7%)
	IIIA		1 027 (36,6%)	1 024 (36,2%)
	IIIB		104 (3,7%)	91 (3,2%)
	IIIC		950 (33,8%)	962 (34,0%)
Wcześniejsza radioterapia			2 680 (95,4%)	2 700 (95,4%)
Wcześniejsza radioterapia	neoadjuwantowa		71 (2,5%)	82 (2,9%)
	adjuwantowa		2 620 (93,3%)	2 628 (92,9%)
Wcześniejsza chemioterapia	neoadjuwantowa	wyłącznie taksany	49 (1,7%)	38 (1,3%)
		wyłącznie antracykliny	71 (2,5%)	58 (2,1%)
		taksany i antracykliny	904 (32,2%)	931 (32,9%)
	adjuwantowa	wyłącznie taksany	168 (6,0%)	152 (5,4%)
		wyłącznie antracykliny	80 (2,8%)	85 (3,0%)
		taksany i antracykliny	1 445 (51,5%)	1 451 (51,3%)
Charakterystyka			**Abemacyklib + HT (N = 2 791)**	**HT (N = 2 800)**
Pierwsza terapia hormonalna w trakcie badania				
		Tamoksyfen	857 (30,7%)	898 (32,1%)
Tamoksyfen	supresja jajników (w dowolnym czasie)		192 (6,9%)	232 (8,3%)
		Toremifen	6 (0,2%)	11 (0,4%)
		Inhibitory aromatazy	1 928 (69,1%)	1 891 (67,5%)
Inhibitory aromatazy	supresja jajników (w dowolnym czasie)		410 (14,7%)	386 (13,8%)
		Letrozol	1 092 (39,1%)	1 046 (37,4%)
		Anastrozol	611 (21,9%)	617 (22,0%)
		Eksemestan	225 (8,1%)	228 (8,1%)

Charakterystyka	ABE + HT (N = 2 808)	HT (N = 2 829)
Supresja jajników (w dowolnym czasie)	606 (21,7%)	627 (22,4%)
Środki modyfikujące kości (w dowolnym czasie)	387 (13,9%)	443 (15,8%)

*Interaktywny system odpowiedzi internetowych.

#Status menopauzalny określony w momencie postawienia diagnozy, wszyscy mężczyźni są uznawani za pozostający okresie pomenopauzalnym.

ABE — abemacyklib; HT — hormonoterapia; Ki-67 — białko, marker komórkowej proliferacji TNM — klasyfikacja w celu określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu

22.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 51 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu monarchE.

Tab. 51. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu monarchE.

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
ABE + HT	ABE — 150 mg dwa razy dziennie przyjmowane według schematu ciągłego dawkowania; HT — standardowa adjuwantowa hormonoterapia wybrana przez lekarza prowadzącego.	Leczenie ABE prowadzono przez okres do 2 lat lub do momentu spełnienia kryteriów przerwania leczenia. W obu ramionach HT prowadzono do momentu spełnienia kryteriów przerwania leczenia. Po okresie leczenia wszyscy pacjenci kontynuowali HT przez 5 do 10 lat, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
HT	HT — standardowa adjuwantowa hormonoterapia wybrana przez lekarza prowadzącego.	

ABE — abemacyklib; HT — hormonoterapia;

22.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniu monarchE włączonym do analizy przedstawiono poniżej (por. Tab. 52). Dane pochodzą z analizy OS IA3 z datą odcięcia 3 lipca 2023 r.

Tab. 52. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu monarchE (populacja ITT)

Ramię badania	Populacja ITT, N	Przyczyny nieukończenia 2-letniego okresu leczenia, n					Pacjenci objęci dalszą obserwacją, n	Przyczyny nieukończenia okresu dalszej obserwacji, n	
		IDFS	Decyzja lekarza	Zdarzenia niepożądane	Utrata z obserwacji	Decyzja pacjenta		Utrata z obserwacji	Decyzja pacjenta
ABE + HT	2808	155	12	167	8	141	2623	42	107
HT	2829	247	6	22	10	179	2642	42	114

22.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonym badaniu przedstawiono w Tab. 53.

Tab. 53. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu.

Badanie	Punkty końcowe
monarchE	**Pierwszorzędowy punkt końcowy:** IDFS*. **Drugorzędowe punkty końcowe:** DRFS, OS, bezpieczeństwo.

* zgodnie z definicją systemu STEEP:

IDFS obejmuje następujące zdarzenia:

• Ipsilateralny nawrót inwazyjnego guza piersi (IIBTR): inwazyjny rak piersi obejmujący ten sam miąższ piersi, co guz pierwotny.

• Nawrót regionalnego inwazyjnego raka piersi: inwazyjny rak piersi w okolicy pachowej, regionalnych węzłach chłonnych, ścianie klatki piersiowej i skórze piersi po tej samej stronie.

• Nawrót odległy: przerzutowy rak piersi, który został potwierdzony biopsją lub klinicznie zdiagnozowany jako nawracający inwazyjny rak piersi.

• Śmierć z jakiejkolwiek przyczyny, w tym z powodu raka piersi, raka innego niż rak piersi lub z nieznanej przyczyny.

• Kontralateralny inwazyjny rak piersi.

• Drugiego pierwotny inwazyjny nowotwór inny niż rak piersi.

Ta definicja IDFS jest szeroka i obejmuje najczęściej akceptowane zdarzenia DFS stosowane do tej pory w opublikowanych badaniach. IDFS w szczególności wyklucza wszystkie zdarzenia rakowe in situ (ipsilateralne lub kontralateralne DCIS, ipsilateralne lub kontralateralne LCIS oraz wszystkie nowotwory in situ zlokalizowane poza obszarami piersi).

IDFS — przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; DRFS — przeżycie wolne od nawrotu odległego; OS — przeżycie całkowite; STEEP — *Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials*

22.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 54 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badania monarchE.

Tab. 54. Randomizacja i zaślepienie badania monarchE.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
monarchE	Zastosowano interaktywny system odpowiedzi internetowych do losowego przydzielenia pacjentów (1:1) do otrzymania ABE (150 mg dwa razy na dobę w schemacie dawkowania ciągłego) w skojarzeniu z HT lub HT samodzielnie. Czynniki stratyfikacji obejmowały wcześniejszą chemioterapię (neoadjuwantowa, adjuwantową lub brak chemioterapii), stan	Toksyczność i nieprawidłowości laboratoryjne związane z leczeniem abemacyklibem (takie jak biegunka, neutropenia i wzrost kreatyniny) mogłyby spowodować nieskuteczność zaślepienia, co uzasadnia decyzję o niezaślepieniu badania. W celu otrzymania wiarygodnych wyników, dostęp do systemu elektronicznego przechwytywania danych (eDC) był ograniczony do badaczy, dla których dane były niezbędne. Wszelki dostęp był udokumentowany. W przypadku zagregowanej bazy danych, do której statystycy Lilly (lub

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
	menopauzalny (ustalony w chwili rozpoczęcia leczenia raka piersi) oraz region (Ameryka Północna/Europa, Azja, Chiny lub inny).	osoby przez nią wyznaczone) miały dostęp, przypisanie leczenia i inne parametry, które mogłyby ujawnić przypisane leczenie, były zaszyfrowane lub zamaskowane. Szyfrowanie było używane w bazie danych raportowania do czasu zaplanowanej ostatecznej analizy. Analizy przy użyciu niezaślepionych kodów leczenia były przeprowadzane tylko w punktach analizy pośredniej określonych w protokole/planie analizy statystycznej. W przypadku tych analiz bezpieczeństwa i skuteczności przypisanych do DMC, tylko wyznaczone niezależne od sponsora Centrum Analiz Statystycznych (SAC), przeprowadzało analizy na danych niezaślepionych, tj. zbiorczej bazie danych z podanymi przypisaniami leczenia. Na żądanie sponsora SAC mogło dostarczyć sponsorowi zbiorcze raporty podsumowujące dane (na przykład podsumowanie zdarzeń niepożądanych w całym badaniu). Raporty te nie obejmowały ramion leczenia.

ABE — abemacyklib; DMC — komitet monitorowania danych; eDC — system elektronicznego przechwytywania danych; HT — hormonoterapia; SAC — Centrum Analiz Statystycznych

22.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 55 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badania monarchE.

Tab. 55. Hipoteza zerowa i typ analizy badania monarchE.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
monarchE	Abemacyklib w połączeniu ze standardową terapią hormonalną wykazuje większą skuteczność niż sama terapia hormonalna pod względem IDFS	Analiza IDFS w celu zbadania wyższości abemacyklibu w połączeniu ze standardową terapią hormonalną nad standardową terapią hormonalną zostanie przeprowadzona na populacji ITT z wykorzystaniem testu log-rank stratyfikowanego według czynników randomizacji. Analiza nieskuteczności dla IDFS zostanie przeprowadzona, gdy w populacji ITT zostanie zaobserwowanych około 130 zdarzeń. Nieskuteczność należy zadeklarować, jeśli obserwowany współczynnik ryzyka IDFS jest większy niż 1,05. W tym badaniu zaplanowano 2 tymczasowe analizy skuteczności i 1 planowaną analizę końcową dla IDFS, która zostanie przeprowadzona po zaobserwowaniu około 195, 293 i 390 zdarzeń w populacji ITT. Skumulowany jednostronny poziom błędu typu I wynoszący 0,02499999 dla 2 planowanych analiz pośrednich skuteczności i 1 planowanej analizy końcowej zostanie utrzymany przy użyciu metody Lan-Demets. Wartość alfa zużyta w każdej analizie pośredniej skuteczności będzie oparta na dokładnej liczbie zdarzeń IDFS zaobserwowanych przy użyciu granicy zatrzymania typu O'Brien-Fleming. Oprócz analizy opisanej powyżej, metoda Kaplana-Meiera zostanie wykorzystana do oszacowania krzywych IDFS, a także wskaźników IDFS co 12 miesięcy dla każdej grupy leczenia. Również stratyfikowany model proporcjonalnego ryzyka Coxa z leczeniem jako czynnikiem zostanie użyty do oszacowania współczynnika ryzyka i odpowiadającego 95% CI z wartością p

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		w teście Walda po dostosowaniu do tej samej zmiennej randomizacji określonej dla analizy pierwotnej.

IDFS — przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; ITT — populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

22.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 56 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu monarchE.

Tab. 56. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu monarchE.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
monarchE	Wszystkie	Opisano przyczyny wyłączenia poszczególnych pacjentów z badania.

23 Aneks 10. Kwestionariusz FACT-B

Kwestionariusz FACT-B (*Functional Assessment of Cancer Therapy — Breast*) to złożony instrument służący do oceny funkcjonowania pacjentów z rakiem piersi. Składa się z 37 pytań podzielonych na 5 podskali oceniających:

- funkcjonowanie fizyczne (7 pytań),
- społeczne (7 pytań),
- emocjonalne (6 pytań),
- ogólne funkcjonowanie (7 pytań),
- dodatkowe elementy istotne dla jakości życia kobiet z rakiem piersi (10 pytań).

Na każde pytanie pacjent udziela odpowiedzi posługując się 5-stopniową skalą punktową, gdzie najniższy wynik oznacza brak zgody ze twierdzeniem (odpowiedź: „wcale"), zaś najwyższy — pełną zgodę ze twierdzeniem (odpowiedź: „bardzo"). Samodzielnie wypełniony przez pacjentkę formularz zostaje odesłany podmiotowi oceniającemu w ciągu 7 dni. Odpowiedzi uzyskane w ramach kwestionariusza FACT-B umożliwiają wyliczenie punktacji TOI-PFB (*Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast score)*, która stanowi składową FACT-B, zawierającą specyficzną dla pacjentów z rakiem piersi podskalę BCS (*Breast Cancer Subscale*) [FACT-B].

Tab. 57 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (funkcjonowanie fizyczne)

Funkcjonowanie fizyczne	ABE + HT					HT				
	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc
N	2390	2320	2260	2145	1393	2414	2330	2292	2149	1385
Zmiana względem wyniku wyjściowego, LS średnia (SE)	nd	-1,15 (0,08)	-0,88 (0,08)	-0,78 (0,08)	-0,97 (0,10)	nd	-0,14 (0,08)	-0,04 (0,08)	0,03 (0,08)	0,09 (0,10)
ET- hormonoterapia; LS- najmniejsze kwadraty z modelu MMRM; MMRM- model mieszanych efektów dla wielokrotnych pomiarów; nd – nie dotyczy; SE- błąd standardowy										

Tab. 58 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (funkcjonowanie społeczne)

Funkcjonowanie fizyczne	ABE + HT					HT				
	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc
N	2387	2317	2259	2142	1392	2414	2330	2289	2148	1385
Zmiana względem wyniku wyjściowego, LS średnia (SE)	Nd	-0,63 (0,08)	-0,80 (0,09)	-0,84 (0,09)	-0,99 (0,11)	nd	-0,60 (0,08)	-0,62 (0,09)	-0,66 (0,09)	-0,81 (0,11)
ET- hormonoterapia; LS- najmniejsze kwadraty z modelu MMRM; MMRM- model mieszanych efektów dla wielokrotnych pomiarów; SE- błąd standardowy										

Tab. 59 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (funkcjonowanie emocjonalne)

Funkcjonowanie fizyczne	ABE + HT					HT				
	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc
N	2387	2313	2255	2137	1388	2411	2327	2282	2144	1382

Zmiana względem wyniku wyjściowego, LS średnia (SE)	Nd	0,14 (0,06)	0,19 (0,07)	0,10 (0,07)	0,09 (0,08)	Nd	0,17 (0,06)	0,26 (0,07)	0,26 (0,07)	0,35 (0,08)
ET- hormonoterapia; LS- najmniejsze kwadraty z modelu MMRM; MMRM- model mieszanych efektów dla wielokrotnych pomiarów; SE- błąd standardowy										

Tab. 60 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (ogólne funkcjonowanie)

Funkcjonowanie fizyczne	ABE + HT					HT				
	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc
N	2387	2312	2255	2136	1387	2409	2324	2282	2142	1382
Zmiana względem wyniku wyjściowego, LS średnia (SE)	Nd	-0,60 (0,09)	-0,29 (0,09)	-0,27 (0,10)	-0,28 (0,11)	Nd	0,22 (0,09)	0,26 (0,09)	0,40 (0,10)	0,62 (0,11)
ET- hormonoterapia; LS- najmniejsze kwadraty z modelu MMRM; MMRM- model mieszanych efektów dla wielokrotnych pomiarów; SE- błąd standardowy										

Tab. 61 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (dodatkowe elementy istotne dla jakości życia kobiet z rakiem piersi)

Funkcjonowanie fizyczne	ABE + HT					HT				
	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc	Wynik wyjściowy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	18 miesiąc
N	2385	2313	2255	2134	1384	2412	2324	2285	2146	1383
Zmiana względem wyniku wyjściowego, LS średnia (SE)	Nd	0,69 (0,08)	0,70 (0,09)	0,28 (0,10)	0,14 (0,11)	Nd	0,55 (0,08)	0,81 (0,09)	0,76 (0,10)	0,88 (0,11)
ET- hormonoterapia; LS- najmniejsze kwadraty z modelu MMRM; MMRM- model mieszanych efektów dla wielokrotnych pomiarów; SE- błąd standardowy										

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej. 16

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji — opracowania wtórne (diagram PRISMA). 20

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji — badania pierwotne (diagram PRISMA). 36

Rys. 4. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu z ABE. 61

Rys. 5. Występowanie biegunki w czasie badania..... 62

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. 13
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu. 22
Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2. 26
Tab. 4. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* — data ostatniego przeszukania: 26.01.2024 r. 37
Tab. 5. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* — data ostatniego przeszukania: 26.01.2024 r. 38
Tab. 6. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy — monarchE. 43
Tab. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji (Higgins 2011). 44
Tab. 8. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (Kohorta 1)[#]. 48
Tab. 9. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (populacja ITT)[#]. 48
Tab. 10. Przeżycie wolne od przerzutów odległych (Kohorta 1)[#]. 49
Tab. 11. Przeżycie wolne od przerzutów odległych (populacja ITT)[#]. 49
Tab. 12. Przeżycie całkowite (Kohorta 1)[#]. 50
Tab. 13. Przeżycie całkowite (populacja ITT)[#]. 50
Tab. 14. Częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego na podstawie badania monarchE[#]. 53
Tab. 15. Częstość występowania biegunki w badaniu monarchE[#]. 53
Tab. 16. Częstość występowania neutropenii w badaniu monarchE[#]. 54
Tab. 17. Częstość występowania zmęczenia w badaniu monarchE[#]. 54
Tab. 18. Częstość występowania leukopenii w badaniu monarchE[#]. 55
Tab. 19. Częstość występowania bólu brzucha na podstawie badania monarchE[#]. 55
Tab. 20. Częstość występowania nudności na podstawie badania monarchE[#]. 55
Tab. 21. Częstość występowania bólu stawów na podstawie badania monarchE[#]. 56
Tab. 22. Częstość występowania niedokrwistości w badaniu monarchE[#]. 56
Tab. 23. Częstość występowania bólu głowy w badaniu monarchE[#]. 57
Tab. 24. Częstość występowania wymiotów w badaniu monarchE[#]. 57
Tab. 25. Częstość występowania uderzeń gorąca w badaniu monarchE[#]. 58
Tab. 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o 3. stopniu nasilenia ogółem w badaniu monarchE[#]. 58
Tab. 27. Częstość występowania biegunki o 3. stopniu nasilenia w badaniu monarchE[#]. 58
Tab. 28. Częstość występowania neutropenii o 3. stopniu nasilenia w badaniu monarchE[#]. 59
Tab. 29 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (funkcjonowanie fizyczne) 64

Tab. 30 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (funkcjonowanie społeczne) 64
Tab. 31 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (funkcjonowanie emocjonalne) 64
Tab. 32 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (ogólne funkcjonowanie) 65
Tab. 33 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (dodatkowe elementy istotne dla jakości życia kobiet z rakiem piersi) 65
Tab. 29. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej w badaniu monarchE dla porównania ABE +HT vs. HT (populacja ITT oraz Kohorta 1.)[#] 68
Tab. 30. Zestawienie wyników dotyczących analizy bezpieczeństwa w badaniu monarchE dla porównania ABE +HT vs HT (populacja ITT) 70
Tab. 31. Wyniki badania monarchE w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego. ... 78
Tab. 32. Wyniki badania monarchE w zakresie DRFS. 78
Tab. 33 Wyniki badania monarchE w zakresie OS. 79
Tab. 34. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 27 listopada 2024 r. 83
Tab. 35. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 27 listopada 2024 r. 83
Tab. 36. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 27 listopada 2024 r. 84
Tab. 37. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania. 86
Tab. 38. Zestawienie raportów HTA włączonych do opracowania. 86
Tab. 39. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania. ... 87
Tab. 40. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji. 92
Tab. 41. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji. 97
Tab. 42. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT. 101
Tab. 43. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR. 111
Tab. 44. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu monarchE. 113
Tab. 45. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania monarchE (populacja ITT) 116
Tab. 46. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu monarchE. 118
Tab. 47. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu monarchE (populacja ITT) 119
Tab. 48. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu. 120
Tab. 49. Randomizacja i zaślepienie badania monarchE. 120
Tab. 50. Hipoteza zerowa i typ analizy badania monarchE. 121

Tab. 51. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu monarchE. 122
Tab. 52 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (funkcjonowanie fizyczne) 124
Tab. 53 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (funkcjonowanie społeczne) 124
Tab. 54 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (funkcjonowanie emocjonalne) 124
Tab. 55 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (ogólne funkcjonowanie) 125
Tab. 56 Szacowane średnie (SD) w analizie MMRM dla podskal: FACT-B (dodatkowe elementy istotne dla jakości życia kobiet z rakiem piersi) 125

Bibliografia

AGO 2023	Adjuvant Endocrine Therapy in Pre- and Postmenopausal Patients. Guidelines Breast Version 2023. 1E. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2023/englisch/Einzeldateien/AGO_2023E_10_Adjuvant_Endocrine_Therapy.pdf, ostatni dostęp: 12.01.2024.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
APD Verzenios	[redacted] Verzenios® (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią, Analiza problemu decyzyjnego, 2024 r.
Cardoso 2020	Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-1649.
ChPL Verzenios	Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios (abemacyklib)
Cochrane Collaboration	Higgins JPT, Green S (editor). Cochrane Handbook for Systemativ Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. http://handbook.cochrane.org/, ostatni dostęp: 24.01.2024 r.
DrugLib	DrugLib. http://www.druglib.com/, ostatni dostęp: 24.01.2024 r.
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. http://www.adrreports.eu/pl/index.html, ostatni dostęp: 24.01.2024 r.
ESMO 2024	Loibl, S., André, F., Bachelot, T., Barrios, C. H., Bergh, J., Burstein, H. J., ... & Harbeck, N. (2024). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. Annals of Oncology, 35(2), 159-182
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast, For patients with Breast cancer, data ostatniego dostępu: https://www.facit.org/measures/FACT-B
Fung 2023	Fung S.,Blair H. A., Abemaciclib: A Review in Early Breast Cancer with a High Risk of Recurrence, Targeted Oncology, 18 (2): 287-294, 2023
Harbeck 2021a	Harbeck N., Rastogi P., Martin M., Tolaney S. M. i in., Adjuvant Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer: Updated Efficacy and Ki-67 Analysis From the monarchE Study, Ann Oncol, 2021.
Hudis 2007	Hudis C, Barlow W, Costantino J, I in. Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials: The STEEP System, Clinical Oncology 25, no. 15 (May 20, 2007) 2127-2132.
Johnston 2019	Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, i in: Randomized phase II study evaluating palbociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptorpositive early breast cancer: PALLET Trial. J Clin Oncol 37:178-189, 2019
Johnston 2020a	Johnston S. R. D., Harbeck N., Hegg R., Toi M. i in., Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE), J Clin Oncol, 38 (34): 3987-3998, 2020.
Johnston 2023	Johnston S. R. D., Toi M., O'Shaughnessy J., Rastogi P. i in., Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative,

node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a pre-planned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial, The lancet. Oncology, 24 (1): 77-90, 2023

Keskinkillic 2024 M. Keskinkilic, M. E. Arayici, Y. Basbinar, et al. The efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy versus endocrine therapy alone in the adjuvant treatment of patients with high-risk invasive HR+/HER2-early breast cancer: A comprehensive updated meta-analysis of randomized clinical trials, Breast 2024

Konsensus St. Gallen 2023 Curigliano, G., Burstein, H. J., Gnant, M., Loibl, S., Cameron, D., Regan, M. M., ... & Xu, B. (2023). Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: the St Gallen international consensus Conference for the primary therapy of individuals with early breast cancer 2023. Annals of Oncology, 34(11), 970-986.

KRN ONLINE Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl, ostatni dostęp: 03.02.2024

Krzakowski 2020 Krzakowski M., Krzemieniecki K. Rak piersi [w:] Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2020. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020.

MedWatch Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program, ostatni dostęp: 24.01.2024 r.

Moraes 2024 FCDA Moraes, G de Oliveira Almeida, V.FC Alves, et al. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone for HR-Positive, HER-2-Negative Early Breast Cancer: Meta-Analysis of Phase III Randomized Clinical Trials, Journal of Personaized Medicine 2024

NATALEE Slamon D, Fasching P, Patel R, NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO) + endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor–positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2–negative (HER2–) early breast cancer (EBC), 2019 ASCO Annual Meeting, https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS597

NCCN 2024 NCCN guidelines. Breast Cancer, version 2.2024.

Nelson 2022 Nelson, D. R., Brown, J., Morikawa, A., & Method, M. (2022). Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. PLoS One, 17(2), e0264637.

Nerlynx 2020 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9), OT.422.79.2020, data ukończenia: 29.07.2020 r.

PALLAS Mayer E, Gnant M, DeMichele A, PALLAS: A randomized phase III trial of adjuvant palbociclib with endocrine therapy versus endocrine therapy alone for HR+/HER2- early breast cancer, Annals of Oncology vol. 31, S3, 2020

Paluch-Shimon 2023 Paluch-Shimon S., Neven P., Huober J., Cicin I. i in., Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2−, node-positive, high-risk early breast cancer, Therapeutic advances in medical oncology, 15 2023

Rastogi 2024 Rastogi P., O'Shaughnessy J., Martin M., Boyle F. i in., Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes, Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, JCO2301994, 2024

Richman 2019 Richman J, Dowsett M. Beyond 5 years: enduring risk of recurrence in oestrogen receptor-positive breast cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(5):296-311

Rugo 2022	Rugo H. S., O'Shaughnessy J., Boyle F., Toi M. i in., Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for High Risk Early Breast Cancer: Safety and Patient-Reported Outcomes From the monarchE Study, Ann Oncol, 2022.
Shea 2017	Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
Toi 2023	Toi M., Boyle F., Im Y. H., Reinisch M. i in., Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy: Efficacy Results in monarchE Cohort 1, The oncologist, 28 (1): e77-e81, 2023
Tolaney 2021	Tolaney S, Garrett-Mayer E, White J, Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0, Clinical Oncology 39, no. 24 (August 20, 2021) 2720-2731.
Tolaney 2024	Tolaney S. M., Guarneri V., Seo J. H., Cruz J. i in., Long-term patient-reported outcomes from monarchE: Abemaciclib plus endocrine therapy as adjuvant therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer, Eur J Cancer, 199 113555, 2024
Uppsala Monitoring Centre	World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. https://www.who-umc.org/, ostatni dostęp: 24.01.2024 r.
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa, http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczeństwa-0, ostatni dostęp: 24.01.2024 r.