

ANALIZA KLINICZNA

Rybocyklib (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w terapii adiuwantowej HER2–ujemnego, HR–dodatniego wczesnego raka piersi

WERSJA 1.0,
28 STYCZNIA 2025, KRAKÓW



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3, 31-038 Kraków

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

www.hta.pl

Projekt zakończono: 28 stycznia 2025 roku (wersja 1.0)

W dniu 22 kwietnia 2025 roku w odpowiedzi na pismo nr WS.423.3.2025.ZZW.AZ w dokumencie zaktualizowano spis referencji oraz Rozdz. 7.1. dotyczący komunikatów bezpieczeństwa terapii.

[Redacted content]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa, Polska

[Redacted content]

Spis treści

Indeks skrótów.....	5
Najważniejsze informacje.....	7
Streszczenie.....	8
1. Wstęp.....	12
1.1. Cel analizy klinicznej.....	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego.....	12
2. Metodyka analizy klinicznej.....	14
2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej.....	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	14
2.3. Wyszukiwanie badań.....	15
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	15
2.3.2. Przeszukanie źródeł informacji medycznej.....	16
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	16
2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	17
2.5. Ekstrakcja danych.....	17
2.6. Analiza statystyczna.....	18
3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych.....	19
4. Charakterystyka badania.....	23
5. Wyniki analizy klinicznej.....	27
5.1. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej.....	27
5.2. Przeżycie wolne od przerzutów odległych.....	29
5.3. Przeżycie wolne od nawrotu choroby.....	30
5.4. Przeżycie całkowite.....	31
5.5. Przeżycie wolne od nawrotu odległego.....	33
5.6. Przeżycie wolne od nawrotu lokoregionalnego.....	34
5.7. Zaprzestanie terapii.....	35
5.8. Zdarzenia niepożądane.....	36
5.9. Jakość życia pacjentów.....	38
6. Ocena korzyści klinicznej ESMO-MCBS.....	43
7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	44
7.1. Alerty bezpieczeństwa.....	44
7.2. Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA i WHO.....	47
7.3. Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ChPL.....	49
8. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	51
9. Wnioski.....	53
10. Ograniczenia.....	54
11. Dyskusja.....	55
12. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku.....	58

Bibliografia	59
Spis tabel, rysunków i wykresów	65
Aneks A. Wyniki przeszukań.....	69
A.1. Strategie wyszukiwania badań	69
A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	73
A.3. Badania wykluczone z analizy	75
Aneks B. Charakterystyka badania NATALEE.....	79
Aneks C. Ocena wiarygodności badania NATALEE	88
Aneks D. Pozostałe wyniki analizy klinicznej	91
D.1. Analiza w warstwach dla iDFS.....	91
D.2. Ekspozycja na leczenie	97
D.3. Zdarzenia niepożądane dla krótszych okresów obserwacji	99
Aneks E. Formularze użyte w analizie klinicznej.....	105
E.1. Formularz oceny wiarygodności RCT	105
E.2. Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II	107

Indeks skrótów

ANS	Anastrozol
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
CDK 4/6	Kinazy zależne od cyklin 4/6 <i>Cyclin-dependent kinases 4/6</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTH	Chemioterapia
DDFS	Przeżycie wolne od przerzutów odległych <i>Distant disease-free survival</i>
DRFS	Przeżycie bez nawrotu odległego <i>Distant relapse-free survival</i>
EMA	Europejska Agencja Leków <i>European Medicines Agency</i>
ER	Receptory estrogenowe
ET	Terapia hormonalna/endokrynną <i>Endocrine therapy</i>
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków <i>Food and Drug Administration</i>
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 <i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i>
HER2-	Brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HR	Hazard względny <i>Hazard ratio</i>
HR+	Obecność receptorów hormonalnych <i>Hormone receptor positive</i>
IA	Inhibitor aromatazy
iDFS	Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej <i>Invasive disease-free survival</i>
Ki-67	Białko jądrowe związane z proliferacją komórek
LRRFS	Przeżycie wolne od lokoregionalnego nawrotu <i>Loco-regional recurrence free survival</i>
LTR	Letrozol
MD	Średnia różnica bezwzględna <i>Mean absolute difference</i>
mFU	Mediana okresu obserwacji <i>Median follow-up</i>
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>

- n** Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy/zebrano dane
- N** Liczebność grupy
- ND** Nie dotyczy
- NNH** Liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie
Number Needed to Harm
- NNT** Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich
Number Needed To Treat
- OS** Przeżycie całkowite
Overall survival
- PR** Receptory progesteronowe
- PRAC** Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
- Q4W** Co 4 tygodnie
- RBC** Rybocyklilb
- RD** Różnica ryzyka
Risk difference
- RFS** Przeżycie wolne od nawrotu choroby
Recurrence-free survival
- RR** Ryzyko względne
Relative risk
- SD** Odchylenie standardowe
Standard deviation
- TMX** Tamoksyfen
Tamoxifen
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Najważniejsze informacje

<p>Rak piersi jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów w Polsce</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rak piersi to najczęstszy nowotwór złośliwy u kobiet w Polsce stanowiący prawie 25% wszystkich przypadków zachorowań na nowotwory w 2021 roku, a także druga (po raku płuca) najczęstsza przyczyna zgonów u kobiet, stanowiąca blisko 15% spośród wszystkich odnotowanych zgonów nowotworowych u kobiet w 2021 roku. [1]. • W Polsce w 2022 roku rozpoznano prawie 22 tys. nowych przypadków raka piersi, a blisko 7 tys. chorych zmarło z powodu tego rodzaju raka [1]. • U większości chorych rak piersi jest diagnozowany we wczesnych stadiach zaawansowania. • Największa liczba zachorowań na raka piersi dotyka osób w wieku produkcyjnym, co stanowi istotne obciążenie społeczno-ekonomiczne. W 2023 roku chorzy z rakiem piersi opuścili blisko 1,4 mln dni z tytułu czasowej niezdolności do pracy co stanowi blisko 15% spośród dni opuszczonych z powodu wszystkich chorób nowotworowych (9,4 mln) [2].
<p>Aktualna praktyka kliniczna nie zaspokaja potrzeb medycznych pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu wczesnego raka piersi w stadium II-III w praktyce klinicznej obecnie stosuje się leczenie chirurgiczne uzupełnione o adiuwantową hormonoterapię (HTH) i opcjonalnie chemioterapię i radioterapię, jednak mimo tego leczenia pacjenci są narażeni na wysokie ryzyko nawrotu i cechują się niekorzystnym rokowaniem [3, 4]. • Ryzyko nawrotu raka piersi utrzymuje się u pacjentów nawet przez 20 lat od zdiagnozowania tego nowotworu, a u blisko połowy chorych z wczesnym HR+ HER2- rakiem piersi nawrót choroby następuje po mniej niż 5 latach od rozpoznania [5–7]. • Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano HR+/HER2- raka piersi, znaczna (ok. 80%) część chorych w II stadium zaawansowania oraz wszyscy zdiagnozowani w III stadium zaawansowania choroby znajdują się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia nawrotu choroby bądź jej rozsiewu w postaci pojawienia się przerzutów odległych. • Wysokie ryzyko nawrotu znacznie pogarsza rokowanie pacjentów cechując się niższymi wskaźnikami 5-letnich i 10-letnich przeżyć w porównaniu z pośrednim bądź niskim ryzykiem nawrotu choroby [8]. Co więcej, ryzyko pojawienia się odległego nawrotu u chorych z wczesnym rakiem piersi występuje niezależnie od obecności lub braku przerzutów do węzłów chłonnych [9].
<p>Obciążenie pacjentów oraz społeczno-ekonomiczne jest znaczne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wczesny rak piersi wpływa również negatywnie na jakość życia pacjentów. Chorzy po otrzymaniu diagnozy raka piersi doświadczają m.in. stresu, lęku, stresu pourazowego i depresji [10]. Ponadto, strach przed nawrotem choroby dotyka blisko 50% pacjentek z rakiem piersi i może on pogarszać ich jakość życia, nawet gdy przebieg leczenia jest pomyślny [11]. Co więcej, choroba niezaawansowana jaką jest wczesny rak piersi może tak samo pogarszać jakość życia chorych jak choroba zaawansowana (w stadium rozsiewu) [12]. • W Polsce w latach 2016–2017 ponad 60% wydatków na programy lekowe przypadają na leczenie raka piersi. W 2022 roku wydatki na leczenie raka piersi w ramach programu lekowego stanowiły blisko 40% wydatków związanych z ośmioma programami lekowymi [13]. • Wysokie koszty leczenia raka piersi w Polsce – w tym zwłaszcza choroby w stadium przerzutowym – stanowią jeden z czynników, przez które należy umożliwić skuteczne leczenie stadium wczesnego, niezaawansowanego raka i zapobieganie nawrotom i rozsiewowi choroby.
<p>Rybocyklib dodany do adiuwantowej terapii hormonalnej odpowiedzi na potrzeby pacjentów z wczesnym HR+ HER2- rakiem piersi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lekiem ukierunkowanym molekularnie, który zaspokaja potrzeby medyczne chorych z wczesnym HR+/HER2- rakiem piersi o wysokim ryzyku nawrotu jest rybocyklib (produkt leczniczy Kisqali®). • Populacja zarejestrowana przez EMA, objęta wnioskiem o refundację zawiera chorych obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu choroby i jest szersza niż populacja, którą obejmuje inny inhibitor CDK 4/6 (abemacyklib). Rybocyklib w porównaniu z abemacyklibem jest zatem przeznaczony dla szerszej grupy chorych narażonych na nawrót choroby i obciążonych niekorzystnym rokowaniem. • Rybocyklib w porównaniu z innymi inhibitorami CDK 4/6 (np. abemacyklib) ma zdolność do osiągnięcia najwyższego stężenia wolnego leku w organizmie, co ułatwia celowane hamowanie CDK 4, a w konsekwencji senescencję i starzenie się komórek nowotworowych oraz mobilizację układu odpornościowego [14–17]. • Stosowanie rybocyklibu + inhibitora aromatazy w porównaniu z inhibitorem aromatazy w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie wolne od wystąpienia choroby inwazyjnej, przeżycie wolne od przerzutów odległych, przeżycie wolne od nawrotu choroby oraz przeżycie wolne od nawrotu przerzutów odległych, redukując ryzyko wystąpienia ww. zdarzeń o prawie 30%. • Profil bezpieczeństwa rybocyklibu jest dobrze poznany ze względu na szerokie stosowanie w chorobie przerzutowej. Badanie NATALEE przeprowadzone w populacji chorych z wczesnym rakiem piersi nie wykazało pojawienia się nowych, nieznanych wcześniej zdarzeń niepożądanych, co potwierdziła także EMA. • W trakcie trwania terapii w obu ramionach badania NATALEE jakość życia pacjentów utrzymywała się na podobnym poziomie, a zmiany w jej obrębie nie były znaczne. Oznacza to, że mimo dodania drugiego leku do terapii hormonalnej, jakość życia pacjentów pozostaje na zbliżonym poziomie. • Na wysokie znaczenie terapeutyczne RBC w leczeniu adiuwantowym raka piersi wskazują również wyniki przeprowadzonej oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem skali ESMO-MCBS – RBC dodany do hormonoterapii uzyskał najwyższy możliwy wynik (A), co świadczy o jego wysokim potencjalnie terapeutycznym.

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Kisqali® (RBC, rybocyklid) stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor positive*, HR+), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2-), o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu choroby tj.:

- stopień zaawansowania IIB – III zaawansowania anatomicznego,
- stopień zaawansowania IIA zaawansowania anatomicznego, w którym:
 - występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, lub
 - nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się:
 - stopień złośliwości histologicznej G3, albo
 - stopień złośliwości histologicznej G2 oraz występowanie któregośkolwiek z następujących kryteriów:
 - Ki-67≥20% i/lub
 - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) oraz dodatkowe źródła w celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie rybocyklidu (RBC) stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) z terapią standardową jaką u pacjentów z wczesnym HR+/HER2- rakiem piersi stanowi hormonoterapia.

WYNIKI PRZESZUKAŃ

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III (NATALEE) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RBC stosowanego w skojarzeniu z IA w porównaniu z hormonoterapią IA. Nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej. W wyniku przeszukania zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne obejmujące ocenę stosowania inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią w porównaniu z leczeniem hormonalnym stosowanych w leczeniu pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi.

CHARAKTERYSTYKA BADANIA KLINICZNEGO

Badanie NATALEE stanowiło dużą, wieloośrodkową (przeprowadzoną też w 13 ośrodkach w Polsce), randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych, której celem było porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania RBC w skojarzeniu z IA z terapią IA w leczeniu dorosłych kobiet i mężczyzn z histologicznie potwierdzonym HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi w stadium II lub III z obecnym wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Kryteria włączenia do badania spełniło 5101 pacjentów

przydzielonych do dwóch grup w stosunku 1:1, tj. 2549 pacjentów do ramienia RBC + IA oraz 2552 pacjentów do ramienia IA. Wśród uczestników badania 420 (8%) pacjentek pochodziło z Polski.

W ramach badania pacjenci w grupie badanej otrzymywali doustnie RBC w ramach 28-dniowego cyklu (400 mg RBC raz na dobę w dniach 1–21, a w dniach 22–28 miała miejsce 7-dniowa przerwa od otrzymywania leku). IA stosowanymi zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej były:

- letrozol (LTR) podawany doustnie w dawce 2,5 mg w sposób ciągły lub
- anastrozol (ANS) podawany doustnie w dawce 1 mg w sposób ciągły.

Leczenie RBC kontynuowano przez maksymalnie 36 mies. od daty randomizacji. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS, ang. *invasive disease-free survival*). Badanie pozostaje w toku, a dotychczas przeprowadzono 3 analizy wyników badania NATALEE, dla których czas trwania okresu obserwacji dla iDFS wynosił 27,7 mies., 33,3 mies. oraz 44,2 mies.

Zarówno populacja jak i interwencja ujęta w badaniu NATALEE są zgodne ze wskazaniami do stosowania i schematem dawkowania zarejestrowanymi przez EMA oraz spójne z programem lekowym złożonym wraz z wnioskiem refundacyjnym.

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

W badaniu NATALEE wykazano skuteczne działanie RBC + IA względem IA w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka wystąpienia nawrotu choroby. **Stosowanie terapii adiuwantowej RBC + IA wiązało się z istotną statystycznie przewagą nad IA** w odniesieniu do:

- przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) w ocenie badacza:
 - dla mediany okresu obserwacji 44,2 mies. odnotowano:
 - 28-procentową redukcję ryzyka wystąpienia choroby inwazyjnej (HR = 0,72 [0,61; 0,84]),
- przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DDFS):
 - dla mediany okresu obserwacji 44,2 mies. odnotowano:
 - 28-procentową redukcję ryzyka wystąpienia przerzutów odległych (HR = 0,72 [0,60; 0,85]),
- przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS):
 - dla mediany okresu obserwacji 33,3 mies. odnotowano:
 - 27-procentową redukcję wystąpienia nawrotu choroby (HR = 0,73 [0,60; 0,89]) oraz
- przeżycia bez nawrotu odległego (DRFS):
 - dla mediany okresu obserwacji 44,2 mies. odnotowano:
 - 29-procentową redukcję wystąpienia nawrotu odległego (HR = 0,71 [0,59; 0,84]).

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej nie stwierdzono interakcji pomiędzy analizowanymi podgrupami, co oznacza, że **przewaga RBC + IA nad grupą kontrolną odnośnie do zmniejszenia ryzyka wystąpienia choroby inwazyjnej dotyczy całej analizowanej populacji**, niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech, w tym m.in. statusu menopauzalnego u kobiet bądź stadium zaawansowania anatomicznego choroby (II, III).

W najnowszej analizie dla iDFS dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 44,2 mies. dane dotyczące przeżycia całkowitego jeszcze nie były dojrzałe. Wartość i kierunek HR wskazuje na numeryczną przewagę stosowania terapii

adiuwantowej RBC + IA w porównaniu z IA odnośnie do redukcji ryzyka zgonu, a wynik ten zbliża się do granicy istotności statystycznej (HR = 0,83 [0,64; 1,07]). Ze względu na specyfikę omawianego wskazania i długi czas potrzebny do uzyskania wyników dla przeżycia całkowitego, wnioskowanie należy opierać o powszechnie uznawane surogaty dla OS [18] potwierdzające wysoką skuteczność RBC +IA względem IA, które omówiono powyżej (iDFS, DDFS, RFS, DRFS).

WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

Profil bezpieczeństwa RBC jest dobrze poznany – lek jest zarejestrowany i stosowany od kilku lat w większej dawce niż ujęta w niniejszej analizie klinicznej (600 mg vs 400 mg) we wskazaniu obejmującym przerzutowego raka piersi. Badanie NATALEE przeprowadzone w populacji chorych z wczesnym rakiem piersi nie wykazało pojawienia się nowych, nieznanych wcześniej zdarzeń niepożądanych, co potwierdziła także EMA [19].

Zgodnie z danymi dla najdłuższego raportowanego okresu obserwacji (mediana 44,2 mies., data odcięcia 29 kwietnia 2024 roku) w porównaniu z leczeniem IA, dodanie RBC do terapii IA wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia bólu stawów (RR = 0,87 [0,82; 0,93]; NNT = 18 [13; 36]). Leczenie RBC + IA w porównaniu z otrzymywaniem IA wiązało się natomiast z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń znanych już wcześniej i typowych dla analizowanej interwencji tj. neutropenii (RR = 13,93 [11,58; 16,77; NNH = 1 [1; 1]; w tym też ≥ 3 . stopnia RR = 49,28 [32,44; 74,88]; NNH = 2 [2; 2]), zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą (RR = 2,34 [2,06; 2,66]; NNH = 6 [5; 7]; w tym ≥ 3 . stopnia RR = 5,11 [3,68; 7,11]; NNH = 14 [12; 17]), wydłużenia odstępu QT (RR = 3,37 [2,37; 4,79]; NNH = 26 [20; 36]) i śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc (1,76 [1,05; 2,95]; NNH = 146 [77; 1474]). Niemniej mediana czasu do wystąpienia neutropenii w stopniu 2. lub wyższym wynosiła 1 miesiąc, podobnie jak mediana czasu do zmniejszenia stopnia nasilenia neutropenii do ≤ 1 . stopnia, a zaprzestanie terapii RBC i/lub IA w grupie badanej z powodu pojawienia się neutropenii dotyczyło tylko 1,1% pacjentów [20]. Oznacza to, że zdarzenie to pojawiało się głównie na początku trwania leczenia i szybko ustępowało bądź zmniejszało nasilenie do ≤ 1 . stopnia.

Leczenie RBC + IA w porównaniu ze stosowaniem IA wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zmęczenia (RR = 1,69 [1,49; 1,91]; NNH = 10 [8; 13]; w tym także ≥ 3 . stopnia RR = 3,87 [1,45; 10,28]; NNH = 170 [102; 506]), biegunki (RR = 2,43 [2,02; 2,91]; NNH = 11 [9; 14]; w tym także ≥ 3 . stopnia RR = 7,25 [1,66; 31,66]; NNH = 195 [120; 522]), bólu głowy (RR = 1,33 [1,19; 1,49]; NNH = 17 [12; 28]), nudności (RR 2,97 [2,55; 3,46]; NNH = 6 [5; 7]) i zakrzepicy naczyń żylnych (2,25 [1,15; 4,42]; NNH = 162 [90; 811]). Przy czym należy zauważyć, że częstość występowania ww. zdarzeń w grupie badanej nie przekraczała 23–24% dla zdarzeń niespecyficznych jak nudności, ból głowy i zmęczenie, 15% dla biegunki i 1% dla zakrzepicy, a przeważająca większość z ich miała łagodny charakter, gdyż odsetek występowania tych zdarzeń o stopniu 3. lub wyższym nie przekraczał 1%.

WYNIKI ANALIZY JAKOŚCI ŻYCIA

Jakość życia pacjentów w badaniu NATALEE oceniano przy użyciu 4 kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D-5L i HADS. **W trakcie trwania terapii w obu ramionach badania jakość życia pacjentów utrzymywała się na podobnym poziomie, a zmiany w jej obrębie nie były znaczne.** Globalny stan zdrowia oceniany w ramach EORTC QLQ-C30 w obu ramionach badania NATALEE nie uległ znacznym zmianom w czasie, a także nie zaobserwowano różnic w funkcjonowaniu społecznym i fizycznym w stosunku do stanu wyjściowego. Funkcjonowanie emocjonalne uległo podobnemu obniżeniu w obu grupach, nie zaobserwowano

jednak znacznych różnic w funkcjonowaniu emocjonalnym między ramieniem RBC + IA a grupą kontrolną. W trakcie trwania badania NATALEE objawy ze strony piersi ocenione w ramach EORTC QLQ-BR23 zostały szybko zredukowane, a następnie poprawiały się w wolniejszym tempie w trakcie otrzymywania przez pacjentów leczenia. Dodanie RBC do IA w porównaniu z IA nie wpłynęło na zmianę wyników w domenie EQ-VAS w zakresie oceny stanu zdrowia. Także wyniki odnotowane w obu podskalach kwestionariusza HADS nie zmieniły się znacząco w czasie trwania leczenia zarówno w ramieniu RBC + IA, jak i w grupie kontrolnej.

WNIOSKI

Stosowanie RBC w skojarzeniu z IA u pacjentów z wczesnym, HR+/HER2- rakiem piersi w stadium II i III z wysokim ryzykiem nawrotu choroby przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, przeżycia wolnego od przerzutów odległych, przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia bez nawrotu odległego. W grupie leczonej RBC + IA znamiennej częściej obserwowano zdarzenia niepożądane w większości jednak dobrze poznane i specyficzne dla analizowanej terapii, a jednocześnie nie odnotowano pogorszenia jakości życia pacjentów w porównaniu z ramieniem kontrolnym. Na wysokie znaczenie terapeutyczne RBC w omawianym wskazaniu wskazują wytyczne NCCN i ASCO 2024, które rekomendują stosowanie RBC + IA przez 3 lata w skojarzeniu z ET u pacjentek z II lub III stadium wczesnego raka piersi o wysokim ryzyku nawrotu choroby, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania NATALEE. O wysokim potencjale terapeutycznym RBC w leczeniu adiuwantowym wczesnego raka piersi mówi też także wynik oceny w skali ESMO-MCBS, w ramach której RBC dodany do hormonoterapii uzyskał najwyższy możliwy wynik (A).

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Kisqali® (RBC, rybocyklib) stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor positive*, HR+), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2-), o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu choroby tj.:

- stopień zaawansowania IIB – III zaawansowania anatomicznego,
- stopień zaawansowania IIA zaawansowania anatomicznego, w którym:
 - występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, lub
 - nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się:
 - stopień złośliwości histologicznej G3, albo
 - stopień złośliwości histologicznej G2 oraz występowanie któregośkolwiek z następujących kryteriów:
 - Ki-67 \geq 20% i/lub
 - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [21, 22].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [18].

Tabela 1.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Obszar	Opis
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z wczesnym rakiem piersi po przebytych leczeniu o założeniu radykalnym, obecna ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych (HR+) i brakiem nadmiernej ekspresji receptora HER2 (HER2-) oraz wysokim ryzykiem nawrotu tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> • stopień zaawansowania IIB – III zaawansowania anatomicznego, • stopień zaawansowania IIA zaawansowania anatomicznego, w którym: <ul style="list-style-type: none"> ○ występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, lub ○ nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się: <ul style="list-style-type: none"> – stopień złośliwości histologicznej G3, albo – stopień złośliwości histologicznej G2 oraz występowanie któregośkolwiek z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> - Ki-67 ≥ 20% i/lub - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej, <p>spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.</p>
Interwencja	Rybocyklib + inhibitor aromatazy tj. letrozol lub anastrozol stosowane w ramach leczenia adiuwantowego
Komparatory	<p>Hormonoterapia adiuwantowa (ET, ang. <i>endocrine therapy</i>) obejmująca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory aromatazy (IA) tj. letrozol, anastrozol, • tamoksyfen.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS, ang. <i>invasive disease-free survival</i>), • przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS, ang. <i>distant disease-free survival</i>), • przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. <i>recurrence-free survival</i>) • przeżycie całkowite pacjentów (OS, ang. <i>overall survival</i>), • przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS, ang. <i>distant relapse-free survival</i>) • przeżycie wolne od nawrotu lokoregionalnego (LRRFS, ang. <i>locoregional recurrence-free survival</i>), • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne (RCT), • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z wczesnym rakiem piersi po przebytych leczeniu o założeniu radykalnym, obecną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych (HR+) i brakiem nadmiernej ekspresji receptora HER2 (HER2-) oraz wysokim ryzykiem nawrotu tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> • stopień zaawansowania IIB – III zaawansowania anatomicznego, • stopień zaawansowania IIA zaawansowania anatomicznego, w którym: <ul style="list-style-type: none"> ○ występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, lub ○ nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się: <ul style="list-style-type: none"> – stopień złośliwości histologicznej G3, albo – stopień złośliwości histologicznej G2 oraz występowanie któregośkolwiek z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> - Ki-67\geq20% i/lub - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym rakiem piersi
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Rybocyklib + inhibitor aromatazy tj. letrozol lub anastrozol stosowane w ramach leczenia adiuwantowego 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia neoadiuwantowa
Komparator	<p>Hormonoterapia adiuwantowa (ET, ag. <i>endocrine therapy</i>) obejmująca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory aromatazy (IA) tj. letrozol, anastrozol, • tamoksyfen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia neoadiuwantowa

2.3.2. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [22]. Korzystano z :

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- stron agencji regulatorowych i producentów leków.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, meta-analizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych, m.in.:
 - ASCO (American Society of Clinical Oncology),
 - ESMO (The European Society for Medical Oncology),
 - PUO (Polska Unia Onkologii),
 - PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej),
 - strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych (Novartis; <https://www.novctrd.com/>),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono we wrześniu 2024 roku i zaktualizowano w styczniu 2025 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■■■■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.5)* przez *The Cochrane Collaboration* [23].

Ocena Cochrane pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników (Aneks E) [24, 25].

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

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (m.in. liczebność, wiek, płeć, typ i podtyp raka piersi, stan sprawności według ECOG, wcześniejsze leczenie),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej terapii, bezpieczeństwa terapii i jakości życia pacjentów,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.5. Ekstrakcja danych

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

W analizie klinicznej w pierwszej kolejności ekstrahowano dane z publikacji głównej do badania i dla tych danych przedstawionych w tabelach nie umieszczano odnośnika do tekstu źródłowego. W uzasadnionych przypadkach ekstrahowano również dane z pozostałych publikacji do badania, doniesień konferencyjnych oraz raportów i w takich przypadkach każdorazowo w tabelach umieszczano informację o dokumencie źródłowym.

2.6. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (█). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (█).

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

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

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

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej oraz ich aktualizacji odnaleziono łącznie 1179 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 939 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 54 pozycje bibliograficzne (Rysunek 1, Rysunek 2).

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III o akronimie NATALEE, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo RBC stosowanego w skojarzeniu z adiuwantową terapią hormonalną w porównaniu z samym leczeniem hormonalnym, opisane w 24 publikacjach. W ramach przeprowadzonych przeszukań zidentyfikowano również 2 przeglądy systematyczne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów CDK 4/6 w terapii wczesnego raka piersi, w tym też RBC (Rysunek 1, Tabela 3). W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej (RWD, *real-world data*), jednak brak tych publikacji może być spowodowany niedawną (listopad 2024 roku) rejestracją RBC we wczesnym raku piersi.

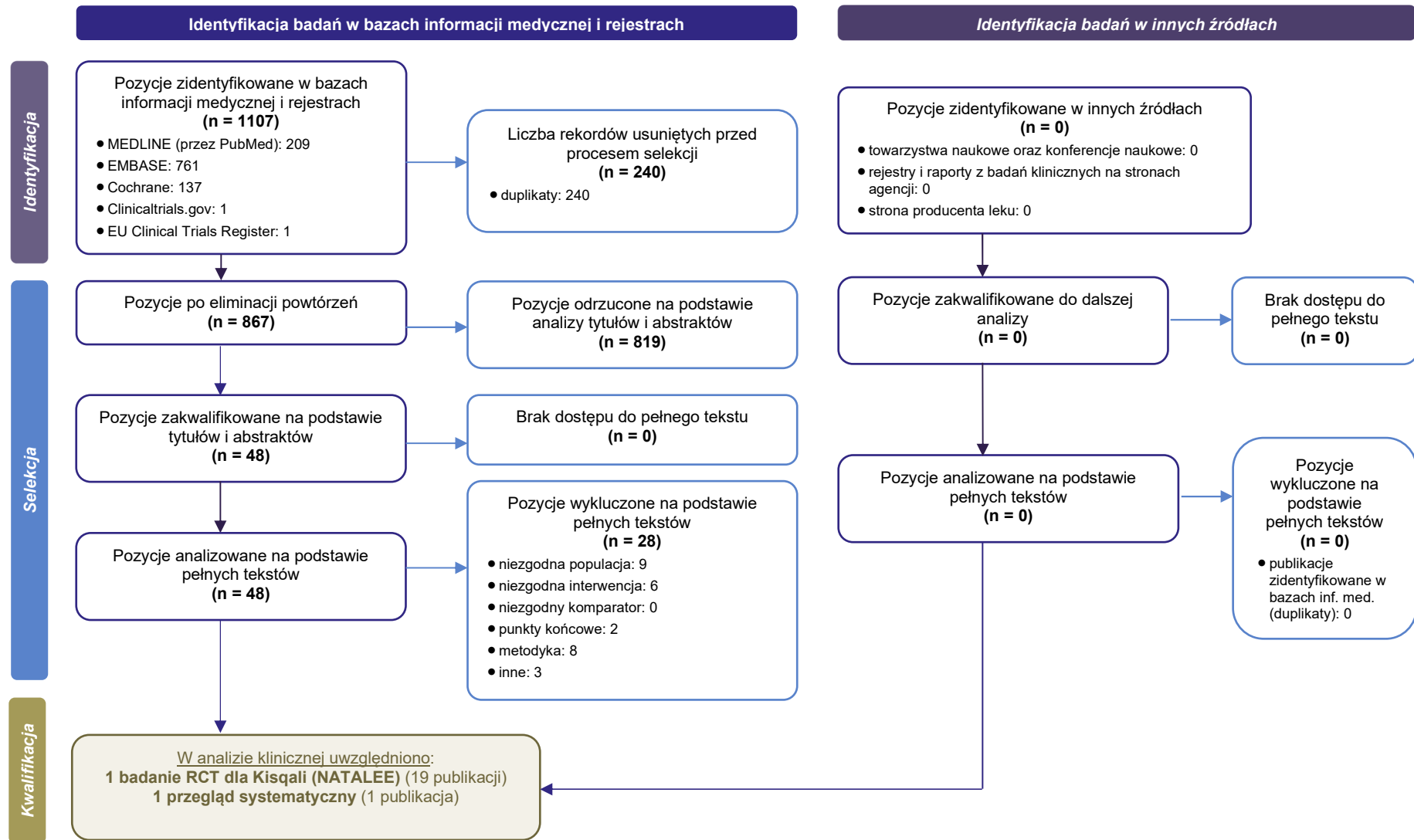
Tabela 3.
Badania i publikacje włączone do analizy klinicznej

Lp	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie kliniczne NATALEE			
1.	Bardia 2023	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[26]
2.	Barrios 2024	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[20]
3.	EUCTR2018-002998-21-ES 2019	Dane z rejestru badań WHO	[27]
4.	Fasching 2024	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[28]
5.	Fasching 2023	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[29]
6.	Hamilton 2024	Abstrakt konferencyjny	[30]
7.	Harbeck 2024	Abstrakt i poster konferencyjny	[31]
8.	Hortobagyi 2024a	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[32]
9.	Hortobagyi 2024b	Publikacja pełnotekstowa	[33]
10.	Hurvitz 2024	Abstrakt konferencyjny	[34]
11.	Loi 2024	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[35]
12.	McAndrew 2024	Abstrakt i poster konferencyjny	[36]
13.	NA 2023	Errata do publikacji Slamon 2023a	[37]
14.	NCT03701334	Dane z clinicaltrials.gov	[38]
15.	Slamon 2019	Abstrakt konferencyjny	[39]
16.	Slamon 2023a	Publikacja pełnotekstowa	[40]
17.	Slamon 2023b	Abstrakt konferencyjny	[41]
18.	Slamon 2024a	Publikacja pełnotekstowa*	[42]
19.	Slamon 2024b	Odpowiedź na komentarze do badania	[43]
20.	Untch 2024	Abstrakt i poster konferencyjny	[44]

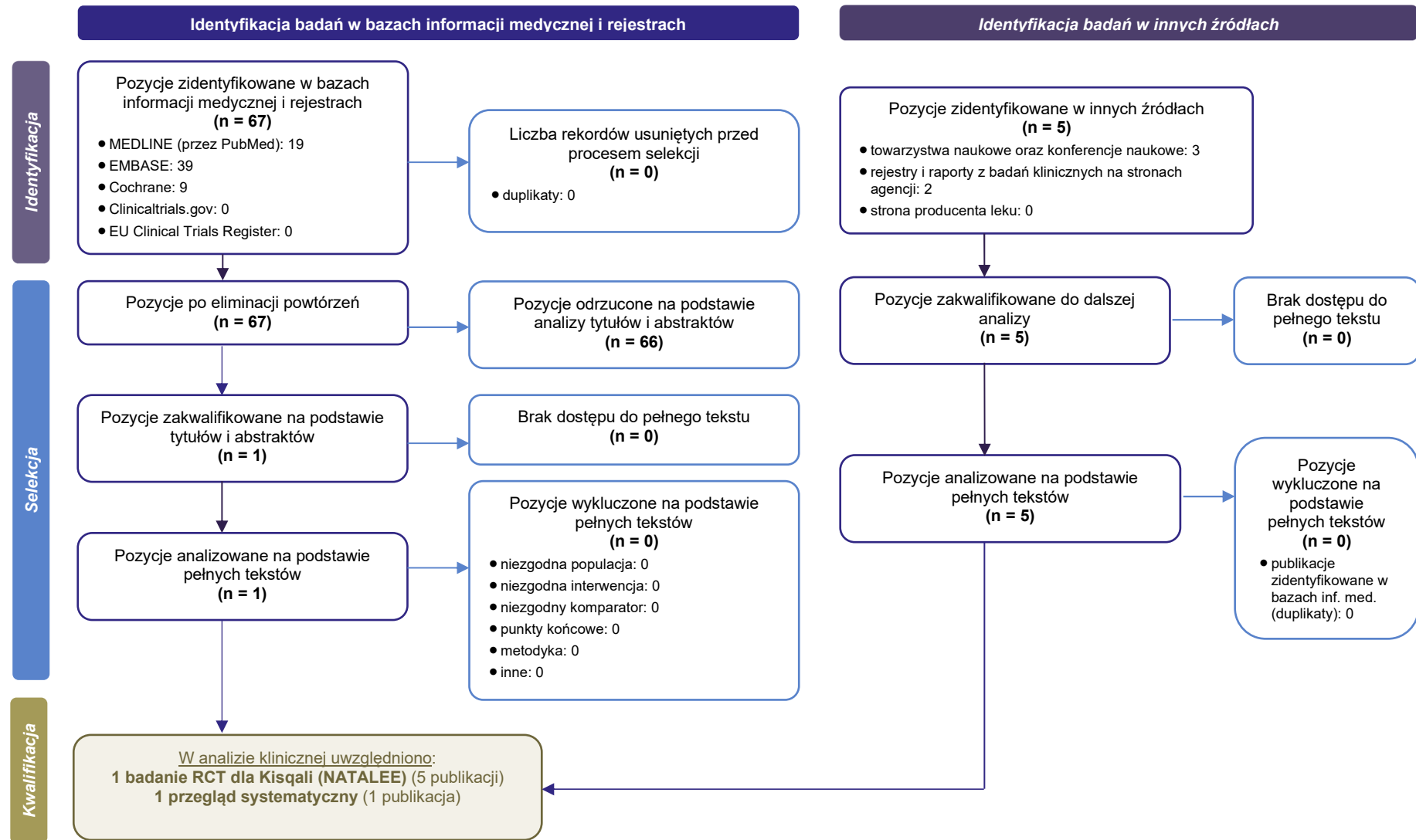
Lp	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
21.	Yardley 2024	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[45]
22.	Xu 2024	Abstrakt konferencyjny	[46]
23.	Raport EMA oceniający lek Kisqali		[19]
24.	Raport FDA oceniający lek Kisqali		[47]
Przegląd systematyczny			
1.	Ergun 2023	Przegląd systematyczny i meta-analiza	[48]
2.	Keskinkilic 2024	Przegląd systematyczny i meta-analiza	[49]

*Publikacja główna.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie główne z września 2024 roku)



Rysunek 2.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie aktualizacyjne ze stycznia 2025 roku)



4. Charakterystyka badania

Badanie NATALEE stanowiło dużą próbę obejmującą 5101 pacjentów rekrutowanych w wielu ośrodkach, w tym w 13 ośrodkach w Polsce. NATALEE to randomizowana, otwarta próba kliniczna III fazy przeprowadzona w układzie grup równoległych z randomizacją w stosunku 1:1 (typ badania IIA wg AOTMIT). Celem badania było ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania RBC w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy oraz porównanie go z terapią inhibitorem aromatazy (IA).

Populacja jak i interwencja z badania NATALEE są zgodne ze wskazaniami EMA [50] oraz populacją i interwencją objętą wnioskowanym programem lekowym.

Do badania włączono kobiety (niezależnie od statusu menopauzalnego) i mężczyzn będących po całkowitej chirurgicznej resekcji, z histologicznie potwierdzonym HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi w stadium II lub III zaawansowania anatomicznego z obecnym wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Wysokie ryzyko nawrotu choroby zostało zdefiniowane jako stadium IIA–B lub III raka piersi, przy czym w przypadku u chorych w stopniu zaawansowania anatomicznego IIA, w którym nie występowały przerzuty do pachowych węzłów chłonnych (N0), o zakwalifikowaniu chorego do udziału w badaniu decydowała obecność stopnia złośliwości histologicznej G3, albo obecność stopnia złośliwości histologicznej G2 z występowaniem Ki67 \geq 20% i/lub wskaźnika wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej [19, 42].

Ogółem 6068 chorych na raka piersi przeszło fazę przesiewową (*screeningu*) [19]. Kryteria włączenia do badania spełniło łącznie 5101 pacjentów (populacja ITT), których przydzielono do grupy leczonej RBC w skojarzeniu z IA (2549 pacjentów) lub IA (2552 pacjentów). Spośród włączonych do badania 420 pacjentek (8%) pochodziło z Polski. Odsetki pacjentów otrzymujących przydzielone leczenie były równie wysokie w obu grupach (99,1% w ramieniu RBC + IA oraz 95,7% w grupie kontrolnej) [19].

Dawkowanie terapii w badaniu było zgodne z zarejestrowanym przez EMA [50] i zgodne z wnioskowanym programem lekowym. RBC stosowano w ramach 28-dniowego cyklu. Lek podawano doustnie w dawce 400 mg raz na dobę w dniach 1–21., a w dniach 22.–28. miała miejsce 7-dniowa przerwa w otrzymywaniu RBC. Z kolei IA stosowanymi zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej były:

- letrozol (LTR) podawany doustnie w dawce 2,5 mg/dzień w sposób ciągły lub
- anastrozol (ANS) podawany doustnie w dawce 1 mg/dzień w sposób ciągły.

W ramach badania NATALEE letrozol otrzymało dwie trzecie pacjentów w obu grupach (67,5% w grupie badanej vs 65,5% w grupie kontrolnej), a terapię anastrozolem stosowało nieco ponad 30% chorych na raka piersi (31,6% w grupie badanej i 30,1% w grupie kontrolnej) [19]. Stosowanie tamoksyfenu w ramach badania NATALEE nie było możliwe (pacjenci, którzy wcześniej stosowali TMX – po rozpoczęciu badania zmieniali terapię na jeden z IA). Niemniej zgodnie z wynikami analiz dla IA oraz TMX przeprowadzonych w ramach APD [18], które wskazują na zbliżoną – lecz nie lepszą skuteczność

TMX w porównaniu z IA – zasadne jest wnioskowanie dla komparatora (terapii endokrynej, ET) w oparciu o wyniki badania NATALEE obejmujące terapię LTR i ANS.

U kobiet przed menopauzą i u mężczyzn LTR lub ANS były stosowane w skojarzeniu z gosereliną podawaną podskórnie Q4W (dzień 1 ± 3 każdego 28-dniowego cyklu) w dawce 3,6 mg. Goserelinę otrzymało nieco ponad 43% pacjentów w grupie leczonej RBC + IA oraz blisko 42% chorych w ramieniu kontrolnym.

Leczenie RBC kontynuowano przez maksymalnie 3 lata od daty randomizacji, lub krócej w przypadku wystąpienia:

- pierwszego nawrotu choroby:
 - wystąpienia miejscowego/regionalnego/odległego inwazyjnego nawrotu raka piersi i/lub
 - wystąpienia drugiego pierwotnego, inwazyjnego raka i/lub
 - zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,
- konieczności korekty leczenia z powodu toksyczności, skutkującej przerwaniem leczenia,
- przerwania leczenia RBC >28 dni z powodu toksyczności związanej z jego stosowaniem,
- przerwania leczenia z jakiegokolwiek powodu,
- wycofania zgody pacjenta,
- utraty z okresu *follow-up* lub
- zgonu pacjenta.

Charakterystyka wyjściowa populacji badania NATALEE była porównywalna między grupami RBC + IA i IA. Mediana wieku pacjentów w obu grupach wynosiła 52 lata. Ponad jedną trzecią chorych biorących udział w badaniu w obu grupach stanowili pacjenci w wieku 45–54 lat. Mediana czasu od otrzymania wstępnej diagnozy w obu ramionach badania wynosiła 11,7 mies. Do badania zakwalifikowano zarówno kobiety (99,6%), jak i mężczyzn (0,4%), a rozkład płci ujęty w badaniu odzwierciedla rzeczywistą sytuację epidemiologiczną, zgodnie z którą występowanie raka piersi u mężczyzn jest bardzo rzadkie [18]. Trochę ponad połowę włączonych do badania kobiet stanowiły pacjentki w wieku pomenopauzalnym (56% w grupie badanej i kontrolnej).

Pacjenci rasy białej stanowili ponad 73% chorych biorących udział w badaniu. Do badania włączano pacjentów o stanie sprawności określonym w skali ECOG (ang. *European Cooperative Oncology Group*) wynoszącym 0 lub 1. U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (83% i 84% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).

Do badania kwalifikowano chorych z HER2-ujemnym, hormonowrażliwym rakiem piersi. Większość chorych miała pozytywny status obu receptorów (ER+/PR+ obecne u 85% chorych z grupy badanej i 84% z grupy kontrolnej). W badaniu NATALEE blisko 60% chorych miało stwierdzone stadium III zaawansowania anatomicznego choroby, a po około 20% chorych miało zdiagnozowany nowotwór w stadium IIA lub IIB. W momencie diagnozy drugi stopień złośliwości histologicznej (G2) był odnotowany

u 57% chorych, a wysoki wskaźnik proliferacji (Ki-67 >20%) stwierdzono u 37% pacjentów. Testy genomowe przeprowadzono u około 13% pacjentów¹.

Wcześniejsze leczenie adiuwantowe i neoadiuwantowe przeżyło odpowiednio blisko 45% oraz 85% chorych. U większości pacjentów z obu grup stosowano wcześniej adiuwantową radioterapię (90% w obu grupach) oraz neoadiuwantową/adiuwantową chemioterapię (88% w obu grupach). Mediana czasu od przebycia leczenia operacyjnego (radykalnego) do momentu randomizacji wyniosła 7,9 mies. w grupie badanej i 7,8 mies. w grupie kontrolnej. Adiuwantową ET przed kwalifikacją do badania stosowało 72% vs 71% chorych w grupach badanej i kontrolnej. W ramach ET adiuwantowej 64% chorych stosowała IA a 13% stosowało lek z grupy antyestrogenów (np. TMX), który zgodnie z protokołem badania² w momencie rozpoczęcia przypisanej terapii zmieniano na jeden z IA.

W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na status menopauzalny (kobiety przed menopauzą i mężczyźni vs kobiety po menopauzie), stadium choroby wg zaawansowania anatomicznego (stadium II vs stadium III), przebycie wcześniejszej (neo)adiuwantowej chemioterapii (tak vs nie) i region geograficzny (Ameryka Północna/Europa Zachodnia/Oceania vs reszta świata). Alokacja pacjentów do grupy badanej i kontrolnej odbywała się z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS (ang. *Interactive Web Response System*).

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT, ang. *intention to treat*), natomiast w analizie bezpieczeństwa zastosowano zmodyfikowaną analizę (mITT), uwzględniającą pacjentów z populacji dla bezpieczeństwa (SP, ang. *safety population*), którzy zostali poddani randomizacji oraz otrzymali minimum 1 dawkę leku w ramach badania. Do analizy bezpieczeństwa zostało włączono przeważającą większość (97,4%) pacjentów biorących udział w badaniu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu NATALEE było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS, ang. *invasive disease-free survival*) w ocenie badacza. Pozostałymi ocenianymi w badaniu punktami końcowymi były:

- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS),
- przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS, *punkt eksploracyjny*),
- przeżycie wolne od lokoregionalnego nawrotu (LRRFS; *punkt eksploracyjny*),
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia,
- parametry farmakokinetyczne.

¹ Przeprowadzenie testu sygnatury genowej nie jest obligatoryjne do zakwalifikowania pacjenta do wnioskowanego programu lekowego, a same testy przeprowadzane są dość rzadko w związku z brakiem ich refundacji, stąd charakterystyka populacji badania NATALEE odpowiada wnioskowanej populacji i rzeczywistym warunkom diagnostycznym w Polsce.

² Zgodnie z protokołem badania NATALEE, randomizacja w jego ramach powinna nastąpić w ciągu maksymalnie 12 mies. od daty rozpoczęcia ET; w przypadku stosowania uzupełniającej obejmującej ET w postaci tamoksyfenu, przed randomizacją i rozpoczęciem ET obejmującej jeden z IA wymagany był okres wymywania [*washout*] wynoszący 5 okresów półtrwania tj. 35 dni; następnie pacjenci rozpoczęli leczenie IA.

Badanie NATALEE jest w toku, a jego wyniki pochodzą z trzech opublikowanych analiz, w tym analizy pośredniej dla skuteczności, analizy końcowej dla skuteczności oraz analizy eksploracyjnej, dla których mediana okresu obserwacji wyniosła odpowiednio 27,7 mies., 33,3 mies. i 44,2 mies. (Tabela 5).

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu NATALEE oceniono jako niskie we wszystkich obszarach (Tabela 4). Pomimo braku zaślepienia w badaniu nie zaobserwowano odstępstw od stosowania przypisanej interwencji wynikających z kontekstu badania, zatem zgodnie z algorytmem oceny wiarygodności badania wg Cochrane ryzyko błędu w domenie 2. pozostaje niskie. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B, Aneks C).

Tabela 4.
Skrócona ocena wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2) dla badania NATALEE

Domena	NATALEE
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N
Ogólne ryzyko błędu	N

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

Tabela 5.
Daty odcięcia, okres obserwacji i analizy przeprowadzone w badaniu NATALEE

Typ analizy	Mediana okresu obserwacji**	Data odcięcia (<i>cut-off</i>)	Szczegółowe informacje o planie analizy	Brak stosowania RBC w momencie analizy	Odsetek chorych, który zakończył 3-letnie leczenie RBC	Ref.
Pierwsza i druga analiza pośrednia (pierwsza analiza dla skuteczności)	bd	bd	<ul style="list-style-type: none"> Planowane gdy wystąpi 200 i 350 zdarzeń (iDFS). Brak opublikowanych wyników. 		bd	[40]
Trzecia analiza pośrednia* (druga analiza dla skuteczności)	27,7 mies.	11 stycznia 2023 roku	<ul style="list-style-type: none"> Planowana gdy wystąpi 425 zdarzeń (iDFS). Rzeczywista liczba zdarzeń iDFS: 426. Mediana okresu obserwacji od czasu randomizacji do <i>cut-off</i>: 34 mies. (min. 21 mies.). 	54,0%	20,2%	[19, 26, 41, 42]
Końcowa analiza dla skuteczności	33,3 mies.	21 lipca 2023 roku	<ul style="list-style-type: none"> Planowana gdy wystąpi 500 zdarzeń (iDFS). Rzeczywista liczba zdarzeń iDFS: 509. Mediana okresu obserwacji dla OS: 35,9 mies. 	78,3%	42,8%	[19, 20, 32, 33, 35, 36, 44, 45]
Analiza eksploracyjna	44,2 mies.	29 kwietnia 2024 roku	<ul style="list-style-type: none"> Planowana dla 4-letniego okresu obserwacji, gdy wszyscy pacjenci zakończą planowane 3-letnie leczenie RBC. Rzeczywista liczba zdarzeń iDFS: 603. 	100%	62,8%	[28, 34]

* W publikacji Slamon 2024 analizę nazwano jako drugą pośrednią (dla skuteczności), w EPAR EMA jako trzecią – w niniejszej AKL przyjęto nomenklaturę z EPAR EMA obejmującą wszystkie zaplanowane analizy. ** Dla 1-rzędowego punktu końcowego iDFS.

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej

We wszystkich analizowanych okresach obserwacji stosowanie terapii RBC + IA wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) w porównaniu ze stosowaniem IA (Tabela 6). Ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej w grupie RBC + IA dla mediany okresu obserwacji 44,2 mies. było niższe o 28% niż w grupie kontrolnej (Tabela 6, Wykres 1, Wykres 2). Większość zdarzeń w ramach iDFS obejmowała nawroty odległe, które częściej występowały w grupie kontrolnej w porównaniu z badaną (9,6% vs 6,9%; Wykres 3). Co należy podkreślić to fakt, że iDFS stanowi powszechnie stosowany punkt końcowy uznany za odpowiedni do wnioskowania o skuteczności terapii adiuwantowych w kontekście surogatu oraz specyfiki przebiegu hormonowrażliwego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi [18].

Wraz z czasem trwania badania różnica pomiędzy grupami badaną i kontrolną ulega stałemu zwiększeniu. Estymowany odsetek pacjentów pozostających przy życiu bez choroby inwazyjnej w 48. miesiącu był wyższy o blisko 5% w grupie RBC + IA w porównaniu z ramieniem kontrolnym, podczas gdy w 36. miesiącu różnica ta wynosiła niecałe 3% (Tabela 7, Wykres 1, Wykres 2).

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej nie stwierdzono interakcji pomiędzy analizowanymi podgrupami, co oznacza, że przewaga RBC + IA nad grupą kontrolną odnośnie do zmniejszenia ryzyka wystąpienia choroby inwazyjnej dotyczy całej analizowanej populacji, niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech (Aneks D.1).

Tabela 6.
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi

mFU (data odcięcia/cut-off)	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%CI]	Wartość p*
44,2 mies. (29 kwietnia 2024 roku)^a	263/2549 (10%)	340/2552 (13%)	0,72 [0,61; 0,84]	<0,0001
33,3 mies. (21 lipca 2023 roku)^b	226/2549 (9%)	283/2552 (11%)	0,75 [0,63; 0,89]	0,0012
27,7 mies. (11 stycznia 2023 roku)	189/2549 (7%)	273/2552 (9%)	0,75 [0,62; 0,91]	0,003 ^c

* Wartość p raportowana przez autorów badania. mFU – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z Fasching 2024 [28]. Wynik z 3 miejscami po przecinku wynosi: 0,715 [0,609; 0,840].

b) Dane pochodzą z Hortobagyi 2024 [32, 33].

c) W publikacji Slamon 2023b [41] i w raporcie EMA [19] dla porównania RBC + IA vs IA raportowano HR = 0,75 [0,62; 0,91]; p = 0,0014.

Tabela 7.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi

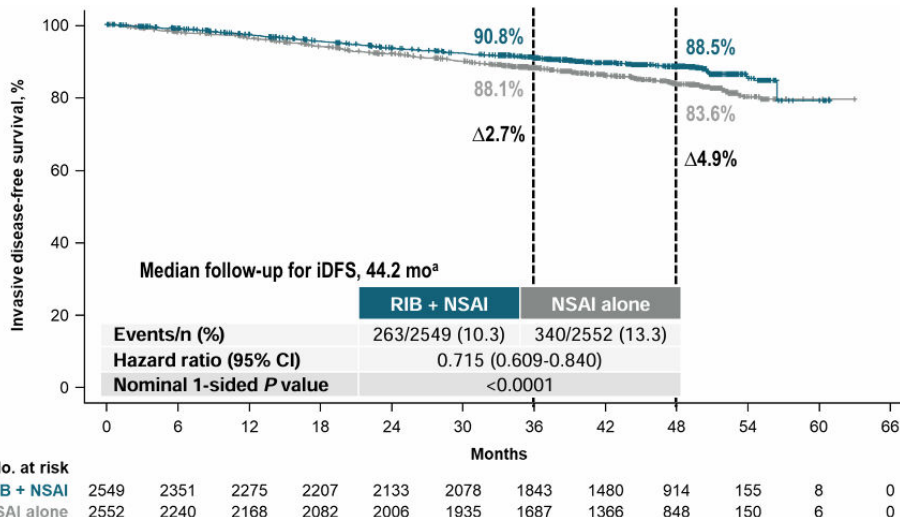
Czas od randomizacji	RBC + IA		IA	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]
44,2 mies. (29 kwietnia 2024 roku)				
4 lata ^a	2549	88,5% [bd]	2552	83,6% [bd]
3 lata ^a	2549	90,8% [bd]	2552	88,1% [bd]
33,3 mies. (21 lipca 2023 roku)^b				
3 lata ^b	2549	90,7% [89,3%; 91,8%]	2552	87,6% [86,1%; 88,9%]
2 lata ^b	2549	93,5% [bd]	2552	92,0% [bd]

mFU – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z Fasching 2024 [28].

b) Dane pochodzą z Hortobagyi 2024 [32, 33].

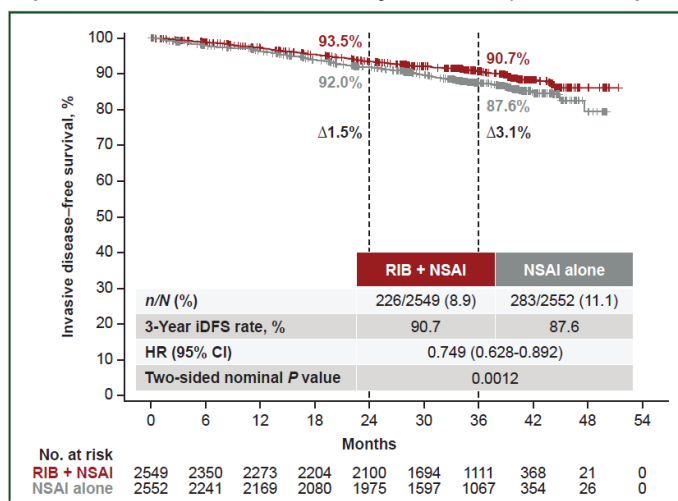
Wykres 1.
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 44,2 mies. (cut-off: 29 kwietnia 2024 roku)



Źródło wykresu: Fasching 2024 [28].

a) Dodatkowo 10,9 mies. obserwacji w porównaniu z końcową analizą iDFS określoną w protokole.

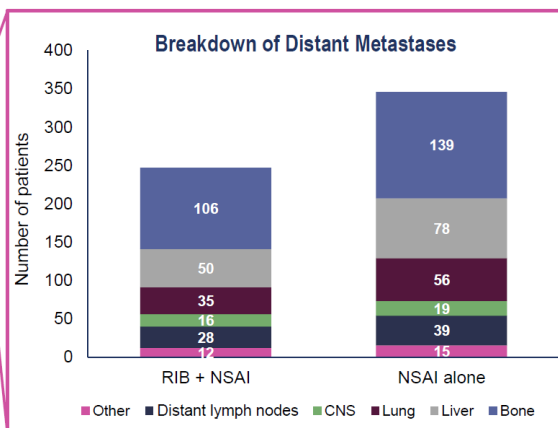
Wykres 2.
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 33,3 mies. (cut-off: 21 lipca 2023 roku)



Źródło wykresu: Hortobagyi 2024 [32, 33].

Wykres 3.**Rozkład zdarzeń w ramach iDFS (choroba inwazyjna) – mediana okresu obserwacji 44,2 mies. (cut-off: 29 kwietnia 2024 roku)**

Type and site of first iDFS event, n (%)	RIB + NSAI n=2549	NSAI Alone n=2552
Distant recurrence	176 (6.9)	246 (9.6)
Local/regional invasive recurrence	25 (1.0)	49 (1.9)
Second primary nonbreast cancer	39 (1.5)	40 (1.6)
Death	17 (0.7)	11 (0.4)
Invasive contralateral breast tumor	11 (0.4)	10 (0.4)
Invasive ipsilateral breast tumor	8 (0.3)	9 (0.4)



Źródło wykresu: Fasching 2024 [28].

5.2. Przeżycie wolne od przerzutów odległych

We wszystkich analizowanych okresach obserwacji stosowanie terapii RBC + IA wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od przerzutów odległych w porównaniu ze stosowaniem IA (Tabela 8, Wykres 4, Wykres 5). Ryzyko wystąpienia przerzutów odległych w grupie RBC + IA dla mediany okresu obserwacji 44,2 mies. było niższe o 28% niż w grupie kontrolnej (Tabela 8, Wykres 4). Estymowany 3-letni odsetek pacjentów pozostających przy życiu bez przerzutów odległych był wyższy o blisko 3% w ramieniu RBC + IA niż w grupie kontrolnej (Tabela 9). Wyniki odnośnie DDFS były spójne także w analizowanych podgrupach [34].

Tabela 8.**Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi**

mFU (data odcięcia/cut-off)	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%CI]	Wartość p*
44,2 mies. (29 kwietnia 2024 roku)^a	240/2549 (9%)	311/2552 (12%)	0,72 [0,60; 0,85]	<0,0001
33,3 mies. (21 lipca 2023 roku)^b	204/2549 (8%)	256/2552 (10%)	0,75 [0,62; 0,90]	0,0020
27,7 mies. (11 stycznia 2023 roku)	167/2549 (7%)	212/2552 (8%)	0,74 [0,60; 0,91]	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania. mFU – mediana okresu obserwacji

a) Dane pochodzą z Fasching 2024 [28] i Hurvitz 2024 [34]. Wynik z 3 miejscami po przecinku wynosi: 0,715 [0,604; 0,847].

b) Dane pochodzą z Hortobagyi 2024 [32].

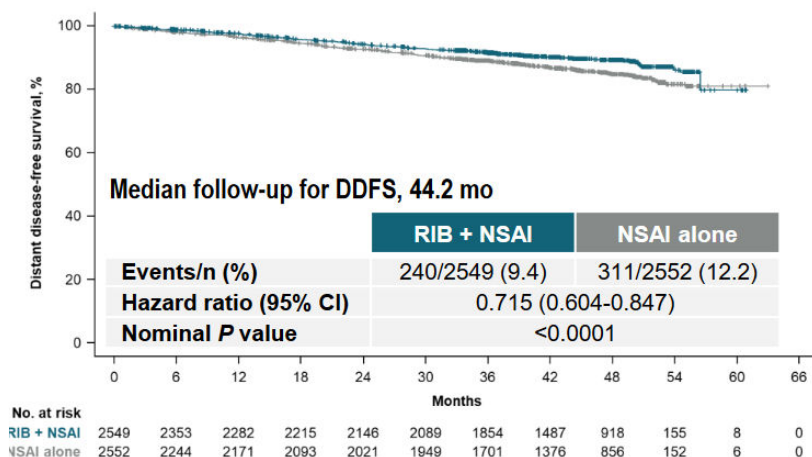
Tabela 9.**Estymowane 3-letnie przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi**

Czas od randomizacji	RBC + IA		IA	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]
3 lata^a	2549	91,5% [90,2; 92,7]	2552	88,9% [87,4; 90,2]

a) Dane pochodzą z raportu EMA [19]. Mediana okresu obserwacji 33,3 mies. (21 lipca 2023 roku).

Wykres 4.

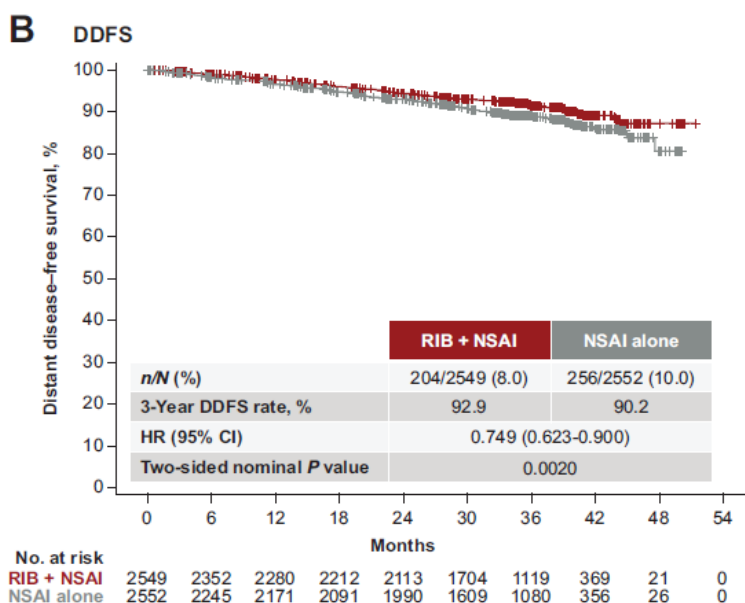
Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 44,2 mies. (*cut-off*: 29 kwietnia 2024 roku)



Źródło wykresu: Fasching 2024 [28].

Wykres 5.

Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 33,3 mies. (*cut-off*: 21 lipca 2023 roku)



Źródło wykresu: Hortobagyi 2024 [32, 33].

5.3. Przeżycie wolne od nawrotu choroby

W obu analizach dla median okresu obserwacji 27,7 mies. i 33,3 mies. wykazano, że dodanie RBC do terapii IA przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu choroby w porównaniu ze stosowaniem IA. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby dla obu okresów obserwacji było zredukowane o 27–28% w grupie leczonej RBC + IA w porównaniu z ramieniem kontrolnym (Tabela 10, Wykres 6). Estymowany 3-letni odsetek pacjentów pozostających przy życiu bez nawrotu choroby w obu analizach pośrednich był o 3% wyższy u pacjentów leczonych RBC + IA w porównaniu z grupą otrzymującą IA (Tabela 11).

Tabela 10.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi

mFU (data odcięcia/ <i>cut-off</i>)	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%CI]	Wartość p*
33,3 mies. (21 lipca 2023 roku) ^a	192/2549 (8%)	248/2552 (10%)	0,73 [0,60; 0,89]	0,0004
27,7 mies. (11 stycznia 2023 roku)	159/2549 (6%)	207/2552 (8%)	0,72 [0,58; 0,88]	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania.

FU –okres obserwacji.

a) Dane pochodzą z raportu EMA [19].Wartość p raportowana w Hortobagyi 2024 [32, 33] wynosi 0,0008.

Tabela 11.

Estymowane 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi

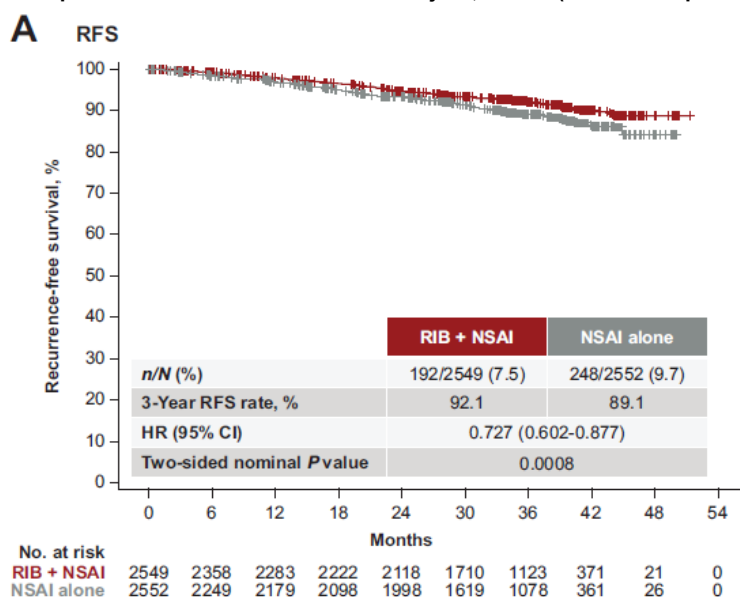
Czas od randomizacji	RBC + IA		IA	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]
3 lata ^a	2549	92,1% [90,9; 93,2]	2552	89,1% [87,6; 90,4]

FU –okres obserwacji.

a) Dane pochodzą z raportu EMA [19].

Wykres 6.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – – mediana okresu obserwacji 33,3 mies. (*cut-off*: 21 lipca 2023 roku)



Źródło wykresu: Hortobagyi 2024 [32, 33].

5.4. Przeżycie całkowite

W najnowszej analizie dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 44,2 mies. dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były jeszcze dojrzałe. Odnotowano 4% zgonów w grupie badanej i 5% zgonów w grupie kontrolnej. Wartość i kierunek HR wskazuje na numeryczną przewagę stosowania terapii adiuwantowej RBC + IA w porównaniu z IA odnośnie do redukcji ryzyka zgonu, a wynik ten zbliża się do granicy istotności statystycznej (HR = 0,83 [0,64; 1,07]; Tabela 12, Wykres 7; Tabela 13, Wykres 8).

Analizując wyniki dla przeżycia całkowitego pacjentów z HR+ HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi leczonych adiuwantowo należy pamiętać o specyfice tego wskazania wiążącej się z potrzebą długiego okresu obserwacji dla tego punktu końcowego [18]. W związku z powyższym do oceny skuteczności m.in. terapii stosowanych adiuwantowo stosuje się zastępcze punkty końcowe (surogaty), wykazujące silną korelację z OS i pozwalające na uzyskanie wyników w krótszym okresie obserwacji. Wyniki dla powszechnie uznawanych surogatów dla OS (por. APD Rozdz. 2.11 [18]) potwierdzające wysoką skuteczność RBC +IA względem IA przedstawiono powyżej (Rozdz. 5.1, 5.2, 5.3 i 5.4).

Tabela 12.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi

mFU (data odcięcia/cut-off)	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%CI]	Wartość p*
44,3 mies. (29 kwietnia 2024 roku) ^a	105/2549 (4%)	121/2552 (5%)	0,83 [0,64; 1,07]	0,0766
35,9 mies. (21 lipca 2023 roku) ^b	84/2549 (3%)	88/2552 (3%)	0,89 [0,66;1,20]	0,2263 ^c
30 mies. (11 stycznia 2023 roku)	61/2549 (2%)	73/2552 (3%)	0,76 [0,54; 1,07]	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania. mFU – mediana okresu obserwacji dla przeżycia całkowitego

a) Dane pochodzą z Fasching 2024 [28].

b) Dane pochodzą z Hortobagyi 2024 [32].

c) Dane pochodzą z raportu EMA [19].

Tabela 13.

Estymowane 3-letnie przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi

Czas od randomizacji	RBC + IA		IA	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI] ^b	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI] ^b
3 lata ^a	2549	97,0% [96,2; 97,6]	2552	96,1% [95,1; 96,9]

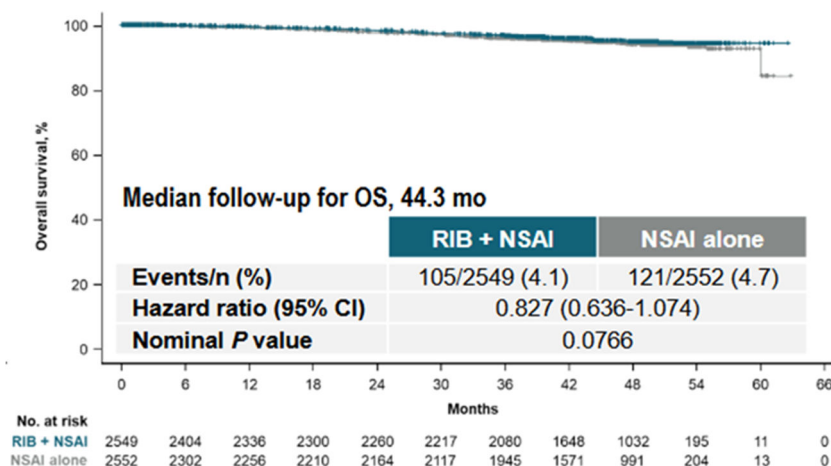
Mediana okresu obserwacji 35,9 mies. (data odcięcia/cut-off 21 lipca 2023 roku)

a) Dane pochodzą z Hortobagyi 2024 [32].

b) Dane dla CI pochodzą z raportu EMA [19].

Wykres 7.

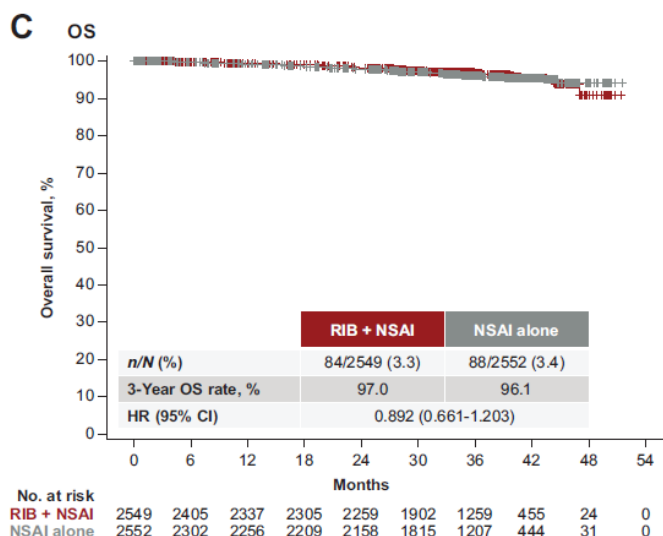
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 44,3 mies. (cut-off: 29 kwietnia 2024 roku)



Źródło wykresu: Fasching 2024 [28].

Wykres 8.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 35,9 mies. (cut-off: 21 lipca 2023 roku)



Źródło wykresu: Hortobagyi 2024 [32, 33].

5.5. Przeżycie wolne od nawrotu odległego

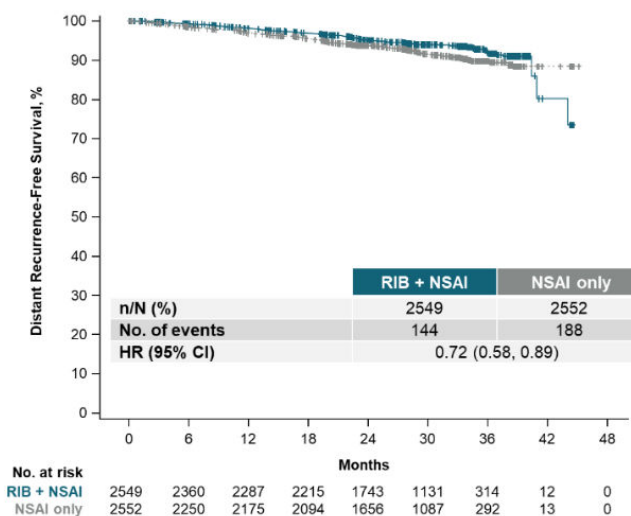
We wszystkich analizowanych okresach obserwacji wykazano, że dodanie RBC do IA w porównaniu z IA przyczynia się do statystycznie istotnego wydłużenia przeżycia bez nawrotu odległego (Tabela 14, Wykres 9). Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 44,2 mies. estymowane ryzyko wystąpienia nawrotu odległego było o 29% niższe w porównaniu z ryzykiem występującym w grupie kontrolnej.

Tabela 14.

Przeżycie bez nawrotu odległego (DRFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi

mFU (data odcięcia/cut-off)	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%CI]	Wartość p*
44,2 mies. (29 kwietnia 2024 roku)^a	bd	bd	0,71 [0,59; 0,84]	<0,0001
33,3 mies. (21 lipca 2023 roku)^a	178/2549 (7%)	227/2552 (9%)	0,74 [0,61; 0,90]	0,0012
27,7 mies. (11 stycznia 2023 roku)	144/2549 (6%)	188/2552 (7%)	0,72 [0,58; 0,89]	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania. FU – okres obserwacji. a) Dane pochodzące z Hurvitz 2024 [34]. b) Dane pochodzące z raportu EMA [19].

Wykres 9.**Przeżycie bez nawrotu odległego (DRFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – cut-off: 11 stycznia 2023 roku**

Źródło wykresu: Publikacja główna – Slamon 2024a [42].

5.6. Przeżycie wolne od nawrotu lokoregionalnego

Zgodnie z danymi pochodzącymi z trzeciej analizy pośredniej (data odcięcia 11 stycznia 2023 roku) ryzyko wystąpienia lokoregionalnego nawrotu raka piersi wśród leczonych RBC + IA było zredukowane o 28% w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela 15, Tabela 16).

Tabela 15.**Przeżycie wolne od nawrotu lokoregionalnego (LRRFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi**

mFU (data odcięcia/cut-off)	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%CI]	Wartość p*
27,7 mies. (11 stycznia 2023 roku) ^a	84/2549 (3,3%)	107/2552 (4,2%)	0,72 [0,54; 0,96]	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania. mFU – mediana okresu obserwacji

a) Dane pochodzą z raportu EMA [19].

Tabela 16.**Estymowane 3-letnie wolne od nawrotu lokoregionalnego (LRRFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi**

Czas od randomizacji	RBC + IA		IA	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI] ^b	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI] ^b
3 lata ^a	2549	96,0% [95,0; 96,8]	2552	93,0% [91,2; 94,4]

Mediana okresu obserwacji 35,9 mies. (data odcięcia/cut-off 21 lipca 2023 roku)

a) Dane pochodzą z raportu EMA [19].

5.7. Zaprzestanie terapii

W obu grupach badania NATALEE zbliżony odsetek chorych zaprzestał stosowania terapii (RBC 36%, IA w grupie badanej 28%, IA w grupie kontrolnej 32%). Co ważne, odsetek pacjentów zaprzestających leczenia RBC z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych pozostaje na zbliżonym poziomie w całym czasie trwania badania wynosząc 19–20% (Tabela 17). Konieczność redukcji dawki lub przerwania terapii RBC pojawiała się zwykle na początku trwania terapii (mediana czasu do redukcji dawki RBC wynosiła 3,15 mies., a mediana czasu do przerwania terapii RBC 4,17 mies. [20]). Odsetki pacjentów, którzy zaprzestali leczenia IA z powodu zdarzeń niepożądanych były takie same (5%) w grupie otrzymującej RBC + IA oraz w ramieniu kontrolnym. Z powodu nawrotu choroby w grupie RBC + IA leczenia RBC i IA zaprzestało odpowiednio 5% oraz 8% pacjentów, natomiast w ramieniu kontrolnym stosowania IA z tego powodu zaprzestało 11% chorych.

Tabela 17.
Zaprzestanie terapii dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi

Przyczyna zaprzestania terapii	RBC + IA			IA
	RBC + IA	RBC	IA	IA
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cut-off: 29 kwietnia 2024 roku^a				
Zaprzestanie terapii	bd	923/2549 (36%)	722/2549 (28%)	804/2552 (32%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	bd	509/2549 (20%)	136/2549 (5%)	124/2552 (5%)
Nawrót choroby	bd	127/2549 (5%)	196/2549 (8%)	267/2552 (11%)
Decyzja pacjenta	bd	160/2549 (6%)	206/2549 (8%)	189/2552 (7%)
Utrata z okresu <i>follow-up</i>	bd	8/2549 (<1%)	15/2549 (<1%)	21/2552 (<1%)
Zgon	bd	5/2549 (<1%)	9/2549 (<1%)	6/2552 (<1%)
Inne	bd	114/2549 (5%)	160/2549 (6%)	197/2552 (8%)
cut-off: 21 lipca 2023 roku^b				
Zaprzestanie terapii	bd	906/2549 (36%)	610/2549 (24%)	695/2552 (27%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	bd	498/2549 (20%)	131/2549 (5%)	113/2552 (4%)
cut-off: 11 stycznia 2023 roku				
Zaprzestanie terapii	bd	862/2549 (34%)	542/2524 (21%)	617/2552 (24%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	83/2524 (3%)	477/2549 (19%)	118/2549 (5%)	105/2552 (4%)
Nawrót choroby	bd	109/2549 (4%)	142/2549 (6%)	186/2552 (7%)
Zgon	bd	3/2549 (<1%)	5/2549 (<1%)	3/2552 (<1%)
Utrata z okresu <i>follow-up</i> ^c	bd	6/2549 (<1%)	8/2549 (<1%)	12/2552 (<1%)
Decyzja lekarza	bd	4/2549 (<1%)	25/2549 (1%)	26/2552 (1%)
Decyzja pacjenta	bd	139/2549 (5%)	13/2549 (<1%)	116/2552 (5%)
Inne	bd	14/2549 (<1%)	8/2549 (<1%)	8/2552 (<1%)
Wycofanie przed podmiot	bd	80/2549 (3%)	108/2549 (4%)	154/2552 (6%)

AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); mFU – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z Fasching 2024 [28].

b) Dane pochodzą z Hortobagyi 2024 [32, 33] oraz Barrios 2024 [20].

5.8. Zdarzenia niepożądane

Profil bezpieczeństwa RBC jest dobrze poznany – lek jest zarejestrowany i stosowany od kilku lat w większej dawce niż ujęta w niniejszej analizie klinicznej (600 mg vs 400 mg) we wskazaniu obejmującym przerzutowego raka piersi. Badanie NATALEE przeprowadzone w populacji chorych z wczesnym rakiem piersi nie wykazało pojawienia się nowych, nieznanych wcześniej zdarzeń niepożądanych, co potwierdziła także EMA [19].

Najnowsze dane dotyczące bezpieczeństwa terapii ocenianych w badaniu NATALEE są dostępne dla punktu odcięcia z 29 kwietnia 2024 roku, w ramach którego mediana ekspozycji na leczenie wynosiła około 45 mies. (Aneks D, Tabela 39). Leczenie RBC + IA w porównaniu z otrzymywaniem IA wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak neutropenia (w tym także ≥ 3 . stopnia), zdarzenia niepożądane związane z wątrobą (w tym także ≥ 3 . stopnia), wydłużenie odstępu QT, śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc (Tabela 18). Neutropenia (w tym też spadek liczby neutrofilii) była raportowana u 63% chorych leczonych RBC, a zdarzenia związane z funkcjami wątroby 27% chorych leczonych RBC, co jednak wiąże się ze specyfiką ocenianej terapii. Mediana czasu do wystąpienia neutropenii w stopniu 2. lub wyższym wynosiła 1 miesiąc, podobnie jak mediana czasu do zmniejszenia stopnia nasilenia neutropenii do ≤ 1 . stopnia, a zaprzestanie terapii RBC i/lub IA w grupie badanej z powodu pojawienia się neutropenii dotyczyło tylko 1,1% pacjentów [20]. Oznacza to, że zdarzenie to pojawiało się głównie na początku trwania leczenia i szybko ustępowało bądź zmniejszało nasilenie do ≤ 1 . stopnia. Z kolei zdarzenia obejmujące odstęp QT oraz śródmiąższową chorobę płuc były rzadkie i występowały u niewielkiego odsetka chorych w grupach badanej i kontrolnej (5% vs 2% oraz 2% vs 1%).

W porównaniu z leczeniem IA, dodanie RBC do terapii IA wiązało się natomiast z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia bólu stawów (Tabela 18).

Leczenie RBC + IA w porównaniu z otrzymywaniem IA wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia nudności, zmęczenia (w tym także ≥ 3 . stopnia), biegunki (w tym także ≥ 3 . stopnia), bólu głowy i zakrzepicy naczyń żylnych (Tabela 18). Przy czym należy zauważyć, że częstość występowania ww. zdarzeń w grupie badanej nie przekraczała 23–24% dla zdarzeń niespecyficznych jak nudności, ból głowy i zmęczenie, 15% dla biegunki i 1% dla zakrzepicy, a przeważająca większość tych zdarzeń łagodny charakter, gdyż odsetek występowania tych zdarzeń o stopniu 3. lub wyższym nie przekraczał 1% (Tabela 18).

Dla 27,7- oraz 33,3-miesięcznego okresu obserwacji odnotowano, że otrzymywanie RBC + IA w porównaniu z IA wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia, zdarzeń niepożądanych 3. stopnia, zdarzeń niepożądanych 4. stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badaną i kontrolną w zakresie zgonów oraz zdarzeń niepożądanych 5. stopnia (Aneks D.3).

Pozostałe dane pochodzące z krótszych okresów obserwacji tj. 27,7 mies. (Aneks D.3) oraz 33,3 mies. (Aneks D.3) są spójne z wynikami dla najdłuższego okresu obserwacji (44,2 mies.) opisanego powyżej. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie leczonej RBC + IA były neutropenia i leukopenia oraz zdarzenia obejmujące parametry laboratoryjne jak zwiększone stężenie ALT i AST, zmniejszona liczba neutrofilii i zmniejszona liczba białych krwinek (Aneks D.3.).

Tabela 18.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania i klinicznie istotne zdarzenia niepożądane ogółem oraz ≥ 3 . stopnia raportowane dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – (cut-off: 29 kwietnia 2024 roku)^a

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				≥ 3 . stopnia			
	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA		RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH/NTT [95%CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
AE szczególnego zainteresowania								
Neutropenia*	1586/2526 (63%)	110/2441 (5%)	13,93 [11,58; 16,77]	NNH = 1 [1; 1]	1122/2526 (44%)	22/2441 (1%)	49,28 [32,44; 74,88]	NNH = 2 [2; 2]
Gorączka neutropeniczna	8/2526 (<1%)	0/2441 (0%)	16,43 [0,95; 284,47]	NNH = 315 [181; 1191]	8/2526 (<1%)	0/2441 (0%)	16,43 [0,95; 284,47]	NNH = 315 [181; 1191]
AE związane z wątrobą^b	674/2526 (27%)	278/2441 (11%)	2,34 [2,06; 2,66]	NNH = 6 [5; 7]	217/2526 (9%)	41/2441 (2%)	5,11 [3,68; 7,11]	NNH = 14 [12; 17]
Wydłużenie odstępu QT	136/2526 (5%)	39/2441 (2%)	3,37 [2,37; 4,79]	NNH = 26 [20; 36]	25/2526 (1%)	17/2441 (1%)	1,42 [0,77; 2,62]	0,003 [-0,002; 0,008]
Wydłużenie odstępu QT w EKG	111/2526 (4%)	20/2441 (1%)	5,36 [3,34; 8,61]	NNH = 27 [22; 37]	5/2526 (<1%)	2/2441 (<1%)	2,42 [0,47; 12,44]	0,001 [-0,001; 0,003]
Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc^c	40/2526 (2%)	22/2441 (1%)	1,76 [1,05; 2,95]	NNH = 146 [77; 1474]	0/2526 (0%)	2/2441 (<1%)	0,19 [0,01; 4,02]	-0,001 [-0,002; 0,001]
AE o znaczeniu klinicznym								
Ból stawów	980/2526 (39%)	1083/2441 (44%)	0,87 [0,82; 0,93]	NNT = 18 [13; 36]	25/2526 (1%)	32/2441 (1%)	0,75 [0,45; 1,27]	-0,003 [-0,009; 0,003]
Nudności	593/2526 (24%)	193/2441 (8%)	2,97 [2,55; 3,46]	NNH = 6 [5; 7]	5/2526 (<1%)	2/2441 (<1%)	2,42 [0,47; 12,44]	0,001 [-0,001; 0,003]
Ból głowy	578/2526 (23%)	420/2441 (17%)	1,33 [1,19; 1,49]	NNH = 17 [12; 28]	10/2526 (<1%)	5/2441 (<1%)	1,93 [0,66; 5,65]	0,002 [-0,001; 0,005]
Zmęczenie	576/2526 (23%)	330/2441 (14%)	1,69 [1,49; 1,91]	NNH = 10 [8; 13]	20/2526 (1%)	5/2441 (<1%)	3,87 [1,45; 10,28]	NNH = 170 [102; 506]
Biegunka	369/2526 (15%)	147/2441 (6%)	2,43 [2,02; 2,91]	NNH = 11 [9; 14]	15/2526 (1%)	2/2441 (<1%)	7,25 [1,66; 31,66]	NNH = 195 [120; 522]
Zakrzepica	28/2526 (1%)	12/2441 (<1%)	2,25 [1,15; 4,42]	NNH = 162 [90; 811]	15/2526 (1%)	7/2441 (<1%)	2,07 [0,85; 5,07]	0,003 [-0,001; 0,007]

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; EKG – elektrokardiogram; MedDRA – międzynarodowy słownik terminologii medycznej (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*); mFU – mediana okresu obserwacji; QTc – skorygowany odstęp QT.

* Zdarzenie obejmujące neutropenię oraz zmniejszoną liczbę neutrofilii.

a) Dane pochodzą z Fasching 2024 [28].

b) Obejmuje terminy MedDRA, które dotyczą zaburzeń wątroby związanych z lekami. Do AE związanych z wątrobą należały głównie zwiększenia stężeń ALT/AST, bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny.

c) Obejmuje terminy MedDRA, które dotyczą śródmiąższowej choroby płuc.

5.9. Jakość życia pacjentów

Jakość życia pacjentów w badaniu NATALEE oceniano przy użyciu 4 kwestionariuszy:

- EORTC QLQ-C30 służącego do oceny jakości życia u pacjentów onkologicznych, składającego się z 3 modułów tj. skali czynnościowej, skali objawowej i ogólnej oceny jakości życia,
- EORTC QLQ-BR23 umożliwiającego pomiar wpływu raka piersi na jakość życia, złożonego z 5 wielopytaniowych skal oraz 3 pojedynczych pozycji,
- EQ-5D-5L prezentującego ogólny stan zdrowia w ocenie pacjenta za pomocą wizualnej skali analogowej VAS (ang. *visual analog scale*) oraz
- HADS służącego do określenia poziomu lęku i depresji, składającego się z 2 niezależnie ocenianych podskal, które umożliwiają określenie prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń lękowych i depresyjnych.

W trakcie trwania terapii w obu ramionach badania NATALEE jakość życia pacjentów utrzymywała się na podobnym poziomie, a zmiany w jej obrębie nie były znaczne. Oznacza to, że mimo dodania drugiego leku do terapii hormonalnej, jakość życia pacjentów pozostaje na zbliżonym poziomie.

Globalny stan zdrowia oceniany w ramach EORTC QLQ-C30 w obu ramionach badania NATALEE nie uległ znacznym zmianom w czasie, a także nie zaobserwowano różnic w funkcjonowaniu społecznym w stosunku do stanu wyjściowego (Wykres 11, Wykres 12, Tabela 19) Po dodaniu RBC do IA funkcjonowanie fizyczne pacjentów zostało utrzymane w trakcie leczenia w porównaniu z IA (Wykres 10). Funkcjonowanie emocjonalne uległo podobnemu obniżeniu w obu grupach (Wykres 13), nie zaobserwowano jednak znacznych różnic w funkcjonowaniu emocjonalnym między ramieniem RBC + IA, a grupą kontrolną.

W trakcie trwania badania NATALEE objawy ze strony piersi ocenione w ramach EORTC QLQ-BR23 zostały szybko zredukowane, a następnie poprawiały się w wolniejszym tempie w trakcie otrzymywania przez pacjentów leczenia (Wykres 14, Tabela 20).

Pacjenci biorący udział w badaniu NATALEE oceniali swój obecny ogólny stan zdrowia w wizualnej skali analogowej EQ-VAS (zakres wyników: 0-100, gdzie wynik 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a wynik 100 odpowiada najlepszemu wyobrażalnemu stanowi zdrowia) [29, 42]. W obu ramionach badania NATALEE w trakcie trwania terapii nie odnotowano istotnego statystycznie wpływu na domenę EQ-VAS (Tabela 21). Dodanie RBC do IA nie wpłynęło na pogorszenie wyników w domenie EQ-VAS w porównaniu z IA.

Wyniki odnotowane w obu podskalach kwestionariusza HADS nie zmieniły się znacząco w czasie trwania leczenia zarówno w ramieniu RBC + IA, jak i grupie kontrolnej (Wykres 16, Wykres 17, Tabela 22).

Tabela 19.

Średnia zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 34 mies. (*cut-off*: 11 stycznia 2023 roku)

Domena	RBC + IA		IA		RBC + IA vs IA
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI] ^a
Wartość początkowa					
Funkcjonowanie fizyczne	2475	84,99 (14,87)	2465	84,99 (14,87)	0,00 [-0,83; 0,83]
Globalny stan zdrowia	2477	73,68 (17,67)	2465	73,82 (17,77)	-0,14 [-1,13; 0,85]
Funkcjonowanie społeczne	2478	83,25 (22,55)	2464	83,20 (22,36)	0,05 [-1,20; 1,30]
Funkcjonowanie emocjonalne	2478	78,97 (20,07)	2465	79,55 (19,51)	-0,58 [-1,68; 0,52]
Zmiana względem wartości początkowej (3 lata)					
Funkcjonowanie fizyczne	1051	-1,50 (bd)	989	-1,34 (bd)	ND
Globalny stan zdrowia	1052	-3,10 (bd)	991	-1,96 (bd)	ND
Funkcjonowanie społeczne	1052	0,26 (bd)	992	1,39 (bd)	ND
Funkcjonowanie emocjonalne	1053	-4,52 (bd)	992	-3,97 (bd)	ND

Dane pochodzą z Fasching 2023 [29].

a) Obliczenia własne.

Tabela 20.

Średnia zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-BR23 względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 34 mies. (*cut-off*: 11 stycznia 2023 roku)

Domena	RBC + IA		IA		RBC + IA vs IA
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI] ^a
Wartość początkowa					
Objawy ze strony piersi	2459	20,04 (18,40)	2450	19,70 (18,48)	0,34 [-0,69; 1,37]
Zmiana względem wartości początkowej (3 lata)					
Objawy ze strony piersi	1048	-6,04 (bd)	979	-7,89 (bd)	NDbd

Dane pochodzą z Fasching 2023 [29].

a) Obliczenia własne.

Tabela 21.

Średnia zmiana wyników ogólnego stanu zdrowia pacjenta, ocenianego przy użyciu EQ-VAS kwestionariusza EQ-5D-5L, względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 34 mies. (*cut-off*: 11 stycznia 2023 roku)

Domena	RBC + IA		IA		RBC + IA vs IA
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI] ^a
Wartość początkowa					
EQ-VAS	2473	78,33 (14,93)	2466	78,05 (15,09)	0,28 [-0,56; 1,12]
Zmiana względem wartości początkowej (3 lata)					
EQ-VAS	1051	-1,50 (bd)	987	0,09 (bd)	ND

Dane pochodzą z Fasching 2023 [29].

a) Obliczenia własne.

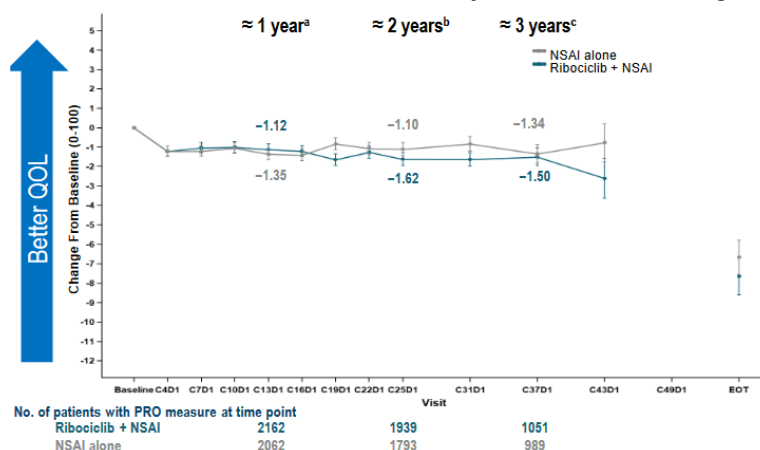
Tabela 22.
Średnia zmiana wyników w subskalach HADS względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 34 mies. (*cut-off*: 11 stycznia 2023 roku)

Domena	RBC + IA		IA		RBC + IA vs IA
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI] ^a
Wartość początkowa					
Lęk	2457	6,02 (3,68)	2454	6,11 (3,80)	-0,09 [-0,30; 0,12]
Depresja	2453	3,69 (3,22)	2453	3,71 (3,24)	-0,02 [-0,20; 0,16]
Zmiana względem wartości początkowej (3 lata)					
Lęk	1044	0,27 (bd)	982	0,04 (bd)	ND
Depresja	1042	0,92 (bd)	980	0,70 (bd)	ND

Dane pochodzą z Fasching 2023 [29].

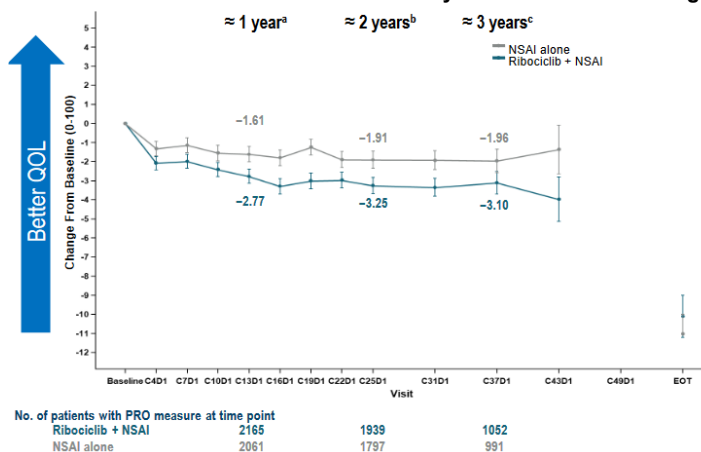
a) Obliczenia własne.

Wykres 10.
Średnia zmiana wyników w domenie „funkcjonowanie fizyczne” kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi



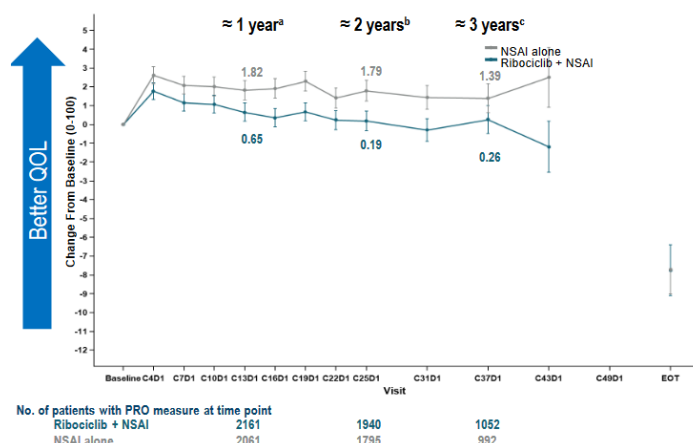
Źródło wykresu: Fasching 2023 [29] – mediana okresu obserwacji 34 mies. *cut-off*: 11 stycznia 2023 roku. a) Tydzień 49/dzień 1, C13D1. b) Tydzień 97/dzień 1, C25D1. c) Tydzień 145/dzień 1, C37D1.

Wykres 11.
Średnia zmiana wyników w domenie „globalny stan zdrowia” kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi



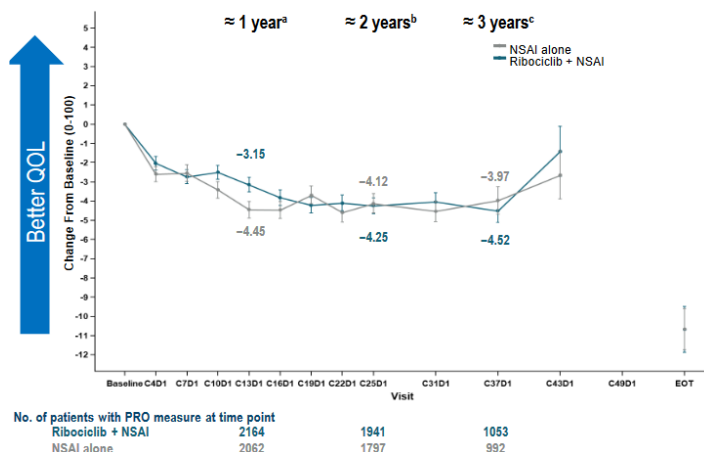
Źródło wykresu: Fasching 2023 [29] – mediana okresu obserwacji 34 mies. *cut-off*: 11 stycznia 2023 roku.. a) Tydzień 49/dzień 1, C13D1. b) Tydzień 97/dzień 1, C25D1. c) Tydzień 145/dzień 1, C37D1.

Wykres 12.
Średnia zmiana wyników w domenie „funkcjonowanie społeczne” kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi



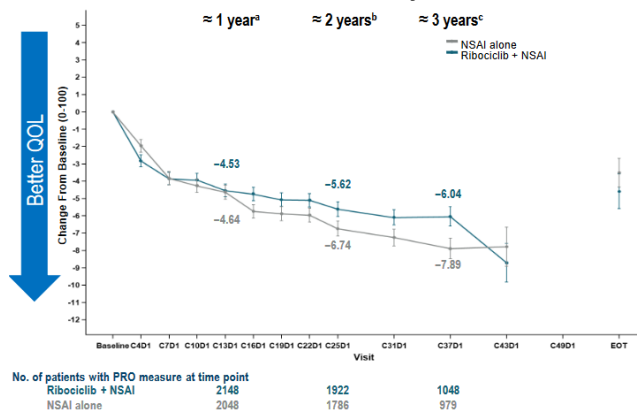
Źródło wykresu: Fasching 2023 [29] – mediana okresu obserwacji 34 mies. cut-off: 11 stycznia 2023 roku. a) Tydzień 49/dzień 1, C13D1. b) Tydzień 97/dzień 1, C25D1. c) Tydzień 145/dzień 1, C37D1.

Wykres 13.
Średnia zmiana wyników w domenie „funkcjonowanie emocjonalne” kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi



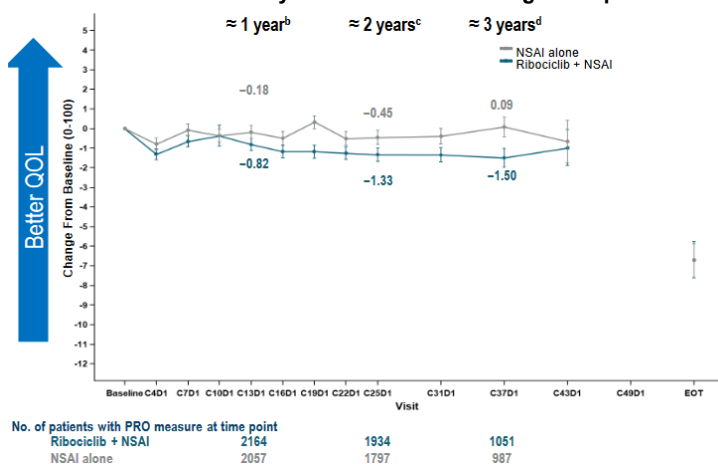
Źródło wykresu: Fasching 2023 [29] – mediana okresu obserwacji 34 mies. cut-off: 11 stycznia 2023 roku. a) Tydzień 49/dzień 1, C13D1. b) Tydzień 97/dzień 1, C25D1. c) Tydzień 145/dzień 1, C37D1.

Wykres 14.
Średnia zmiana wyników w domenie „objawy ze strony piersi” kwestionariusza EORTC QLQ-BR23 względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi



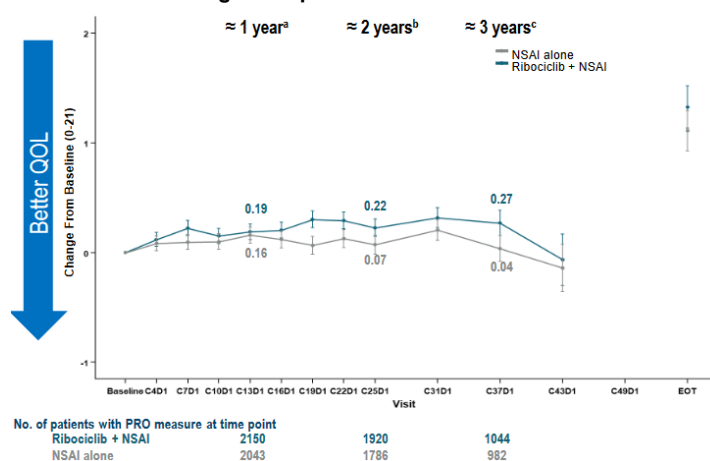
Źródło wykresu: Fasching 2023 [29] – mediana okresu obserwacji 34 mies. cut-off: 11 stycznia 2023 roku. a) Tydzień 49/dzień 1, C13D1. b) Tydzień 97/dzień 1, C25D1. c) Tydzień 145/dzień 1, C37D1.

Wykres 15.
Średnia zmiana wyników w domenie EQ-VAS kwestionariusza EQ-5D-5L^a względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi



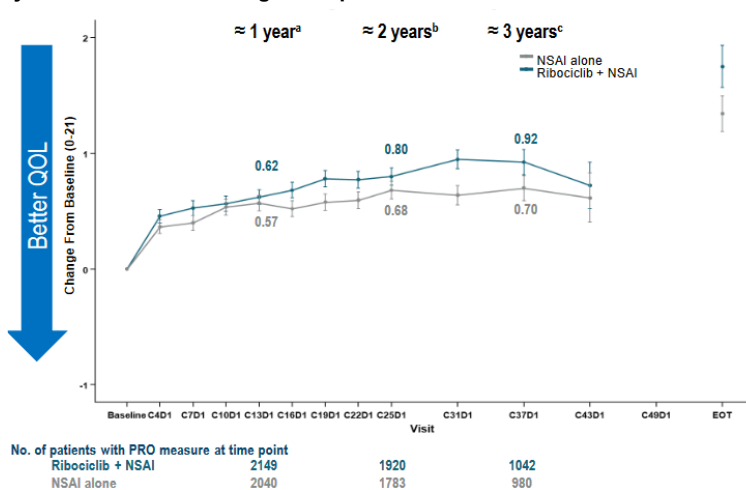
Źródło wykresu: Fasching 2023 [29] – mediana okresu obserwacji 34 mies. *cut-off*: 11 stycznia 2023 roku. a) EQ-VAS był częścią instrumentu EQ-5D-5L PRO. b) Tydzień 49/dzień 1, C13D1. c) Tydzień 97/dzień 1, C25D1. d) Tydzień 145/dzień 1, C37D1.

Wykres 16.
Średnia zmiana wyników w subskali HADS dla lęku względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi



Źródło wykresu: Fasching 2023 [29] – mediana okresu obserwacji 34 mies. *cut-off*: 11 stycznia 2023 roku. a) Tydzień 49/dzień 1, C13D1. b) Tydzień 97/dzień 1, C25D1. c) Tydzień 145/dzień 1, C37D1.

Wykres 17.
Średnia zmiana wyników w subskali HADS dla depresji względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi



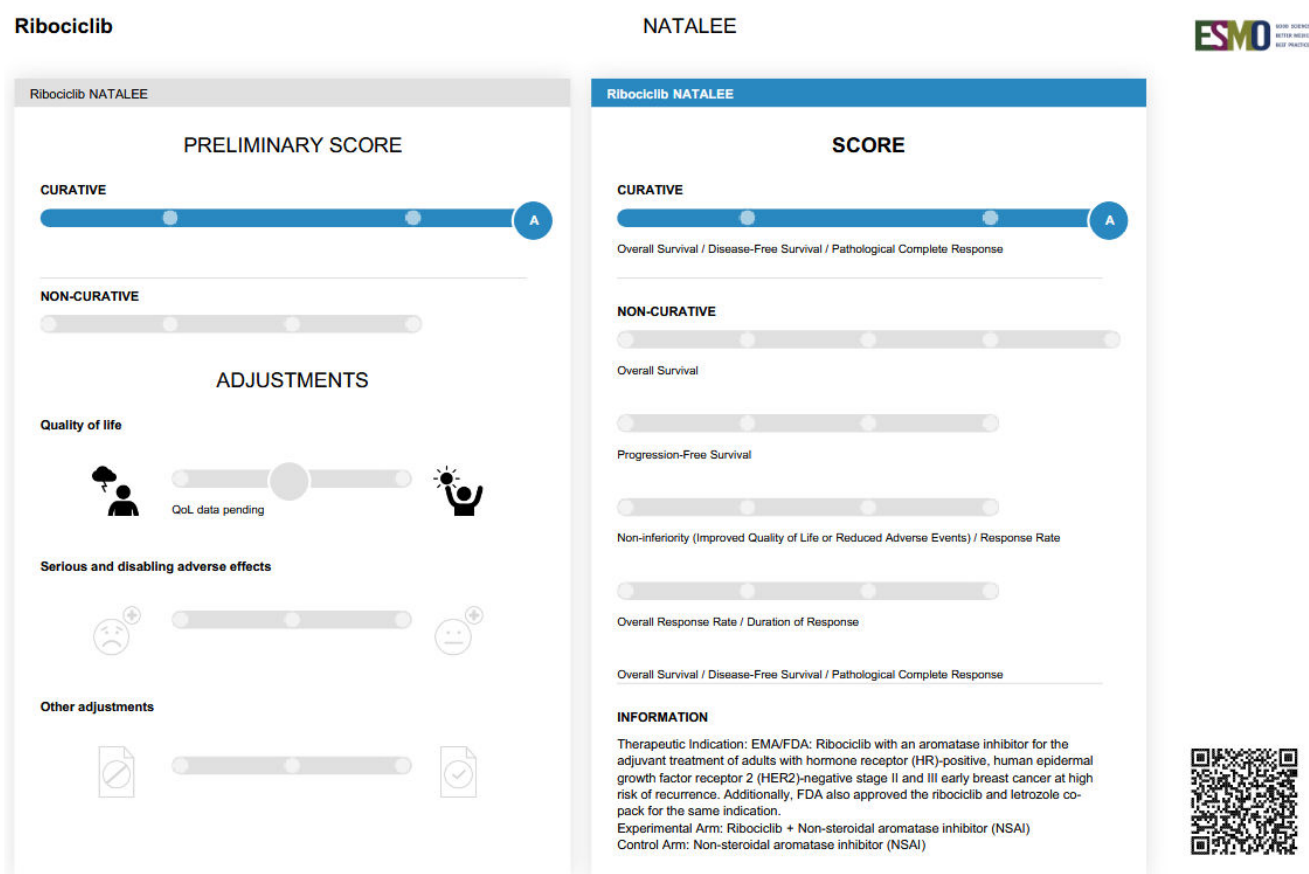
Źródło wykresu: Fasching 2023 [29] – mediana okresu obserwacji 34 mies. *cut-off*: 11 stycznia 2023 roku. a) Tydzień 49/dzień 1, C13D1. b) Tydzień 97/dzień 1, C25D1. c) Tydzień 145/dzień 1, C37D1.

6. Ocena korzyści klinicznej ESMO–MCBS

Ocenę korzyści klinicznej przeprowadzono dla badania rejestracyjnego NATALEE, zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej wg ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS). Do oceny zastosowano formularz nr 1, przeznaczony do oceny interwencji stosowanych adiuwantowo lub takich, których celem jest potencjalne wyleczenie pacjenta.

Zdefiniowanym w badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym był iDFS. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 1 to A (w zakresie A-B-C) i świadczy o najwyższej korzyści klinicznej ocenianej interwencji. Wg ESMO-MCBS dla badania NATALEE uzyskano najwyższy wynik w tej skali („A”; Rysunek 3), co wskazuje na bardzo wysoką korzyść kliniczną RBC i stanowi argument uzasadniający refundację tej terapii w populacji docelowej [51].

Rysunek 3.
Ocena korzyści klinicznej ESMO-MCBS dla RBC w badaniu NATALEE [51]



7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

7.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rybocyklibu, letrozolu, anastrozolu oraz tamoksyfenu opublikowanych na stronach:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

RYBOCYKLIB

Na stronie URPL odnaleziono jeden dokument zawierający komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący zmiany warunków przechowywania i okresu ważności dla produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) [52].

Na stronie EMA odnaleziono natomiast trzy dokumenty Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC; ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment committee*). W dokumencie z czerwca 2020 roku wskazano na potrzebę aktualizacji ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc oraz powiązanych zaleceń dotyczących modyfikacji dawki [53]. Dokument z listopada 2023 roku dotyczy odnotowania 30 przypadków rumienia wielopostaciowego w EudraVigilance i 1 przypadku w literaturze. PRAC uznał, że dalsza ocena sygnału dotyczącego rumienia wielopostaciowego jest uzasadniona. Zwrócono się również do podmiotów odpowiedzialnych za produkty lecznicze Kisqali (rybocyklib), Ibrance (palbocyklib) i Verzenio (abemacyklib), aby przedłożyły one do EMA m.in. skumulowane przeglądy przypadków rumienia wielopostaciowego (w tym przeglądy opublikowanej literatury, dane ze spontanicznych raportów oraz raportów z badań). Wskazano, że podmioty te powinny omówić potrzebę potencjalnych zmian w informacji o produkcie i/lub planie zarządzania ryzykiem [54]. W dokumencie z kwietnia 2024 roku PRAC wskazał, że istnieje związek przyczynowy między stosowaniem inhibitorów CDK, a rumieniem wielopostaciowym. Wskazano, że informacja o produkcie Kisqali powinna zostać zaktualizowana, aby uwzględnić informację, że rumień wielopostaciowy występuje „rzadko” [55].

Jak donoszą cztery komunikaty z systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS, ang. *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*) z lat 2020–2021, FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w związku z sygnałami bezpieczeństwa dotyczącymi zdarzeń zakrzepowych i zatorowych [56], zespołu Stevensa-Johnsona [57], drugiego pierwotnego nowotworu

[58] oraz zjawisko nawrotu odczynów popromiennych [59] dla rybocyklibu. Na stronie FDA zidentyfikowano komunikat z września 2019 roku, w którym znajduje się ostrzeżenie, dotyczące stosowania leków Kisqali (rybocyklib), Ibrance (palbocyklib) i Verzenio (abemacyklib). Ich przyjmowanie może wiązać się z pojawieniem się ciężkiego zapalenia płuc (rzadka częstość występowania). Objawy zapalenia płuc mogą obejmować niedotlenienie, kaszel, duszność lub nacieki śródmiąższowe w badaniach radiologicznych (u pacjentów, u których wykluczono inne przyczyny). U pacjentów, u których wystąpią nowe lub nasilające się objawy ze strony układu oddechowego należy zaprzestać stosowania inhibitorów CDK 4/6, a u pacjentów z ciężką śródmiąższową chorobą płuc i/lub zapaleniem płuc leczenie należy przerwać na stałe [60]. Sekcje: „Dawkowanie i sposób podawania”, „Ostrzeżenia i środki ostrożności” oraz „Informacje dla pacjenta” zostały uzupełnione o informacje dotyczące śródmiąższowej choroby płuc i zapalenia płuc [61].

Na stronie MHRA odnaleziono doniesienie z czerwca 2021 roku, które dotyczyło odnotowania przypadków śródmiąższowej choroby płuc i zapalenia płuc (w tym przypadków śmiertelnych lub o ciężkim przebiegu) u chorych stosujących inhibitory CDK 4/6 (abemacyklib, palbocyklib, rybocyklib). Od momentu dopuszczenia do leków obrotu do stycznia 2021 roku w Wielkiej Brytanii odnotowano 1 przypadek śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc u pacjenta leczonego RBC [62].

LETROZOL

Na stronie URPL odnaleziono komunikat z października 2017 roku dotyczący stanowiska Grupy koordynującej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh, ang. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures*). Treść stanowiska CMDh, do którego zamieszczono odnośnik na stronie URPL, nie była dostępna [63].

W dokumencie EMA z 2019 roku wskazano, że ChPL powinien zostać uzupełniony o zdarzenia niepożądane takie jak zapalenie ścięgna („niezbyt często”) oraz zerwanie ścięgna („rzadko”) [64]. Na stronie EMA odnaleziono również dokument z 2017 roku, dotyczący zmian w ChPL. Uzupełniono informacje dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania:

- hiperbilirubinemia i żółtaczka („niezbyt często”),
- ból w klatce piersiowej („często”),
- kołatania serca („często”) oraz
- zapalenie stawów („często”) [65].

Jak donosi komunikat z FAERS z 2023 roku, FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w związku z sygnałem bezpieczeństwa dotyczącym chorób ścięgien [66]. W 2017 roku ChPL letrozolu została uzupełniona o ostrzeżenie dotyczące ryzyka toksyczności zarodkowo-płodowej [67]. W 2024 roku ChPL letrozolu uzupełniono o informację dotyczącą zgłaszania przez pacjentów zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej [68].

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących LTR opublikowanych na stronie MHRA.

ANASTROZOL

Na stronie URPL odnaleziono komunikat z kwietnia 2021 roku, który dotyczył uzupełnienia ChPL o informację dotyczącą bardzo często występującego zdarzenia niepożądanego – depresji [63], w związku z rekomendacją PRAC z lutego 2021 roku [69].

Na stronie EMA odnaleziono cztery dokumenty PRAC. W dokumentach z października 2019 roku oraz lutego 2020 roku odnaleziono informacje, dotyczące sygnału o halucynacjach związanych ze stosowaniem anastrozolu. Po przeanalizowaniu dostępnych dowodów, PRAC uznał, że związek przyczynowy między leczeniem anastrozolem a występowaniem halucynacji nie jest wystarczająco silny, dlatego dalsze działania regulacyjne nie były uzasadnione. PRAC wskazał, że podmiot odpowiedzialny powinien monitorować przypadki halucynacji w ramach rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem [70, 71]. Dokumenty PRAC z grudnia 2020 roku oraz września 2021 roku dotyczyły sygnału o zaburzeniach depresyjnych. PRAC po przeanalizowaniu dostępnych dowodów z opisów przypadków w bazach danych EudraVigilance i Lareb, literatury oraz zbiorczych przeglądów (w tym danych z badań klinicznych oraz badania EUPAS39770, oceniającego obecność związku między występowaniem depresji, a leczeniem anastrozolem [72]) uznał, że istnieją wystarczające dowody na występowanie związku między stosowaniem anastrozolu, a pojawieniem się zaburzeń depresyjnych. Uzupełniono ChPL o informację, że depresja jest bardzo często występującym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem anastrozolem [73, 74].

Jak donosi komunikat z FAERS z 2023 roku, FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w związku z sygnałem bezpieczeństwa dotyczącym chorób ścięgien [66]. W 2018 roku ChPL anastrozolu została uzupełniona o ostrzeżenie dotyczące ryzyka toksyczności zarodkowo-płodowej [75]. W 2024 roku ChPL anastrozolu uzupełniono o informację dotyczącą zgłaszania przez pacjentów chorób ścięgien [76].

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ANS opublikowanych na stronie MHRA.

TAMOKSYFEN

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących TMX opublikowanych na stronie URPL oraz FDA.

Na stronie EMA odnaleziono dokument z 2021 roku, dotyczący zmian w ChPL. Dodano ostrzeżenie dotyczące karmienia piersią w okresie stosowania tamoksyfenu. Nie jest ono zalecane ze względu na to, że lek i jego czynne metabolity z czasem kumulują się w mleku kobiet karmiących piersi. ChPL uzupełniono również o informację, że tamoksyfen może wywołać lub zaostrzać objawy obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Dodano również informację o tym, że podczas stosowania tamoksyfenu notowano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne

martwicze oddzielenie się naskórka. Określono, że martwicze oddzielenie się naskórka jest rzadko występującym zdarzeniem niepożądanym [77].

Na stronie MHRA odnaleziono komunikat z grudnia 2014 roku, który dotyczył możliwego wpływu genetycznych wariantów genu CYP2D6 oraz interakcji między lekami na odpowiedź na leczenie tamoksyfenem. U pacjentek z dysfunkcją alleli genu CYP2D6 lub pacjentek równocześnie leczonych inhibitorami enzymu CYP2D6, może nastąpić obniżenie stężenia metabolitów tamoksyfenu, które najmocniej wiążą się z receptorem estrogenu. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków będących silnymi inhibitorami enzymu CYP2D6, takich jak paroksetyna, fluoksetyna, bupropion chinidyna, cynakalcet wraz z tamoksyfenem, ponieważ mogą wpływać na proces biotransformacji tamoksyfenu do głównego metabolitu, którym jest endoksyfen. W komunikacie podkreślono również, że dowody, które wskazują na wpływ genotypu na wyniki leczenia tamoksyfenem są niejednoznaczne, dlatego obecnie nie zaleca się przeprowadzenia testów genetycznych przed rozpoczęciem leczenia tamoksyfenem [78].

7.2. Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA i WHO

RAPORTY EUDRAVIGILANCE

Poniżej przedstawiono dane EMA, pochodzące z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym, gromadzone przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku.

Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek:

- rybocyklibu (2017 rok) zgłoszono 9156 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- letrozolu (2004 rok) zgłoszono 18 537 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- anastrozolu (1998 rok) zgłoszono 9468 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- tamoksyfenu (1994 rok) zgłoszono 14 718 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu (Tabela 23).

Tabela 23.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance [79] – aktualne na 27.01.2025

Zdarzenia niepożądane	RBC	LTR	ANS	TMX
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	9156	18 537	9468	14 718

RAPORTY WHO

Zarządzana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*), a dokładnie przez WHO Uppsala Monitoring Centre) baza VigiBase gromadzi doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Od czasu rozpoczęcia zgłaszania zdarzeń dla:

- rybocyklibu (2017 rok) zgłoszono 28 955 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania,
- letrozolu (2004 rok) zgłoszono 33 029 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania,
- anastrozolu (1998 rok) zgłoszono 19 906 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej,
- tamoksyfenu (1994 rok) zgłoszono 25 732 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, a najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (Tabela 24).

Tabela 24.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych raportowanych przez WHO [80] – aktualne na 27.01.2025

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu			
	RBC	LTR	ANS	TMX
Data pierwszego zgłoszenia	2014	1997	1996	1976
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	6294	4239	738	1083
Zaburzenia serca	1242	1355	764	774
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	69	179	58	155
Zaburzenia słuchu i błędnika	304	463	335	294
Zaburzenia endokrynologiczne	131	180	173	162
Zaburzenia wzroku/oka	1038	1414	1100	2033
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7474	6417	3624	3066
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	10 579	10 120	6058	5975
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1737	1000	424	979
Zaburzenia układu immunologicznego	1306	682	392	277
Infekcje i infestacje	3294	2691	1173	1001
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2984	2722	2125	1103
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	8434	5427	2799	2129

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu			
	RBC	LTR	ANS	TMX
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2182	1994	997	1002
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3868	9223	6917	3099
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4524	5402	2411	4210
Zaburzenia układu nerwowego	3996	5359	4161	3241
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	7	114	7	65
Problemy z produktem	236	412	346	275
Zaburzenia psychiczne	2007	2847	2211	1937
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	937	938	499	450
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	642	1040	899	2871
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3488	3219	1774	1895
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5341	5274	3508	3675
Okoliczności społeczne	33	148	201	99
Procedury chirurgiczne i medyczne	178	474	357	163
Zaburzenia naczyniowe	1672	2796	2236	3171

7.3. Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ChPL

Poniżej przedstawiono najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane uwzględnione w charakterystykach produktów leczniczych zawierających RBC, ANS, LTR i TMX (Tabela 25).

W ChPL rybocyklibu wskazano częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych z rakiem piersi we wczesnym stadium. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanyymi w stopniu 3. / 4. (które zgłaszano z częstością >2%) w zestawie danych, dla których częstość była większa w grupie stosującej produkt Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI) niż w grupie stosującej AI w monoterapii były: neutropenia, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby i leukopenia [50].

Zgodnie z ChPL rybocyklibu, w populacji chorych z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanyymi w stopniu 3. / 4. (zgłaszanymi z częstością >2%) w danych zbiorczych, dla których częstość była większa w grupie Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym niż w grupie placebo w dowolnym leczeniu skojarzonym, były: neutropenia, leukopenia, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, limfopenia, zakażenia, ból pleców, niedokrwistość, uczucie zmęczenia, hipofosfatemia i wymioty [50].

Wskazano, że większość zdarzeń niepożądanych miało miejsce w ciągu pierwszych kilku tygodni stosowania LTR. Wystąpiły one maksymalnie u około jednej trzeciej pacjentek otrzymujących LTR w leczeniu nowotworu z przerzutami oraz u około 80% pacjentek otrzymujących leczenie uzupełniające i przedłużone leczenie uzupełniające [81–87]. Wskazano również, że wiele zdarzeń niepożądanych

można przypisać farmakologicznym skutkom pozbawienia estrogenów (uderzenia gorąca, wypadanie włosów i krwawienie z pochwy) [88]. Wśród ważnych zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić po zastosowaniu LTR wyszczególniono: zdarzenia w obrębie kośćca takie jak osteoporoza i (lub) złamania kości oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zdarzenia mózgowo-naczyniowe i zakrzepowozatorowe) [81–87].

W ChPL anastrozolu wskazano częstość występowania określonych zdarzeń niepożądanych dla mediany okresu obserwacji 68 miesięcy po rozpoczęciu badania ATAC, które niezależnie od przyczyn wystąpiły w czasie prowadzenia badania lub do 14 dni po zakończeniu podawania produktu w tym badaniu. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: uderzenia gorąca (35,7%), bóle i sztywność stawów (35,6%), zaburzenia nastroju (19,3%), zmęczenie/osłabienie (18,6%), nudności i wymioty (12,7%), złamania kości (10,2%) [89–95].

Zdarzenia niepożądane występujące po zastosowaniu TMX wynikają albo z działania farmakologicznego leku (np. uderzenia gorąca, krwawienie z dróg rodnych, upławy, świąd sromu, przemijające nasilenie objawów choroby nowotworowej), albo z działania ogólnego (np. zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, rozkojarzenie oraz w bardzo rzadkich przypadkach zatrzymanie płynów w ustroju i łysienie) [96].

Tabela 25.
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa RBC, ANS, LTR i TMX

Substancja	Najczęstsze zdarzenia niepożądane
RBC	<ul style="list-style-type: none"> • Rak piersi we wczesnym stadium: Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ang. <i>adverse drug reactions</i>, ADRs) (zgłaszanymi z częstością $\geq 20\%$) w zestawie danych, dla których częstość była większa w grupie stosującej produkt Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI) niż w grupie stosującej AI w monoterapii były: neutropenia, zakażenia, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, leukopenia i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby [50]. • Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi: Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ang. <i>adverse drug reactions</i>, ADRs) (zgłaszanymi z częstością $\geq 20\%$) w zestawie danych zbiorczych, dla których częstość była większa w grupie Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym niż w grupie placebo w dowolnym leczeniu skojarzonym, były: neutropenia, zakażenia, nudności, uczucie zmęczenia, biegunka, leukopenia, wymioty, ból głowy, zaparcie, łysienie, kaszel, wysypka, ból pleców, niedokrwistość i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby [50].
LTR	Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi ^a w badaniach klinicznych były: uderzenia gorąca, hipercholesterolemia, bóle stawowe, uczucie zmęczenia, nasilone pocenie się i nudności [81–88]
ANS	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, pokrzywka, bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osłabienie [89–95]
TMX	Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą: zatrzymanie płynów, nudności, wysypka skórna (w tym rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa Johnsona lub pęcherzyca), upławy, nieregularne cykle miesięczkowe aż do całkowitego zahamowania miesiączkowania u pacjentek przed menopauzą, krwawienie z dróg rodnych, uderzenia gorąca, (częściowo w wyniku przeciwestrogenowego działania tamoksyfenu), zmęczenie [96–98]

a) W ChPL produktu leczniczego Aromek wskazano, że najczęściej występowały uderzenia gorąca, nudności i łysienie [88].

8. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne (Ergun 2023 oraz Keskinkilic 2024) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo adiuwantowego stosowania inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z ET w porównaniu z ET w leczeniu pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi. W ramach przeglądów przeprowadzono metaanalizę wyników badań dla inhibitorów CDK 4/6 – rybocyklibu, abemacyklibu i palbocyklibu. Charakterystyki oraz główne wnioski z przeglądów przedstawiono poniżej (Tabela 26 i Tabela 27). Wiarygodność opracowań oceniono jako niskiej jakości zgodnie z AMSTAR II (Tabela 28).

Tabela 26.
Charakterystyka odnalezionego opracowania wtórnego Ergun 2023 [48]

Kryterium	Opis
Cel	Porównanie raportowanych w RCT danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia adiuwantowego inhibitorami CDK 4/6 w skojarzeniu z ET w porównaniu z terapią ET u pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi
Źródła informacji medycznej (data przeszukania / rodzaj analizy)	PubMed, Cochrane Library, EMBASE, ClinicalTrials, badania prezentowane na konferencjach medycznych: <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i> , <i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i> i <i>San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)</i> oraz listy referencyjne zidentyfikowanych publikacji (czerwiec 2023 roku/przegląd systematyczny i meta-analiza)
Porównywane interwencje	Leczenie adiuwantowe inhibitorami CDK 4/6 w skojarzeniu z ET vs ET
Liczba badań (liczba pacjentów)	4 badania RCT (N = 17 749) NATALEE dla rybocyklibu monarchE dla abemacyklibu PALLAS, PENELOPE-B dla palbocyklibu
Wnioski	Wykazano, że stosowanie inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z ET wiąże się z wydłużeniem iDFS w porównaniu z stosowaniem ET, a wyniki dotyczące poprawy iDFS były spójnie pomiędzy analizowanymi podgrupami pacjentów z HR+/HER2- rakiem piersi we wczesnym stadium.
Ocena w skali AMSTAR II	Niskiej jakości (1 krytyczna wada oraz niekrytyczne wady)

Tabela 27.
Charakterystyka odnalezionego opracowania wtórnego Keskinkilic 2024 [49]

Kryterium	Opis
Cel	Porównanie raportowanych w RCT danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia adiuwantowego inhibitorami CDK 4/6 w skojarzeniu z ET w porównaniu z terapią ET u pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi
Źródła informacji medycznej (data przeszukania / rodzaj analizy)	PubMed, Web of Science oraz Scopus (marzec 2024 roku/przegląd systematyczny i meta-analiza)
Porównywane interwencje	Leczenie adiuwantowe inhibitorami CDK 4/6 w skojarzeniu z ET vs ET
Liczba badań (liczba pacjentów)	4 badania RCT (N = 17 749) NATALEE dla rybocyklibu monarchE dla abemacyklibu PALLAS, PENELOPE-B dla palbocyklibu
Wnioski	Wykazano, że stosowanie inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z ET wiąże się z wydłużeniem iDFS w porównaniu z stosowaniem ET, a przyjmowanie rybocyklibu lub abemacyklibu w skojarzeniu z ET wiąże się z wydłużeniem DRFS. Wykazano również, że stosowanie inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z ET wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia bólu stawów oraz uderzeń gorąca w porównaniu z otrzymaniem ET.
Ocena w skali AMSTAR II	Niskiej jakości (1 krytyczna wada oraz niekrytyczne wady)

Tabela 28.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Domena	Ergun 2023	Keskinilic 2024
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK	TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK	Częściowo TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	NIE	NIE
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK	TAK
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	TAK	TAK
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	TAK
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Niskiej jakości	Niskiej jakości

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

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

9. Wnioski

Terapia adiuwantowa RBC + IA cechuje się wysoką skutecznością wśród kobiet oraz mężczyzn z wczesnym HR+/HER2- rakiem piersi w porównaniu z stosowaniem IA.

W ocenie skuteczności terapii adiuwantowych, których celem jest opóźnienie i redukcja ryzyka nawrotu choroby znaczną rolę odgrywają punkty końcowe związane z oceną dalszego przebiegu choroby. W analizie klinicznej opartej o badanie randomizowane NATALEE wykazano, że leczenie skojarzone RBC + IA w porównaniu z IA przyczynia się do statystycznie istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej. Terapia RBC + IA w porównaniu z IA w sposób istotny statystycznie przyczynia się również do wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu choroby, przeżycia bez nawrotu odległego oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych, a także wydłużenia przeżycia wolnego od lokoregionalnego nawrotu raka piersi. Co więcej, przeprowadzone analizy warstwowe dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wykazały, że obserwowany w całej populacji badania NATALEE efekt terapeutyczny jest spójny także w podgrupach pacjentów.

Zdarzenia niepożądane raportowane u chorych leczonych RBC + IA były przewidywalne i spójne z profilem bezpieczeństwa RBC + IA obserwowanym już wcześniej. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych występujących w ramieniu RBC + IA należały: neutropenia, zwiększenie wartości wskaźników wątrobowych (aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej), zmęczenie i nudności. W porównaniu z leczeniem IA, dodanie RBC do terapii IA wiązało się natomiast z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia bólu stawów.

Niemniej jednak dodanie RBC do IA w porównaniu z monoterapią IA nie powoduje różnic w jakości życia pacjentów, w tym w globalnej ocenie stanu zdrowia, obszarach związanych z fizycznym, społecznym i emocjonalnym funkcjonowaniem pacjenta, obciążeniem dolegliwościami z powodu choroby oraz poziomem lęku i depresji. Oznacza to, że mimo dodania drugiego leku do terapii hormonalnej, przy wysokim efekcie terapeutycznym i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa jakość życia pacjentów pozostaje na zbliżonym i stałym poziomie.

Na wysokie znaczenie terapeutyczne RBC w leczeniu adiuwantowym raka piersi wskazują również wyniki przeprowadzonej oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem skali ESMO-MCBS – RBC dodany do hormonoterapii uzyskał najwyższy możliwy wynik (A), co świadczy o jego wysokim potencjalnie terapeutycznym.

10. Ograniczenia

Wyniki niniejszej analizy klinicznej oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie następujących ograniczeń:

1. Badanie NATALEE było badaniem otwartym, bez zaślepienia. Niemniej EMA uznała, że przeprowadzenie badania z otwartą próbą kliniczną było zasadne, ponieważ w praktyce trudno byłoby dokonać zaślepienia w badaniu w którym profil bezpieczeństwa w grupie badanej i kontrolnej jest odmienny [19].
2. Komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest hormonoterapia, w ramach której stosuje się inhibitor aromatazy (letrozol, anastrozol) lub tamoksyfen. W ramach badania NATALEE letrozol otrzymało dwie trzecie pacjentów w obu grupach (67,5% w grupie badanej vs 65,5% w grupie kontrolnej), a terapię anastrozolem stosowało nieco ponad 30% chorych na raka piersi (31,6% w grupie badanej i 30,1% w grupie kontrolnej) [19]. Stosowanie tamoksyfenu w ramach badania NATALEE nie było możliwe (pacjenci, którzy wcześniej stosowali TMX – po rozpoczęciu badania zmieniali terapię na jeden z IA, co także będzie możliwe w warunkach polskich). Niemniej wyniki analiz dla IA oraz TMX przeprowadzonych w ramach APD [18] wskazały na zbliżoną – lecz nie lepszą skuteczność TMX w porównaniu z IA. Zatem na potrzeby raportu HTA zasadne jest założenie, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania NATALEE odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych hormonoterapią w warunkach polskich. Założenie to można uznać za podejście konserwatywne, gdyż terapię wnioskowaną porównano w badaniu klinicznym z komparatorem (letrozol, anastrozol) o potencjalnie wyższej skuteczności niż skuteczność hormonoterapii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej (letrozol, anastrozol i tamoksyfen).
3. Badanie NATALEE jest w toku, a dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów nie uzyskały jeszcze dojrzałości, co wynika ze specyfiki i przebiegu choroby, jaką jest wczesny, HR+ HER2-rak piersi. Niemniej wykazano, że w badaniach klinicznych we wczesnym raku piersi iDFS (pierwszorzędowy punkt końcowy badania NATALEE) jest znaczącym zastępczym punktem końcowym dla OS. Wartość iDFS w ramach wnioskowania o skuteczności terapii potwierdzają także polscy eksperci kliniczni [99] oraz Rada Przejrzystości, która w ramach oceny refundacyjnej innego inhibitora CDK 4/6 stosowanego we wczesnym raku piersi jako jeden z argumentów swojej pozytywnej opinii wskazała „Skuteczność w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (...)” [99]. Badanie NATALEE dla rybocyklibu także wskazuje wysoką skuteczność w tym punkcie końcowym (HR = 0,72 [0,61; 0,84]).
4. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej dla ocenianej interwencji, niemniej prawdopodobnie jest to spowodowane niedawną rejestracją leku w populacji chorych z wczesnym rakiem piersi (listopad 2024 roku).

11. Dyskusja

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badania NATALEE odnalezione w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) z komparatorem tj. IA przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL). Populację docelową analiz stanowią dorośli pacjenci z wczesnym rakiem piersi po przebytych leczeniu o założeniu radykalnym, obecną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych (HR+) i brakiem nadmiernej ekspresji receptora HER2 (HER2-) oraz wysokim ryzykiem nawrotu tj.

- stopień zaawansowania IIB – III zaawansowania anatomicznego,
- stopień zaawansowania IIA zaawansowania anatomicznego, w którym:
 - występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, lub
 - nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się:
 - stopień złośliwości histologicznej G3, albo
 - stopień złośliwości histologicznej G2 oraz występowanie któregośkolwiek z następujących kryteriów:
 - Ki-67 \geq 20% i/lub
 - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej [18].

Mimo dostępnych terapii adiuwantowych 30–60% chorych z rakiem piersi w stadium II i III doświadcza nawrotu choroby, w związku z czym istnieje potrzeba zapewniania pacjentom z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi nowych opcji leczenia, które pomogą zapobiec nawrotom choroby i śmierci [19].

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne fazy III o akronimie NATALEE, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania RBC w skojarzeniu z IA porównaniu z adiuwantową ET (IA).

Projekt badania NATALEE dla adiuwantowej terapii w raku piersi obejmuje szerszy zakres populacji w porównaniu z badaniem dla drugiego inhibitora CDK 4/6 (abemacyklib) zarejestrowanego w populacji chorych z wczesnym rakiem piersi (monarchE). W porównaniu z abemacyklibem dla którego nie kwalifikowano chorych z ujemnym statusem węzłowym, w badaniu dla rybocyklibu byli włączani chorzy z ujemnym i dodatnim statusem węzłowym, a samo badanie obejmowało dłuższy czas trwania leczenia (3 lata vs 2 lata), umożliwiając przez dłuższy czas senescencję (starzenie się) komórek nowotworowych oraz mobilizację układu odpornościowego.

Do badania NATALEE włączono pacjentów z histologicznie potwierdzonym HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby (u chorych w stopniu zaawansowania anatomicznego IIA w którym nie występowały przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, o

zakwalifikowaniu chorego do udziału w badaniu decydowała obecność stopnia złośliwości histologicznej G3 lub stopnia złośliwości histologicznej G2 z występowaniem Ki67 \geq 20% i/lub wskaźnika wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej) po całkowitej chirurgicznej resekcji guza. Prawie wszystkimi uczestnikami badania były kobiety (99,6%). EMA wskazała, że wyjściowe cechy demograficzne pacjentów w badaniu były dobrze zrównoważone w obu ramionach badania – mediana wieku (52 lata) oraz rozkład płci (99,6% kobiet i 0,4% mężczyzn) były identyczne w grupie leczonej RBC + IA oraz grupie kontrolnej. Również terapie uprzednio otrzymywane przez pacjentów w badaniu NATALEE (CTH, ET, RTH, zabiegi chirurgiczne) były porównywalne w obu ramionach [19]. W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na status menopauzalny, anatomicznego zaawansowania choroby, otrzymywanie wcześniejszej (neo)adiuwantowej chemioterapii i region geograficzny. W opinii EMA odsetki pacjentów otrzymujących zaplanowane leczenie w badaniu NATALEE były równie wysokie (odpowiednio 99,1% i 95,7% w ramieniu RBC + IA w porównaniu z ramieniem IA) [19].

W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie terapii adiuwantowej RBC + IA wiązało się z istotną statystycznie przewagą nad IA w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) w ocenie badacza. Wykazano również, że stosowanie RBC w skojarzeniu z IA wiąże się z statystycznie istotnym przedłużeniem przeżycia wolnego od przerzutów odległych, przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia bez nawrotu odległego.

Jak wskazała EMA w raporcie (EPAR) oceniającym RBC, dla 33,3-miesięcznego okresu obserwacji w badaniu NATALEE osiągnięto statystycznie istotną poprawę dla iDFS w grupie badanej w porównaniu z ramieniem kontrolnym (HR = 0,748 [0,618; 0,906], p = 0,0014). Bezwzględna 3-letnia różnica dla iDFS między grupami RBC + IA i IA wyniosła 3,3% na korzyść RBC + IA (90,4% [88,6; 91,9] vs 87,1% [85,3; 88,8]). EMA uznała, że różnica ta jest zgodna z wartościami akceptowalnymi w badaniach dotyczących leczenia adiuwantowego. Warto dodać, że dla aktualnie najnowszego raportowanego okresu obserwacji bezwzględna 4-letnia różnica dla iDFS zwiększyła się i wynosi prawie 5%. EMA wskazała, że osiągnięto statystycznie istotną poprawę dla drugorzędowych punktów końcowych RFS (HR = 0,727 [0,602; 0,887], p = 0,0004) i DDFS (HR = 0,749 [0,602; 0,900], p = 0,0010), a bezwzględne 3-letnie różnice w RFS i DDFS wyniosły odpowiednio 3,0% i 2,26% co może mieć znaczenie kliniczne. EMA zauważyła, że dane dla OS były niedojrzałe, jednak wskazują na tendencję do wydłużenia OS w grupie RBC + IA w porównaniu z ramieniem kontrolnym [19].

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych odnośnie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi ze względu na status menopauzalny, stopień zaawansowania anatomicznego choroby, przebycie wcześniejszej chemioterapii, przebycie wcześniejszej radioterapii, przebycie wcześniejszej hormonoterapii, przebycie mastektomii, rasę, region, status Ki-67, grupę wiekową, status węzłowy, status ER/PR, cechę T, stopień złośliwości histologicznej w momencie operacji, typ histologiczny raka piersi, BMI w momencie screeningu czy typ IA otrzymywanego w ramach badania (Aneks D.1). Podobnie spójny efekt leczenia

RBC + IA vs IA był widoczny dla DDFS [34]. Zatem efekt terapeutyczny obserwowany w badaniu NATALEE dotyczy całej populacji pacjentów do niego włączonych.

W opinii EMA profil bezpieczeństwa RBC + IA w populacji pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi jest akceptowalny i nie odnotowano obaw związanych z bezpieczeństwem stosowania RBC + IA we wnioskowanej populacji. Wskazano, że zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu NATALEE są spójne z wcześniej scharakteryzowanym profilem bezpieczeństwa dla RBC + IA w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem piersi, mimo różnic m.in. w populacjach docelowych pacjentów, czynnikach ryzyka, obecności chorób współistniejących, czy w charakterystykach badań. EMA uznała, że stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny dla nowej interwencji (RBC + IA) we wnioskowanym wskazaniu [19].

Co więcej, w analizie wykazano, że w trakcie trwania terapii w obu ramionach badania NATALEE jakość życia pacjentów utrzymywała się na podobnym poziomie, a zmiany w jej obrębie nie były znaczne. Zatem dodanie RBC do IA nie wpływa na znaczne obniżenie jakości życia chorych z wczesnym rakiem piersi. Stosowanie RBC w skojarzeniu z IA umożliwia zatem zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby i uniknięcie późniejszych terapii przeciwnowotworowych, przy jednoczesnym utrzymaniu jakości życia i kondycji psychicznej u chorych. Zapobieganie nawrotom raka piersi pozwala zredukować obciążenie chorobą pacjenta, jego krewnych i/lub opiekunów oraz koszty związane z leczeniem w przypadku nawrotu raka piersi.

Podsumowując, stosowanie RBC w skojarzeniu z IA w porównaniu z monoterapią IA u pacjentów z wczesnym HR+/HER2- rakiem piersi przyczynia się do wydłużenia przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, przeżycia wolnego od przerzutów odległych, przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia bez nawrotu odległego, bez znacznego pogorszenia jakości życia chorych, a profil bezpieczeństwa RBC + IA jest spójny z dotychczas poznany.

12. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Tabela 29.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej [21]

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	AKL Rozdz. 3 Aneks A
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 8
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 8
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii	Rozdz. 1.2, 2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
1. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3, 4
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B, C
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5, Aneks D
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 7
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [18].

Bibliografia

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. (2022) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Rak piersi (C50). Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (15.1.2024).
2. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal Statystyczny. Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (29.8.2024).
3. Jassem EJ, Krzakowski M, Jassem AJ, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. (2020) Breast cancer. *Oncology in Clinical Practice* 16(5):297–352.
4. ESMO. (2018) ESMO Rak piersi. Seria poradników dla pacjentów w oparciu o wytyczne ESMO dotyczące praktyki klinicznej. Dostęp: <https://www.esmo.org/content/download/237348/3986262/1/PL-Rak-Piersi-Przewodnik-dla-Pacjent%C3%B3w.pdf> (21.8.2024).
5. Pedersen RN, Esen BÖ, Møllerkjær L, Christiansen P, Ejlersen B, Lash TL, Nørgaard M, Cronin-Fenton D. (2022) The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 114(3):391–399.
6. Foldi J, O'Meara T, Marczyk M, Sanft T, Silber A, Pusztai L. (2019) Defining Risk of Late Recurrence in Early-Stage Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Clinical Versus Molecular Tools. *J Clin Oncol* 37(16):1365–1369.
7. Gomis RR, Gawrzak S. (2017) Tumor cell dormancy. *Molecular Oncology* 11(1):62.
8. Lammers SWM, Meegdes M, Vriens IJH, Voogd AC, de Munck L, van Nijnatten TJA, Keymeulen KBMI, Tjan-Heijnen VCG, Geurts SME. (2024) Treatment and survival of patients diagnosed with high-risk HR+/HER2-breast cancer in the Netherlands: a population-based retrospective cohort study. *ESMO Open* 9(5):103008.
9. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, Peto R, Pritchard KI, Bergh J, Dowsett M, Hayes DF, EBCTCG. (2017) 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 377(19):1836–1846.
10. Fortin J, Leblanc M, Elgbeili G, Cordova MJ, Marin M-F, Brunet A. (2021) The mental health impacts of receiving a breast cancer diagnosis: A meta-analysis. *Br J Cancer* 125(11):1582–1592.
11. Tran TXM, Jung S-Y, Lee E-G, Cho H, Kim NY, Shim S, Kim HY, Kang D, Cho J, Lee E, Chang YJ, Cho H. (2022) Fear of Cancer Recurrence and Its Negative Impact on Health-Related Quality of Life in Long-term Breast Cancer Survivors. *Cancer Res Treat* 54(4):1065–1073.
12. O'Reilly D, Farooq AR, Nevins Selvadurai P, Sheehan L, Molan K, Krishnanivas B, Mullen V, McMahon D, Hadi D, Ahmed A, Jennings M, Carroll H, Chew S, Macanovic B, O'Hanlon Brown C, i in. (2024) Quality of life in women with early-stage and metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer receiving endocrine therapy. 2024 Oct 3;29(10):842-849. doi: 10.1093/oncolo/oyae146. *Oncologist*oyae146.
13. Alivia oncoindex. (2023) Dostęp pacjentów onkologicznych do terapii lekowych na tle zmian systemowych w Polsce. Raport wrzesień 2023. Dostęp: https://alivia.org.pl/wp-content/uploads/sites/10/2023/09/ALIVIA_oncoindex_raport_2023.pdf (2.9.2024).
14. Kim S, Tiedt R, Loo A, Horn T, Delach S, Kovats S, Haas K, Engstler BS, Cao A, Pinzon-Ortiz M, Mulford I, Acker MG, Chopra R, Brain C, di Tomaso E, i in. (2018) The potent and selective cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitor ribociclib (LEE011) is a versatile combination partner in preclinical cancer models. *Oncotarget* 9(81):35226–35240.
15. Chen P, Lee NV, Hu W, Xu M, Ferre RA, Lam H, Bergqvist S, Solowiej J, Diehl W, He Y-A, Yu X, Nagata A, VanArsdale T, Murray BW. (2016) Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. *Mol Cancer Ther* 15(10):2273–2281.
16. Mayayo-Peralta I, Faggion B, Hoekman L, Morris B, Lieftink C, Goldsbrough I, Buluwela L, Siefert JC, Post H, Altelaar M, Beijersbergen R, Ali S, Zwart W, Prekovic S. (2021) Ribociclib Induces Broad Chemotherapy Resistance and EGFR Dependency in ESR1 Wildtype and Mutant Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 13(24):6314.
17. Peuker CA, Yaghobramzi S, Grunert C, Keilholz L, Gjerga E, Hennig S, Schaper S, Na I-K, Keller U, Brucker S, Decker T, Fasching P, Fehm T, Janni W, Kümmel S, i in. (2022) Treatment with ribociclib shows favourable immunomodulatory effects in patients with hormone receptor-positive breast cancer-findings from the RIBECCA trial. *Eur J Cancer* 162:45–55.
19. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2024) Assessment report. Kisqali (Ribociclib). Procedure No. EMEA/H/C/004213/II/0045. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kisqali-h-c-004213-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf (2.12.2024).

20. Barrios CH, Harbeck N, Hortobagyi GN, O'Shaughnessy J, Huang C, Martin Jimenez M, Juric D, Pistilli B, Xu B, De Laurentiis M, Untch M, Afenjar K, Sum E, Li Z, Bolotova N, i in. (2024) 113MO - NATALEE update: Safety and treatment (tx) duration of ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC). *Annals of Oncology* 9:1–25.
21. Ministerstwo Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>. (4.12.2024).
22. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (4.11.2024).
23. The Cochrane Collaboration. (2024) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (4.11.2024).
24. Higgins J, Savovic J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [last updated October 2019]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5. Cochrane, 2024.
25. The Cochrane Collaboration. (2019) Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (4.11.2024).
26. Bardia A, Hortobagyi GN, Lipatov O, McAndrew NP, Lacko A, Sohn J, Hart L, Crown JP, S-A I, Harbeck N, O'Shaughnessy J, Xu B, Barrios CH, Moroosse R, Gonzalez V, i in. (2023) LBA23 Invasive disease-free survival (iDFS) across key subgroups from the phase III NATALEE study of ribociclib (RIB) + a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HRD/HER2- early breast cancer (EBC). *Annals of Oncology* 34:S1261–S1262.
27. International Clinical Trials Registry Platform. Search Portal. (2019) EUCTR2018-002998-21-ES. A phase III multi-center, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- Early Breast Cancer. Dostęp: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002998-21-ES> (10.10.2024).
28. Fasching PA, Stroyakovskiy D, Yardley D, Huang C-S, Crown JP, Bardia A, Chia S, Im S-A, Martin Jimenez M, Xu B, Loi S, Barrios CHE, Untch M, Moroosse R, Visco F, i in. (2024) LBA13 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2L early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial. *Annals of Oncology* 35:S1207.
29. Fasching PA, Slamon D, Nowecki Z, Kukielka-Budny BD, Stroyakovskiy D, Yardley D, Huang C, Chan A, Chia S, Martin M, Rugo HS, Loi S, Hurvitz SA, Untch M, Afenjar K, i in. (2023) VP3-2023: Health-related quality of life (HRQoL) in the phase III NATALEE study of adjuvant ribociclib (RIB) plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) vs NSAI alone in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC). *Annals of Oncology* 34(10):951–953.
30. Hamilton E. (2024) P1-11-16: Impact of ribociclib dose reduction on efficacy in patients with hormone receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative (HR+/HER2–) early breast cancer (EBC) in NATALEE” Presenting Author(s): Erika Hamilton and Co-Author(s): Thomas Decker, Hope S. Rugo, Maria Fernandez Abad, Kevin Kalinsky, Qiang Liu, Mariya Rozenblit, Barbara Radecka, Seock-Ah Im, Frances Visco, Alejandro Perez, Yogesh Chattar, Murat Akdere, Vaidyanathan Ganapathy, Sorcha Waters, Joyce O'Shaughnessy Abstract Number: SESS-3542. Strona 592. Dostęp: https://sabcs.org/Portals/0/Documents/Formatted_Abstracts%2011-27%20Without%20Embargoed.pdf?ver=qjVzk5LPNjOteEIVNEYJFw%3d%3d.
31. Harbeck N, Jacot W, Ezquerro MB, Tolaney SM, Rugo HS, Cardoso F, Hurvitz SA, Sohn J, Xu B, Gao M, Bolotova N, Zarate JP, Sum E, Laurentiis MD. (2024) 277P Descriptive analysis of hepatic safety for patients (pts) with HR+/HER2– breast cancer (BC) treated with ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET). doi 10.1016/j.esmoop.2024.103335. *ESMO Open* 9:.
32. Hortobagyi G, Stroyakovskiy D, Yardley D, Huang C-S, Fasching PA, Crown J, Bardia A, Chia S, Im S-A, Martín M, Loi S, Xu B, Hurvitz S, Barrios C, Untch M, i in. (2024) Abstract GS03-03: Ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2– early breast cancer: final invasive disease-free survival (iDFS) analysis from the NATALEE trial. *Cancer Research* 84(9_Supplement):GS03-03.
33. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, Cruz F, Ruiz Borrego M, Manikhas A, Hee Park Y, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang C-S, Fasching PA, Crown J, Bardia A, Chia S, Im S-A, i in. (2024) A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.015. *Annals of Oncology*.
34. Hurvitz. (2024) P4-09-22: Distant disease-free survival (DDFS) across key subgroups from the phase 3 NATALEE trial of ribociclib (RIB) plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients with HR+/HER2–

- early breast cancer (EBC). Abstract Number: SESS-3541. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, December 12, 2024. Texas, USA. Strona 2354. Dostęp: https://sabcs.org/Portals/0/Documents/Formatted_Abstracts%2011-27%20Without%20Embargoed.pdf?ver=qjVzk5LPNjOteEivNEYJFw%3d%3d.
35. Loi S, Stringer-Reasor E, Frenel J-S, Reinisch M, O'Regan R, De Laurentiis M, Park YH, O'Dea A, Lu Y-S, Gonzalez V, Gao M, Waters S, Hu H, Xu B. (2024) 235MO Efficacy and safety of ribociclib (RIB)+ nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in younger patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC) in NATALEE. *Annals of Oncology* 35:S310–S311.
 36. McAndrew NP, Chia S, Puglisi F, Bardia A, Izarzugaza Peron Y, Schem C, Xu B, Le Du F, Sharma P, Afenjar K, Akdere M, Zarate Gonzalez JP, Chattar Y, Fasching PA. (2024) 242P - Clinical outcomes in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC) by prior systemic treatment (tx): A subgroup analysis of the NATALEE trial. *Annals of Oncology* 35:S315–S316.
 37. (2023) Corrigendum to Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Therapeutic advances in medical oncology* 15:17588359231201818.
 38. clinicaltrials.gov. (2018) NCT03701334. A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer (NATALEE). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03701334>.
 39. Slamon DJ, Fasching PA, Patel R, Verma S, Hurvitz SA, Chia SKL, Crown J, Martin M, Barrios CH, Spera G, Lopez C, Hor I, Pelov D, Hughes G, Nawinne M, i in. (2019) 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). *JCO* 37(15_suppl):TPS597–TPS597.
 40. Slamon DJ, Fasching PA, Hurvitz S, Chia S, Crown J, Martín M, Barrios CH, Bardia A, Im S-A, Yardley DA, Untch M, Huang C-S, Stroyakovskiy D, Xu B, Moroosse RL, i in. (2023) Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 15:17588359231178125.
 41. Slamon DJ, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang C-S, Fasching PA, Crown J, Bardia A, Chia S, Im S-A, Martin M, Loi S, Xu B, Hurvitz SA, Barrios C, Untch M, i in. (2023) Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. *JCO* 41(17_suppl):LBA500–LBA500.
 42. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukielka-Budny B, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang CS, Fasching PA, Crown J, Bardia A, Chia C, Im SA, Ruiz-Borrego M, Loi S, i in. (2024) Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. doi 10.1056/NEJMoa2305488. *The New England journal of medicine* 390(12):.
 43. Slamon D, Yardley DA, Hortobagyi G. (2024) Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. Reply. *The New England journal of medicine* 390(23):2221–2222.
 44. Untch M, Yardley D, Im S-A, Pluard T, Hart L, Crown JP, Freyer G, Zamagni C, Blancas López-Barajas I, Parnizari F, Gao M, Amin K, Hu H, Rugo HS. (2024) 240P Efficacy and safety of ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in older patients (pts) with HR+/HER2L early breast cancer (EBC) in NATALEE. *Annals of Oncology* 35:S313–S314.
 45. Yardley DA, Untch M, Barrios C, Bardia A, Kalinsky K, Im S-A, Chia SKL, Ring AE, McAndrew NP, Valero V, Ruiz-Borrego M, Fresco R, Sum E, Chattar Y, Waters S, i in. (2024) Baseline (BL) characteristics and efficacy endpoints for patients (pts) with node- negative (N0) HR+/HER2 early breast cancer (EBC): NATALEE trial. *Journal of clinical oncology* 42(16_suppl):512.
 46. Xu B, Stroyakovskiy D, Sohn J, Park YH, Huang C-S, Lu Y-S, Jung KH, Chan A, Zhang J, Lee J, Kim JH, Chung C-F, Slamon D, Sakalosh V, Gao M, i in. (2024) 2O Analysis of Asian and non-Asian patients (pts) from the NATALEE trial of ribociclib (RIB) + a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in pts with HR+/HER2- early breast cancer (EBC). *Annals of Oncology* 35:S1405–S1406.
 47. FDA. (2024) Summary Review. NDA/BLA Multi-Disciplinary Review and Evaluation. NDA 209092/S-018 (ribociclib) and NDA 209935/S-027 (ribociclib + letrozole copack). Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/209092s018,209935s027MultidisciplineR.pdf (6.12.2024).
 48. Ergun Y, Dogan M, Ucar G, Karacin P, Karacin C. (2023) Efficacy of adjuvant CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 24(17):1901–1909.
 49. Keskinilic M, Arayici ME, Basbinar Y, Ellidokuz H, Yavuzsen T, Oztop I. (2024) 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* 78:103815.
 50. EMA. (2024) Kisqali (Ribociclib). Summary of product characteristics. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_en.pdf (2.12.2024).

51. Ocena w skali ESMO-MCBS dla rybocyklibu stosowanego w ramach leczenia adiuwantowego wczesnego raka piersi. Dostęp: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-468-1>.
52. 29.01.2025. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia Kisqali (rybocyklib), 200 mg, tabletki powlekane: zmiana warunków przechowywania i okresu ważności. URPL Dostęp: <https://www.gov.pl/web/urpl/kisqali-rybocyklib-200-mg-tabletki-powlekane-zmiana-warunkow-przechowywania-i-okresu-waznosci> (22.4.2025).
53. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. (2020) Minutes of the meeting on 11-14 May 2020. EMA/PRAC/624022/2020. Human Medicines Division. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-may-2020_en.pdf (29.10.2024).
54. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. (2023) Minutes of the PRAC meeting on 25-28 September 2023. EMA/PRAC/497911/2023. Human Medicines Division. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-september-2023_en.pdf (29.10.2024).
55. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. (2024) Minutes of PRAC meeting on 04-07 March 2024. EMA/PRAC/163432/2024. Human Medicines Division. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-march-2024_en.pdf (29.10.2024).
56. FDA. (2024) July-September 2021. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (29.10.2024).
57. FDA. (2021) April-June 2020. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (29.10.2024).
58. FDA. (2021) January-March 2021. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (29.10.2024).
59. FDA. (2022) April-June 2021. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (29.10.2024).
60. FDA C for DE and. (2019) FDA warns about rare but severe lung inflammation with Ibrance, Kisqali, and Verzenio for breast cancer. FDA.
61. FDA. (2024) July-September 2019. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (29.10.2024).
62. MHRA. (2021) CDK4/6 inhibitors (abemaciclib ▼, palbociclib ▼, ribociclib ▼): reports of interstitial lung disease and pneumonitis, including severe cases. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/cdk4-slash-6-inhibitors-abemaciclibv-palbociclibv-ribociclibv-reports-of-interstitial-lung-disease-and-pneumonitis-including-severe-cases> (29.10.2024).
63. URPL. (2016) Zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych. Dostęp: <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych> (30.10.2024).
64. EMA. (2019) Letrozole: CMDh scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the product information and timetable for the implementation - PSUSA/00001842/201810 - periodic safety update report single assessment. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/letrozole-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-implementation-timetable-psusa00001842201810_en.pdf.
65. EMA. (2017) Letrozole: CMDh scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the product information and timetable for the implementation - PSUSA/00001842/201610. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/letrozole-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa00001842201610_en.pdf.
66. FDA. (2024) April-June 2023. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (29.10.2024).
67. FDA. (2017) Femara (Letrozole). Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1132> (30.10.2024).

68. FDA. (2024) Femara (Letrozole). Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1132> (27.1.2025).
69. EMA. (2021) New product information wording. Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 11-14 January 2021 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-11-14-january-2021-prac_en.pdf (31.10.2024).
70. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. (2019) Minutes of the meeting on 02-05 September 2019. EMA/PRAC/60629/2020. Inspections, Human Medicines Pharmacovigilance and Committees Division. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-september-2019_en.pdf (29.10.2024).
71. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. (2020) Minutes of PRAC meeting on 13-16 January 2020. EMA/PRAC/297855/2020. Inspections, Human Medicines Pharmacovigilance and Committees Division. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2020_en.pdf (29.10.2024).
72. EMA. (2024) HMA-EMA Catalogues of real-world data sources and studies. Depression following exposure to anastrozole. EUPAS39770. Dostęp: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/2532/administrative-details> (29.10.2024).
73. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. (2020) Minutes of the meeting on 31 August-03 September 2020. EMA/PRAC/698632/2020. Human Medicines Division. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-31-august-3-september-2020_en.pdf (29.10.2024).
74. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. (2021) PRAC minutes on 11-14 January 2021. EMA/PRAC/532676/2021. Human Medicines Division. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-january-2021_en.pdf (29.10.2024).
75. FDA. (2018) Arimidex (Anastrozole). Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1827> (30.10.2024).
76. FDA. (2024) Arimidex (Anastrozole). Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1827> (27.1.2025).
77. EMA. (2021) Tamoxifen: CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation. PSUSA/00002846/202004 - periodic safety update report single assessment. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/tamoxifen-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa00002846202004_en.pdf.
78. MHRA. (2014) Tamoxifen for breast cancer. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tamoxifen-for-breast-cancer> (29.10.2024).
79. EMA. EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> (27.1.2025).
80. WHO. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (27.1.2025).
81. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2020) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Clarzole (Letrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/62_Clarzole_2_5mg_tabl.pdf (22.8.2024).
82. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2021) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Etruzil (Letrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/66_Etruzil_2_5mg_tabl_powl.pdf (22.8.2024).
83. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Lametta (Letrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Lametta_2_5mg_tabl_powl.pdf (22.8.2024).
84. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2019) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Letrozole Bluefish (Letrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/63_LetrozoleBluefish_2_5mg_tabl.pdf (22.8.2024).
85. Rejestry e-Zdrowie. (2022) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Letrozole Eugia/Letrozole Aurovitas. (Letrozol). Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/42081/characteristic> (22.8.2024).
86. Rejestry e-Zdrowie. (2019) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Lortanda (Letrozol). Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/29259/characteristic> (22.8.2024).
87. Rejestry e-Zdrowie. (2017) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Letrozolum Genthon (Letrozol). Dostęp: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/25236/characteristic> (22.8.2024).
88. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Aromek (Letrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Aromek_2_5mg_tabl_powl.pdf (22.8.2024).
89. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Arimidex (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/60_Arimidex_1mg_tabl_powl.pdf (23.8.2024).

90. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2021) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Egistrozol (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/60_Arimidex_1mg_tabl_powl.pdf (23.8.2024).
91. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2022) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Anastrozole Eugia (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/63_Anastrozol_Bluefish_1mg_tabl.pdf (23.8.2024).
92. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2021) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Anastrozol Teva (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/63_Anastrozol_Teva_1mg_tabl.pdf (23.8.2024).
93. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2021) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Anastrozol Bluefish (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/63_Anastrozol_Bluefish_1mg_tabl.pdf (23.8.2024).
94. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Atrozol (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Atrozol_1mg_tabl_powl.pdf (23.8.2024).
95. Rejestry e-Zdrowie. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Apo-Nastrol (Anastrozol). Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/23228/characteristic> (23.8.2024).
96. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tamoxifen-EGIS (Tamoksyfen). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/61_TamoxifenEGIS_tabl_20mg.pdf.
97. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tamoxifen Sandoz (Tamoksyfen). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Tamoxifen_Sandoz_tabl_powl_20mg.pdf.
98. ChPL. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tamoxifen Ebewe (Tamoksyfen). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-08_tamoxifen-ebewe_chpl_17.01.pdf (24.10.2024).
99. 191/2024 ZLC. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8738-191-2024-zlc> (17.1.2025).

Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy	13
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy klinicznej.....	14
Tabela 3.	Badania i publikacje włączone do analizy klinicznej.....	19
Tabela 4.	Skrócona ocena wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2) dla badania NATALEE	26
Tabela 5.	Daty odcięcia, okres obserwacji i analizy przeprowadzone w badaniu NATALEE	26
Tabela 6.	Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi	27
Tabela 7.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi	28
Tabela 8.	Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi	29
Tabela 9.	Estymowane 3-letnie przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi.....	29
Tabela 10.	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi	31
Tabela 11.	Estymowane 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi.....	31
Tabela 12.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi.....	32
Tabela 13.	Estymowane 3-letnie przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi	32
Tabela 14.	Przeżycie bez nawrotu odległego (DRFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi	33
Tabela 15.	Przeżycie wolne od nawrotu lokoregionalnego (LRRFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi	34
Tabela 16.	Estymowane 3-letnie wolne od nawrotu lokoregionalnego (LRRFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi.....	34
Tabela 17.	Zaprzestanie terapii dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi.....	35
Tabela 18.	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania i klinicznie istotne zdarzenia niepożądane ogółem oraz ≥ 3 . stopnia raportowane dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – (<i>cut-off</i> : 29 kwietnia 2024 roku) ^a	37
Tabela 19.	Średnia zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 34 mies. (<i>cut-off</i> : 11 stycznia 2023 roku).....	39
Tabela 20.	Średnia zmiana wyników jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-BR23 względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi– mediana okresu obserwacji 34 mies. (<i>cut-off</i> : 11 stycznia 2023 roku).....	39
Tabela 21.	Średnia zmiana wyników ogólnego stanu zdrowia pacjenta, ocenianego przy użyciu EQ-VAS kwestionariusza EQ-5D-5L, względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi– mediana okresu obserwacji 34 mies. (<i>cut-off</i> : 11 stycznia 2023 roku).....	39
Tabela 22.	Średnia zmiana wyników w subskalach HADS względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi– mediana okresu obserwacji 34 mies. (<i>cut-off</i> : 11 stycznia 2023 roku)	40
Tabela 23.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance [79] – aktualne na 27.01.2025.....	48
Tabela 24.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych raportowanych przez WHO [80] – aktualne na 27.01.2025	48
Tabela 25.	Podsumowanie profilu bezpieczeństwa RBC, ANS, LTR i TMX.....	50

Tabela 26.	Charakterystyka odnalezionego opracowania wtórnego Ergun 2023 [48].....	51
Tabela 27.	Charakterystyka odnalezionego opracowania wtórnego Kesinkilic 2024 [49].....	51
Tabela 28.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	52
Tabela 29.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej [21].....	58
Tabela 30.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	69
Tabela 31.	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE.....	70
Tabela 32.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane ^a	71
Tabela 33.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków.....	73
Tabela 34.	Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie z września 2024 roku).....	75
Tabela 35.	Ocena wiarygodności badania NATALEE.....	88
Tabela 36.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby.....	91
Tabela 37.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – <i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku [19].....	92
Tabela 38.	Ekspozycja na leczenie dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby.....	97
Tabela 39.	Mediana czasu ekspozycji na leczenie w ramach badania oraz mediana czasu ekspozycji na RBC w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby.....	98
Tabela 40.	Ekspozycja na leczenie oraz adherencja dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby.....	98
Tabela 41.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – <i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku.....	99
Tabela 42.	Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia raportowane u $\geq 1\%$ chorych z obu ramion dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – <i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku.....	100
Tabela 43.	Zdarzenia niepożądane 3. stopnia raportowane u $\geq 1\%$ chorych z obu ramion, niezależnie od związku przyczynowego dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – <i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku.....	100
Tabela 44.	Zdarzenia niepożądane 4. stopnia raportowane u $\geq 1\%$ chorych z obu ramion, niezależnie od związku przyczynowego dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – <i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku.....	101
Tabela 45.	Zdarzenia niepożądane 5. stopnia raportowane u $\geq 1\%$ chorych z obu ramion, niezależnie od związku przyczynowego dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – <i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku.....	101
Tabela 46.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi– mediana okresu obserwacji: bd, <i>cut-off</i> : 11 stycznia 2023 roku.....	102
Tabela 47.	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ogółem oraz ≥ 3 . stopnia raportowane dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi.....	102
Tabela 48.	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii raportowane dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi– mediana okresu obserwacji 27,7 mies. (<i>cut-off</i> : 11 stycznia 2023 roku).....	103
Tabela 49.	Zdarzenia niepożądane ogółem i 3. stopnia raportowane u $\geq 15\%$ chorych w każdej grupie dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 27,7 mies. (<i>cut-off</i> : 11 stycznia 2023 roku).....	103

Tabela 50.	Zdarzenia niepożądane 4. i 5. stopnia raportowane u $\geq 15\%$ chorych w każdej grupie dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 27,7 mies. (<i>cut-off</i> : 11 stycznia 2023 roku)	104
Tabela 51.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	107
Rysunek 1.	Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie główne z września 2024 roku)	21
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie aktualizacyjne ze stycznia 2025 roku)	22
Rysunek 3.	Ocena korzyści klinicznej ESMO-MCBS dla RBC w badaniu NATALEE [51]	43
Wykres 1.	Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 44,2 mies. (<i>cut-off</i> : 29 kwietnia 2024 roku)	28
Wykres 2.	Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 33,3 mies. (<i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku)	28
Wykres 3.	Rozkład zdarzeń w ramach iDFS (choroba inwazyjna) – mediana okresu obserwacji 44,2 mies. (<i>cut-off</i> : 29 kwietnia 2024 roku)	29
Wykres 4.	Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 44,2 mies. (<i>cut-off</i> : 29 kwietnia 2024 roku)	30
Wykres 5.	Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 33,3 mies. (<i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku)	30
Wykres 6.	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 33,3 mies. (<i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku)	31
Wykres 7.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 44,3 mies. (<i>cut-off</i> : 29 kwietnia 2024 roku)	32
Wykres 8.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 35,9 mies. (<i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku)	33
Wykres 9.	Przeżycie bez nawrotu odległego (DRFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – <i>cut-off</i> : 11 stycznia 2023 roku	34
Wykres 10.	Średnia zmiana wyników w domenie „funkcjonowanie fizyczne” kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi	40
Wykres 11.	Średnia zmiana wyników w domenie „globalny stan zdrowia” kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi	40
Wykres 12.	Średnia zmiana wyników w domenie „funkcjonowanie społeczne” kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi	41
Wykres 13.	Średnia zmiana wyników w domenie „funkcjonowanie emocjonalne” kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi	41
Wykres 14.	Średnia zmiana wyników w domenie „objawy ze strony piersi” kwestionariusza EORTC QLQ-BR23 względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi	41
Wykres 15.	Średnia zmiana wyników w domenie EQ-VAS kwestionariusza EQ-5D-5L ^a względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi	42
Wykres 16.	Średnia zmiana wyników w subskali HADS dla lęku względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi	42

Wykres 17. Średnia zmiana wyników w subskali HADS dla depresji względem wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi	42
Wykres 18. Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – mediana okresu obserwacji 44,2 mies. (<i>cut-off</i> : 29 kwietnia 2024 roku)	94
Wykres 19. Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – mediana okresu obserwacji 33,3 mies. (<i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku)	94
Wykres 20. Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – mediana okresu obserwacji 27,7 mies. (<i>cut-off</i> : 11 stycznia 2023 roku)	95
Wykres 21. Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – stratyfikacja ze względu na stadium choroby, płeć, wcześniejszą (neo)adiuwantową CTH, RTH i ET dla <i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku [19]	95
Wykres 22. Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – stratyfikacja ze względu na przebycie wcześniejszej mastektomii, rasę, region i grupę wiekową dla <i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku [19]	96
Wykres 23. Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – stratyfikacja ze względu na wiek (w odniesieniu do mediany wieku), stosowany niesteroidowy IA, status ER/PR, status węzłowy oraz cechę T dla <i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku [19]	96
Wykres 24. Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – stratyfikacja ze względu na stopień złośliwości histologicznej (G) w momencie operacji, status Ki-67 w archiwalnej próbce, typ histologiczny raka piersi oraz BMI w momencie screeningu dla <i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku [19]	97

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 30.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki	Wynik aktualizacji (styczeń 2025)
#1	ribociclib	904	967
#2	"ribociclib" [Supplementary Concept]	392	417
#3	Kisqali	904	967
#4	LEE011	918	982
#5	"LEE-011"	2	3
#6	"1211441-98-3"	1	1
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	918	982
#8	breast	657 104	668 521
#9	"Breast" [Mesh]	55 055	55 378
#10	mammary	712 615	724 401
#11	#8 OR #9 OR #10	713 868	725 677
#12	cancer	5 188 347	5 267 814
#13	cancers	5 188 347	5 267 814
#14	carcinoma	1 199 445	1 214 885
#15	carcinomas	1 199 445	1 214 885
#16	tumor	4 977 960	5 042 255
#17	tumors	4 977 960	5 042 255
#18	tumour	4 977 960	5 042 255
#19	neoplasm	4 111 914	4 158 079
#20	neoplasms	4 111 914	4 158 079
#21	"malignant neoplasm"	6 083	6 194
#22	"malignant neoplasms"	11 349	11 501
#23	"malignant tumor"	24 720	25 507
#24	"malignant tumors"	42 755	43 569
#25	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	5 871 179	5 961 789
#26	"Breast neoplasms" [Mesh]	358 598	363 352
#27	#11 AND #25	569 078	578 861
#28	#25 OR #27	569 083	578 866
#29	early	2 054 376	2 095 647
#30	"non-metastatic"	8 838	9 082
#31	operable	6 629 414	6 733 316
#32	"in situ"	418 923	425 323
#33	resectable	452 342	460 045
#34	resected	452 342	460 045

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki	Wynik aktualizacji (styczeń 2025)
#35	"stage 1"	17 622	18 018
#36	"stage I"	49 779	50 437
#37	"stage 2"	17 780	18 062
#38	"stage II"	32 279	32 681
#39	"stage 3"	15 486	15 733
#40	"stage III"	42 253	42 931
#41	"non-invasive"	126 676	130 770
#42	"pre-invasive"	1 068	1 084
#43	adjuvant	418 322	264 149
#44	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	8 895 694	8 911 613
#45	#28 AND #44	249 293	252 021
#46	#7 AND #45	209	227
#47	#46 from 2024/9/24 - 3000/12/12	x	19
Data przeszukania: 25 września 2024 roku			
Data aktualizacji przeszukania: 24 stycznia 2025 roku			

Tabela 31.
Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki	Wynik aktualizacji (styczeń 2025)
#1	'ribociclib'/exp AND [embase]/lim	3 363	3 521
#2	ribociclib AND [embase]/lim	3 544	3 711
#3	kisqali AND [embase]/lim	99	100
#4	lee011 AND [embase]/lim	174	181
#5	'lee-011' AND [embase]/lim	239	240
#6	'1211441-98-3' AND [embase]/lim	3 269	3 421
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3 564	3 731
#8	breast AND [embase]/lim	897 358	913 538
#9	'breast'/exp AND [embase]/lim	118 475	119 013
#10	mammary AND [embase]/lim	91 130	92 001
#11	#8 OR #9 OR #10	927 532	944 085
#12	cancer AND [embase]/lim	4 944 813	5 035 645
#13	cancers AND [embase]/lim	530 518	543 030
#14	carcinoma AND [embase]/lim	1 307 369	1 329 701
#15	carcinomas AND [embase]/lim	158 003	159 353
#16	tumor AND [embase]/lim	3 052 797	3 112 930
#17	tumors AND [embase]/lim	944 735	963 749
#18	tumour AND [embase]/lim	337 046	341 401
#19	neoplasm AND [embase]/lim	814 249	822 936
#20	neoplasms AND [embase]/lim	211 894	215 846
#21	'malignant neoplasm' AND [embase]/lim	303 284	308 745
#22	'malignant neoplasms' AND [embase]/lim	11 508	11 749

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki	Wynik aktualizacji (styczeń 2025)
#23	'malignant tumor' AND [embase]/lim	27 982	28 790
#24	'malignant tumors' AND [embase]/lim	43 631	44 582
#25	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	6 379 711	6 496 679
#26	early AND [embase]/lim	2 405 016	2 454 240
#27	'non-metastatic' AND [embase]/lim	15 965	16 387
#28	operable AND [embase]/lim	12 653	12 846
#29	'in situ' AND [embase]/lim	411 794	418 910
#30	resectable AND [embase]/lim	29 110	29 898
#31	resected AND [embase]/lim	113 918	115 601
#32	'stage 1' AND [embase]/lim	33 269	34 167
#33	'stage i' AND [embase]/lim	75 284	76 614
#34	'stage 2' AND [embase]/lim	32 804	33 642
#35	'stage ii' AND [embase]/lim	49 914	50 776
#36	'stage 3' AND [embase]/lim	28 923	29 721
#37	'stage iii' AND [embase]/lim	73 982	75 487
#38	'non-invasive' AND [embase]/lim	219 659	225 496
#39	'pre-invasive' AND [embase]/lim	1 592	1 620
#40	'adjuvant' AND [embase]/lim	344 810	350 956
#41	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	3 493 624	3 563 428
#42	#11 AND #25	772 194	786 175
#43	#41 AND #42	203 237	207 029
#44	#7 AND #43	761	800
#45	#7 AND #43 AND [24-09-2024]/sd	x	39
Data przeszukania: 25 września 2024 roku			
Data aktualizacji przeszukania: 24 stycznia 2025 roku			

Tabela 32.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane^a

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki	Wynik aktualizacji (styczeń 2025)
#1	ribociclib	385	406
#2	Kisqali	18	18
#3	LEE011	57	57
#4	"LEE-011"	2	1
#5	"1211441-98-3"	2	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	406	427
#7	breast	64 188	65 708
#8	MeSH descriptor: [Breast] explode all trees	1 161	1 174
#9	mammary	1 779	1 813
#10	#7 OR #8 OR #9	65 052	66 584
#11	cancer	237 669	243 250

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki	Wynik aktualizacji (styczeń 2025)
#12	cancers	16 663	17 090
#13	carcinoma	53 544	54 656
#14	carcinomas	2 827	2849
#15	tumor	86 913	89 141
#16	tumors	31 813	32 834
#17	tumour	86 913	89 141
#18	neoplasm	38 804	39 463
#19	neoplasms	108 119	100 554
#20	"malignant neoplasm"	6 944	7 159
#21	"malignant neoplasms"	632	649
#22	"malignant tumor"	1 213	1 243
#23	"malignant tumors"	1 276	1 337
#24	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	290 085	297 093
#25	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	20 444	20 844
#26	#10 AND #24	50 428	51 629
#27	#25 OR #26	50 428	51 629
#28	early	164 747	168 600
#29	"non-metastatic"	1 467	1 533
#30	operable	2 753	2 784
#31	"in situ"	8 412	8 569
#32	resectable	4 926	5 108
#33	resected	6 148	6 299
#34	"stage 1"	5 375	5 536
#35	"stage I"	7 253	7 456
#36	"stage 2"	5 631	5 797
#37	"stage II"	7 666	7 910
#38	"stage 3"	3 919	4 041
#39	"stage III"	9 291	9 567
#40	"non-invasive"	17 893	18 463
#41	"pre-invasive"	68	68
#42	adjuvant	43 351	44 538
#43	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	250 241	256 528
#44	#27 AND #43	21 108	21 575
#45	#6 AND #44	137	148
#46	#6 AND #44 with Cochrane Library publication date from Sep 2024 to present	x	9
Data przeszukania: 25 września 2024 roku			
Data aktualizacji przeszukania: 24 stycznia 2025 roku			

a) Nie uzyskano wyników dla MeSH descriptor: [ribociclib].

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

Tabela 33.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) / przeszukanie 08.10.2024	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) / przeszukanie 24.01.2025
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	Kisqali	2 (0)	2 (0)
	Ribociclib early breast cancer	60 (0)	60 (0)
	NATALEE	23 (0)	20 (0)
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	Kisqali	0 (0)	2 (0)
	Ribociclib early	43 (1)	48 (0)
	NATALEE	19 (0)*	19 (0)
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna/	Kisqali	1 (0)	1 (0)
	Rybocyklib	2 (0)	2 (0)
	NATALEE	1 (0)	1 (0)
PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów	x (0)	x (0)
Polskie Towarzystwo do Badań nad Rakiem Piersi http://www.rakpiersi.org.pl/	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów	x (0)	x (0)
Konferencje naukowe			
AACR Annual Meeting – American Association for Cancer Research https://aacrjournals.org/pages/meeting-abs/	Kisqali	2 (0)	2 (0)
	Ribociclib early breast cancer	72 (0)	74 (0)
	NATALEE	18 (0)	19 (0)
Annual SABCS – San Antonio Breast Cancer Symposium https://www.sabcs.org/Resource-Library/	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów konferencyjnych	x (0)	x (2)
European Breast Cancer Conference ^a https://event.eortc.org/ebcc14/ https://event.eortc.org/ebcc13/	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów konferencyjnych	11 (0)	11 (0)
ASCO Meetings https://meetinglibrary.asco.org/	Kisqali	1 (0)	1 (0)
	Ribociclib	26 (0)	26 (0)
	NATALEE	2 (0)	2 (0)
ESMO Meeting Resources http://oncologypro.esmo.org/	Kisqali	x (0)	x (0)
	Ribociclib early	26 (0)	48 (1)
	NATALEE	11 (0)	11 (0)
European Cancer Summit https://www.europeancancer.org/summit/	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów konferencyjnych	x (0)	x (0)

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) / przeszukanie 08.10.2024	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) / przeszukanie 24.01.2025
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	Kisqali	10 (0)	10 (0)
	Ribociclib	2 (0)	2 (0)
FDA https://www.fda.gov/	Kisqali	41 (0)	41 (1)
	Ribociclib	44 (0)*	44 (0)*
EMA https://www.ema.europa.eu/	Kisqali	13 (0)	13 (1)
	Ribociclib	5 (0)	5 (0)
clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/	Kisqali early breast cancer	15 (0)	15 (0)
	Ribociclib early breast cancer	15 (0)	15 (0)
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Kisqali	23 (0)	23 (0)
	Ribociclib	35 (0)	35 (0)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków			
Novartis https://www.novctrd.com/	Ręczne przeszukanie dostępnych materiałów	53 (0)	53 (0)

* Zidentyfikowano to samo opracowanie dla wyszukiwanych słów kluczowych.

a) Dostępne są jedynie materiały konferencyjne z lat 2023 oraz 2024.

A.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 34.
Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie z września 2024 roku)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Andrahennadi 2021	METODYKA	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a) terapii w raku piersi	Current landscape of targeted therapy in hormone receptor-positive and her2-negative breast cancer.	Andrahennadi, S.; Sami, A.; Manna, M.; Pauls, M.; Ahmed, S.	Current Oncology. 2021;28:1803-1822
2.	Arora 2021	METODYKA	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a) terapii w raku piersi	Recent updates in systemic therapy of breast cancer: A brief narrative review.	Arora, S.; Gogia, A.	Cancer Research, Statistics, and Treatment. 2021;4:99-109
3.	Aziri 2024	INNE	Przegląd systematyczny obejmujący wczesnego i zaawansowanego raka piersi opublikowany w postaci doniesienia konferencyjnego	Cardiotoxicity of ribociclib in patients with breast cancer: a systematic review and single-arm meta-analysis.	Aziri, B.; Michelon, I.; Begic, E.; Nogueira, P.; Jorge, C.A.C.; Felix, N.; Vilbert, M.	Journal of the American College of Cardiology. 2024;83:2498
4.	Battisti 2021	INTERWENCJA	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a) terapii celowanych u osób starszych z guzami litymi nieobejmujący badań dla RBC + IA w populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej	Targeted Therapies in Older Adults With Solid Tumors.	Battisti, N.M.L.; Decoster, L.; Williams, G.R.; Kanesvaran, R.; Wildiers, H.; Ring, A.	Journal of Clinical Oncology. 2021;39:2128-2137
5.	Bayram 2023	POPULACJA	Pacjenci z rakiem piersi analizowani łącznie. Brak odrębnych wyników dla pacjentów z wczesnym HER2- rakiem piersi	Comparison of different cyclin-dependent kinase inhibitors and Ki-67 levels on survival and toxicity in breast cancer treatment.	Bayram, E; Selvi, O; Köşeci, T; Mete, B; Yaslıkaya, Ş; Paydaş, S.	Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023 Jun;27(11):5230-5239. doi: 10.26355/eurrev_2023_06_32641.
6.	Becherini 2023	POPULACJA	Przegląd systematyczny nieobejmujący badań we wczesnym raku piersi	Safety profile of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors with concurrent radiation therapy: A systematic review and meta-analysis.	Becherini, Carlotta; Visani, Luca; Caini, Saverio; Bhattacharya, Indrani S; Kirby, Anna M; Nader Marta, Gustavo; Morgan, Gilberto; Salvestrini, Viola; Coles, Charlotte E; Cortes, Javier; Curigliano, Giuseppe; de Azambuja, Evandro; Harbeck, Nadia; Isacke, Clare M; Kaidar-Person, Orit; Marangoni, Elisabetta; Offersen, Birgitte;	Cancer Treat Rev. 2023 Sep;119:102586. doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102586. Epub 2023 Jun 15.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
					Rugo, Hope S; Morandi, Andrea; Lambertini, Matteo; Poortmans, Philip; Livi, Lorenzo; Meattini, Icro	
7.	Carvalho 2024	POPULACJA	Brak wyników dla pacjentów z wczesnym rakiem piersi	QTc prolongation as Adverse Effect of CDK 4/6 inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Carvalho, B.; Reis, P.C.A.; Marinho, A.; Comini, A.C.; Xavier, D.; Pessoa, B.M.S.; Batalini, F.	Cancer Research. 2024;84:
8.	Chaurasia 2023	POPULACJA	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a) terapii zatwierdzonych przez FDA w raku piersi nieobejmujący badań dla RBC + IA w populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej	A review of FDA approved drugs and their formulations for the treatment of breast cancer.	Chaurasia, M.; Singh, R.; Sur, S.; Flora, S.J.S.	Frontiers in Pharmacology. 2023;14:
9.	Di Lauro 2022	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny nieobejmujący badań dla RBC stosowanego w ramach terapii adiuwantowej wczesnego raka piersi	Health-related quality of life in breast cancer patients treated with CDK 4/6 inhibitors: a systematic review.	Di Lauro, V.; Barchiesi, G.; Martorana, F.; Zucchini, G.; Muratore, M.; Fontanella, C.; Arpino, G.; Del Mastro, L.; Giuliano, M.; Puglisi, F.; De Laurentiis, M.	ESMO Open. 2022;7:
10.	Dukelow 2015	POPULACJA	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a) inhibitorów CDK 4/6 nieobejmujący badań dla RBC + IA w populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej	CDK 4/6 inhibitors in breast cancer.	Dukelow, Tim; Kishan, Divya; Khasraw, Mustafa; Murphy, Conleth G	Anticancer Drugs. 2015 Sep;26(8):797-806. doi: 10.1097/CAD.0000000000000249.
11.	Gentile 2024	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dotyczących bezpieczeństwa dla pacjentów z wczesnym rakiem piersi	Assessing risks and knowledge gaps on the impact of systemic therapies in early breast cancer on female fertility: A systematic review of the literature.	Gentile, G.; Scagnoli, S.; Arecco, L.; Santini, D.; Botticelli, A.; Lambertini, M.	Cancer Treatment Reviews. 2024;128:
12.	Giraud 2024	METODYKA	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a) dotyczący stosowania inhibitorów CDK 4/6 u starszych osób z rakiem piersi	The Use of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Elderly Breast Cancer Patients: What Do We Know?	Giraud, A.; Sabatier, R.; Rousseau, F.; De Nonneville, A.; Gonçães, A.; Cecile, M.; Braticovic, C.; Viret, F.; Seguin, L.; Kfoury, M.; Naudet, D.; Hamon, M.; Tassy, L.	Cancers. 2024;16:
13.	Huang 2023	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny nieobejmujący badań dla RBC stosowanego w ramach terapii adiuwantowej wczesnego raka piersi	The effect and safety of CDK 4/6 inhibitors combined endocrine therapy on HR+, HER2-breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Huang, T.; He, Y.; Yu, C.; Mao, F.; Si, Y.	Endokrynologia Polska. 2023;74:89-105
14.	Kwapisz 2018	METODYKA	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a)	Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in hormone receptor-positive early breast cancer: preliminary results and ongoing studies.	Kwapisz, Dorota	Breast Cancer. 2018 Sep;25(5):506-516. doi: 10.1007/s12282-

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
						018-0864-6. Epub 2018 Apr 26.
15.	Martins 2023	POPULACJA	Brak danych dla pacjentów z wczesnym rakiem piersi	Hematological Events Potentially Associated with CDK 4/6 Inhibitors: An Analysis from the European Spontaneous Adverse Event Reporting System.	Martins, Vera; Jesus, Mafalda; Pereira, Luísa; Monteiro, Cristina; Duarte, Ana Paula; Morgado, Manuel	Pharmaceuticals (Basel). 2023 Sep 22;16(10):1340. doi: 10.3390/ph16101340.
16.	NA 2021	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla pacjentów z wczesnym rakiem piersi	Resistance Mechanisms to CDK Inhibition plus Endocrine Therapy Identified.	NA	Cancer Discov. 2021 Aug;11(8):OF7. doi: 10.1158/2159-8290.CD-RW2021-083. Epub 2021 Jun 11.
17.	NCT03081234 2017	INNE	Opis metodyki badania EarLEE-2	Adjuvant Ribociclib With Endocrine Therapy in Hormone Receptor+/HER2-Intermediate Risk Early Breast Cancer.	NCT03081234	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03081234 . 2017;:
18.	Onesti 2021	POPULACJA	Brak danych dla pacjentów z wczesnym rakiem piersi	CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis.	Onesti, Concetta E; Jerusalem, Guy	Expert Rev Anticancer Ther. 2021 Mar;21(3):283-298. doi: 10.1080/14737140.2021.1852934. Epub 2020 Dec 13.
19.	O'Shaughnessy 2018	INNE	Opis metodyki badania EarLEE-2	EarLEE-2: a phase 3 study of ribociclib + endocrine therapy (ET) for adjuvant treatment of patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-), intermediate-risk, early breast cancer (EBC).	O'Shaughnessy J; Alba E; Bardia A; Dent S; Dieras V; Hortobagyi G; Im S-A; Montemurro F; Untch M; Yardley DA; et al.	Cancer research. 2018;78:
20.	Perrone 2023	METODYKA	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a) terapii w raku piersi	Advances in pharmacotherapies that target the cell cycle for treatment of breast cancer: where are we at today?	Perrone, Martina; Giuliani, Francesco; Sanna, Valeria; Bruno, Stefania; Melaccio, Assunta; Santoro, Anna Natalizia; Laface, Carmelo; Maselli, Felicia Maria; Iaia, Maria Laura; Guarini, Chiara; Fancellu, Alessandro; Fedele, Palma	Expert Opin Pharmacother. 2023 Jun; 24(8):887-900. doi: 10.1080/14656566.2023.2201373. Epub 2023 Apr 12.
21.	Pu 2024	INTERWENCJA	Brak danych dla pacjentów z wczesnym rakiem piersi, którzy stosowali RBC + IA	The adverse events of CDK 4/6 inhibitors for HR+/ HER2- breast cancer: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials.	Pu, Dongqing; Wu, Yue; Xu, Debo; Shi, Guangxi; Chen, Hanhan; Feng, Dandan; Zhang, Mengdi; Li, Jingwei	Front Pharmacol. 2024 Jan 15;15:1269922. doi: 10.3389/fphar.2024.1269922. eCollection 2024.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
22.	Rosenthal 2022	INTERWENCJA	Brak danych dla pacjentów z wczesnym rakiem piersi, którzy stosowali RBC + IA	Discordance in management of adverse events associated with oral therapies in hormone receptor-positive breast cancer among health care providers and experts: Findings from an online decision support tool.	Rosenthal, K.M.; Brandt, K.G.; Spring, L.; Marti-Smith, M.; Quill, T.A.; O'Shaughnessy, J.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:382
23.	Saleh 2020	METODYKA	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a) badań dotyczących inhibitorów CDK 4/6	CDK 4/6 inhibitors in breast cancer - from <i>in vitro</i> models to clinical trials.	Saleh, L.; Wilson, C.; Holen, I.	Acta Oncologica. 2020;59:219-232
24.	Schlam 2024	METODYKA	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a) terapii w raku piersi	Checkpoint inhibition for early-stage hormone receptor-positive breast cancer.	Schlam, Ilana; Corti, Chiara; Sammons, Sarah; Mittendorf, Elizabeth A; Tolaney, Sara M	Expert Opin Biol Ther. 2024 Jun;24(6):511-520. doi: 10.1080/14712598.2024.2370395. Epub 2024 Jun 24.
25.	Takatsuka 2023	INTERWENCJA	Brak danych dla pacjentów z wczesnym rakiem piersi, którzy stosowali adiuwantową terapię RBC + IA	Arthralgia induced by endocrine therapy with or without cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: A systematic review and meta-analysis.	Takatsuka, D.; Sawaki, M.; Hattori, M.; Yoshimura, A.; Kotani, H.; Kataoka, A.; Horisawa, N.; Ozaki, Y.; Endo, Y.; Nozawa, K.; Iwata, H.	Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2023;19:e175-e182
26.	Tong 2024	POPULACJA	Interwencje we wczesnym raku piersi analizowane łącznie z pozostałymi HR+/HER2- rakami piersi	Comparative efficacy and safety of CDK 4/6 inhibitors combined with endocrine therapies for HR+/HER2-breast cancer: Systematic review and network meta-analysis.	Tong, Fei; Lu, Yi; Ma, Hong-Fang; Shen, Jun	Heliyon. 2024 May 21;10(11):e31583. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31583. eCollection 2024 Jun 15.
27.	Yan 2022	POPULACJA	Pacjenci z rakiem piersi analizowani łącznie. Brak odrębnych wyników dla pacjentów z wczesnym HER2- rakiem piersi	Association between cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and venous thromboembolism: analysis of F.A.E.R.S. data.	Yan, Ming-Ming; Wu, Shu-Shan; Qi, Yu-Peng; Li, Zi-Ran; Zhang, Qian; Zhao, Hui; Zhong, Ming-Kang; Qiu, Xiao-Yan	Expert Opin Drug Saf. 2022 Feb;21(2):277-283. doi: 10.1080/14740338.2021.1981856. Epub 2021 Sep 28.
28.	Zagami 2024	METODYKA	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a) dotyczący toksyczności sercowo-naczyniowych związanych ze stosowaniem terapii zatwierdzonych w raku piersi	Cardiotoxicity of Agents Used in Patients With Breast Cancer	Zagami, P.; Trapani, D.; Nicolò, E.; Corti, C.; Valenza, C.; Criscitiello, C.; Curigliano, G.; Carey, L.A.	JCO Oncology Practice. 2024; 20:38-46

Aneks B. Charakterystyka badania NATALEE

KRYTERIA KWALIFIKACJI

NATALEE
<p>Wieloośrodkowe (384 ośrodki, w tym 12 z Polski), randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).</p> <p>Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania RBC w skojarzeniu z terapią hormonalną (IA) w porównaniu z IA u kobiet i mężczyzn z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi w stadium II lub III z wysokim ryzykiem nawrotu.</p> <p>W ramach badania przeprowadzono do tej pory dwie analizy pośrednie:</p> <p>Pierwsza i druga (a pierwsza dla skuteczności) analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: bd (analiza ukończona w 2022 roku)^a</p> <p>Trzecia analiza pośrednia (druga dla skuteczności): mediana okresu obserwacji 27,7 mies. (<i>cut-off</i>: 11 stycznia 2023 roku)^b</p> <p>Końcowa (dla iDFS) analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji 33,3 mies. (<i>cut-off</i>: 21 lipca 2023 roku)^c</p> <p>Czwarta analiza (eksploracyjna): mediana okresu obserwacji 44,2 mies. (<i>cut-off</i>: 29 kwietnia 2024 roku)^d</p>
Kryteria włączenia
<p>1) Zgoda pacjenta na udział w badaniu; 2) Wiek ≥ 18 lat w momencie podpisania zgody na udział w badaniu; 3) Pacjent jest kobietą o znanym statusie menopauzalnym (status pomenopauzalny definiowany jako: pacjentka po obustronnej owariektomi lub w wieku ≥ 60 lat lub w wieku < 60 lat z brakiem miesiączki przez ≥ 12 mies. [przy braku supresji czynności jajników, CTH, leczenia TMX lub toremifenem; wartości stężeń FSH i estradiolu w zakresie typowym dla okresu pomenopauzalnego] lub mężczyzną; 4) Pacjent z potwierdzonym histologicznie rakiem piersi: jednostronny, pierwotnie inwazyjny gruczolakorak piersi (data diagnozy cytologicznej/histologicznej: 18 mies. przed randomizacją) lub wieloogniskowy/wieloośrodkowy rak piersi (jeśli każda ze zmian spełnia 5) i 6) kryterium włączenia); 5) Rak piersi ER+ i/lub PR+; 6) HER2- rak piersi w IHC (wynik 0 lub 1+; jeśli 2+, wymagane jest potwierdzenie statusu HER2- w FISH, CISH lub SISH); 7) Dostępność archiwalnej chirurgicznej próbki tkanki nowotworowej pacjenta; 8) Pacjent po całkowitej chirurgicznej resekcji guza, z marginesami wolnymi od choroby; stopień zaawansowania IIB – III zaawansowania anatomicznego lub stopień zaawansowania IIA zaawansowania anatomicznego, w którym występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych (N1), lub nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych (N0), ale stwierdza się stopień złośliwości histologicznej G3, albo stopień złośliwości histologicznej G2 oraz występowanie kręgowokółwiek z następujących kryteriów: - Ki-67 $\geq 20\%$ / - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej*; 9) Jeśli wskazane, pacjent ukończył adiuwantową / neoadiuwantową CTH przed badaniem przesiewowym; 10) Jeśli wskazane, pacjent ukończył adiuwantową RTH przed badaniem przesiewowym; 11) Brak przeciwwskazań do rozpoczęcia przez pacjenta adiuwantowej ET i kontynuowania jej przez ≥ 5 lat od daty randomizacji; 12) Randomizacja w ciągu 12 mies. od otrzymania przez pacjenta adiuwantowej/neoadiuwantowej ET, jeśli pacjent otrzymał ET w momencie podpisania zgody na udział w badaniu; 13) Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; 14) Prawidłowa czynność szpiku kostnego i narządów (szczegóły dotyczące wartości referencyjnych znajdują się w protokole badania); 15) Odstęp QTcF < 450 ms oraz spoczynkowa częstość akcji serca 50–90 uderzeń/min. w standardowym 12-odprowadzeniowym badaniu EKG; 16) Pacjent musi przestrzegać zaplanowanych wizyt, planów leczenia, badań laboratoryjnych i innych procedur badania; 17) Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążyowego z surowicy w ciągu 14 dni przed randomizacją; 18) Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję.</p>
Kryteria wykluczenia
<p>1) Pacjent otrzymywał wcześniej jakikolwiek inhibitor CDK 4/6; 2) Pacjent był leczony TMX, raloksyfenem lub IA w ramach chemoprewencji i/lub leczenia osteoporozy w ciągu 2 lat przed podpisaniem zgody na udział w badaniu; 3) Pacjent był leczony antracyklinami w dawkach skumulowanych 450 mg/m^2 (lub wyższych w przypadku doksorubicyny lub $\geq 900 \text{ mg/m}^2$ w przypadku epirubicyny); 4) Pacjent ze stwierdzoną nadwrażliwością na którąkolwiek substancję pomocniczą RBC i/lub ET (np. rzadkie dziedziczne problemy nietolerancji galaktozy, niedobór laktazy [typu Lapp], zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy i alergia na soję); 5) Pacjent z odległymi przerzutami raka piersi poza regionalne węzły chłonne (stadium IV wg AJCC) i/lub objawami nawrotu po leczeniu chirurgicznym; 6) Pacjent stosuje jednocześnie inną terapię przeciwnowotworową z wyjątkiem adiuwantowej ET; 7) Pacjent przeszedł poważny zabieg chirurgiczny, chemioterapię lub radioterapię w ciągu 14 dni przed randomizacją; 8) Występowanie u pacjenta ostrych niepożądanych zdarzeń toksycznych związanych z wcześniejszymi terapiami przeciwnowotworowymi (do stopnia ≤ 1 w dniu randomizacji wg NCI CTCAE, wersja 4.03), za wyjątkiem dowolnego stopnia łysienia i braku miesiączki; 9) Pacjent ma wcześniejszy/współistniejący inwazyjny nowotwór złośliwy, którego leczenie zakończono w ciągu 2 lat przed podpisaniem zgody (za wyjątkiem pacjentów z wcześniejszymi/ współistniejącymi lub nowotworami złośliwymi <i>in situ</i> jeśli przed randomizacją zakończono leczenie); 10) Pacjent z historią zakażenia HIV; 11) Aktywne zakażenie wirusem HBV lub HCV; 12) Klinicznie istotna, niekontrolowana choroba serca i/lub zaburzenia repolaryzacji serca (szczegółowe informacje znajdują się w protokole badania); 13) Pacjent przyjmujący w ciągu 7 dni przed randomizacją środki, które są inhibitorami/induktorami CYP3A4/5 lub leki, które są metabolizowane głównie przez CYP3A4/5; 14) Pacjent otrzymywał lub otrzymuje ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami ≤ 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia lub nie ustąpiły u niego zdarzenia niepożądane; 15) Obecność u pacjenta zaburzeń funkcji/chorób przewodu pokarmowego, które mogą wpływać na wchłanianie leków podawanych doustnie (np. niekontrolowane choroby wrzodowe, nudności, wymioty lub biegunka, zespół złego wchłaniania lub resekcja jelita cienkiego); 16) Obecność u pacjenta ciężkich i/lub niekontrolowanych stanów chorobowych, stanowiących nieodpuszczalne ryzyko bezpieczeństwa (np. przewlekłe zapalenie trzustki/wątroby, marskość wątroby/inna istotna choroba wątroby, aktywne nielezione/niekontrolowane infekcje grzybicze, bakteryjne lub wirusowe, aktywna infekcja wymagająca ogólnoustrojowej terapii przeciwbakteryjnej); 17) Pacjenci uczestniczący w innym badaniu interwencyjnym i poddani leczeniu w ciągu 30 dni przed randomizacją lub w ciągu 5 okresów półtrwania przed randomizacją, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy; 18) Pacjentki w ciąży, karmiące piersią lub planujące zając w ciąży/karmić piersią w trakcie trwania badania.</p>

POPULACJA

POPULACJA		RBC + IA	IA
Liczebność grup		2549	2552
Wiek pacjentów w latach	mediana (zakres) ^e	52 (24–90)	52 (24–89)
	średnia (SD) ^f	52,9 (10,8)	52,7 (10,8)
	<45 lat ^f	24,0%	23,2%
	45–54 lat ^f	33,3%	35,1%
	55–64 lat ^f	26,8%	27,4%
	≥65 lat ^f	16,0%	14,3%
Status menopauzalny u kobiet (%)	przedmenopauzalny	43,7%	44,0%
	pomenopauzalny	55,8%	55,6%
Mężczyźni (%)		0,4%	0,4%
Rasa (%)	biała ogółem	73,4%	
	biała ^f	73,6%	73,2%
	czarna lub afroamerykańska ^f	1,6%	1,8%
	azjatycka ^f	13,4%	13,1%
	rdzenny mieszkaniec Hawajów lub wysp Pacyfiku ^f	0,1%	0,0%
	Indianin lub rdzenny mieszkaniec Alaski ^f	0,2%	0,1%
	inna ^f	5,7%	6,7%
	brak danych	5,4%	5,0%
Region (%) ^f	Europa	59,0%	59,0%
	Ameryka Północna i Australia	24,5%	24,0%
	Azja	11,0%	11,4%
	Ameryka Południowa	5,5%	5,6%
Wzrost (cm) ^f	mediana (zakres)	163,0 (140–198) dla n = 2523	163,0 (140–191) n = 2522
	średnia (SD)	162,9 (6,8) n = 2523	162,7 (6,9) n = 2522
BMI (kg/m ²) ^f	mediana (zakres)	26,3 (16–56) n = 2518	26,5 (15–59) n = 2521
	średnia (SD)	27,3 (5,8) n = 2518	27,3 (5,7) n = 2521
Czas od otrzymania wstępnej diagnozy (mies.) ^f	mediana (zakres)	11,7 (1–23) dla n = 2517	11,7 (1–27) dla n = 2528
	średnia (SD)	11,8 (3,5) dla n = 2517	11,8 (3,6) dla n = 2528
Otrzymane leczenie (%) ^f	letrozol	67,5%	65,5%
	anastrozol	31,6%	30,1%
	goserelina	43,2%	41,8%
Lokalizacja guza (%) ^f	prawa pierś	50,1%	49,3%
	lewa pierś	49,9%	40,4%
	bilateralna	0,0%	0,3%

POPULACJA		RBC + IA	IA	
Cecha T (%) ^f	I	0,4%	0,2%	
	ogółem ^f	39,7%	40,5%	
	II	IIA	18,8%	20,4%
		IIB	20,9%	20,1%
	III	59,9%	59,2%	
	brak danych	<0,1%	<0,1%	
	W momencie diagnozy	TX	6,9%	6,8%
		T0	0,2%	0,3%
		Tis	0,1%	0,1%
		T1	18,5%	17,3%
T2		46,3%	48,4%	
T3		18,5%	18,5%	
T4		7,8%	7,2%	
brak danych	1,8%	1,4%		
W momencie operacji	TX	0,8%	0,4%	
	T0	2,2%	2,0%	
	Tis	0,6%	0,7%	
	T1	30,4%	29,8%	
	T2	45,6%	46,9%	
	T3	16,8%	16,5%	
	T4	3,6%	3,6%	
brak danych	0,1%	0,0%		
Status węzłowy (%) ^h	W momencie diagnozy ^h	NX	10,7%	10,3%
		N0	27,2%	28,9%
		N1	41,2%	41,1%
		N2 lub N3	18,9%	18,3%
		Brak danych	2,0%	1,4%
	W momencie operacji ^h	NX	0,1%	0,2%
		N0	14,8%	16,4%
		N1	41,7%	40,7%
		N2 lub N3	43,4%	42,7%
		brak danych	0,1%	<0,1%
	Dla analizy wykorzystanej do oceny stadium wg AJCC	N0	11,2%	12,9%
		N1–N3	88,7%	87,0%
		>N3	0,0%	0,0%
brak danych (w tym NX)		0,1%	0,2%	

POPULACJA		RBC + IA	IA	
Stopień złośliwości histologicznej (%)	W momencie diagnozy	GX ⁱ	1,2%	1,3%
		G1	8,6%	9,4%
		G2	57,2%	56,9%
		G3	20,4%	21,5%
		nie oceniono	11,5%	10,1%
		brak danych	1,2%	0,9%
	W momencie operacji ^f	GX ⁱ	1,3%	1,2%
		G1	8,4%	8,5%
		G2	57,3%	56,1%
		G3	26,8%	27,5%
		nie oceniono	6,2%	6,6%
		brak danych	0,0%	0,1%
	Typ histologiczny raka (%)	przewodowy inwazyjny NOS	72,9%	73,7%
		inwazyjny zrazikowy	17,9%	17,6%
rdzeniasty		<0,1%	<0,1%	
śluzowy		0,7%	0,6%	
brodawkowy		0,7%	0,5%	
cewkowy		0,2%	0,1%	
przewodowy <i>in situ</i>		<0,1%	0%	
zrazikowy <i>in situ</i> ^f		0,0%	0,0%	
inny		7,6%	7,4%	
brak danych	<0,1%	0%		
Status Ki-67	≤20%	47,0%	48,4%	
	>20%	36,1%	36,8%	
Status Ki-67 ^f	mediana (zakres)	20,0 (0–99) dla n = 1861	20,5 (0–100) dla n = 1908	
	średnia (SD)	27,1 (19,9) dla n = 1861	27,1 (19,5) dla n = 1908	
	W momencie wstępnej diagnozy	≤14%	19,9%	19,9%
		>14%%	53,1%	54,9%
		≤20%	36,8%	37,4%
		>20%	36,2%	37,4%
	Brak danych	27,0%	25,2%	
	W momencie operacji	mediana (zakres)	15,0 (0–99) dla n = 1269	15,0 (0–98) dla n = 1332
		średnia (SD)	20,6 (17,8) dla n = 1269	20,9 (18,2) dla n = 1332
		≤14%	21,2%	22,6%
>14%%		28,6%	29,6%	
≤20%		32,1%	33,9%	
>20%		17,7%	18,3%	
Brak danych	50,2%	47,8%		

POPULACJA		RBC + IA	IA	
Amplifikacja HER2 (reakcja immunohistochemiczna) ^f	W momencie wstępnej diagnozy	0	33,6%	34,5%
		1+	33,8%	31,9%
		2+	18,2%	18,8%
		3+	0,2%	0,2%
		Wynik nieznan	0,8%	0,8%
	W momencie operacji	0	24,5%	23,9%
		1+	20,1%	20,2%
		2+	9,2%	10,3%
		3+	0,0%	0,1%
		Wynik nieznan	0,2%	0,4%
HER2 (hybrydyzacja <i>in situ</i>) ^f	W momencie wstępnej diagnozy	Amplifikacja	0,2%	0,3%
		Brak amplifikacji	24,0%	25,6%
		Niepewny wynik	0,7%	0,5%
	W momencie operacji	Wynik nieznan	0,2%	0,4%
		Amplifikacja	0,2%	0,3%
		Brak amplifikacji	24,0%	25,6%
		Niepewny wynik	0,7%	0,5%
Status ER/PR (%) ^f	ER+/PR+	85,2%	83,5%	
	ER+/PR-	14,1%	15,4%	
	ER-/PR+	0,1%	0,5%	
	ER+/UNK	0,4%	0,5%	
	UNK/PR+	0,1%	0,1%	
	UNK/PR-	0,0%	0,0%	
	UNK/UNK	0,1%	0,0%	
Stan sprawności wg ECOG (%) ^j	0	82,6%	83,5%	
	1	17,3%	16,4%	
	Brak danych	0,1%	0,1%	
Wykonane badania sygnatury genowej (%) ^f	Endopredict	0,9%	1,1%	
	Mammaprint	1,8%	2,0%	
	Oncotype DX	4,7%	5,1%	
	Pam50	1,5%	1,1%	
	Inne	4,3%	4,0%	

POPULACJA		RBC + IA	IA
Wcześniejsza operacja (%) ^f	Mastektomia	65,3%	66,3%
	Oszczędzająca pierś	38,4%	37,7%
	Limfadenektomia pachowa	84,9%	84,2%
	Biopsji węzła wartowniczego	36,3%	36,1%
	Inne	5,6%	6,3%
	Brak danych	0,0%	0,0%
Czas od operacji (%) ^f	Mediana (zakres)	7,9 mies. (0–18) (n = 1 bez wcześniejszej operacji)	7,8 mies. (0–21)
Wcześniejsze leczenie ogółem (%) ^f	Adiuwantowe	44,6%	
	Neoadiuwantowe	84,5%	
Wcześniejsza ET (%)	ET ogółem ^k	71,6%	70,6%
	Supresja czynności jajników	26,3%	24,3%
	IA	62,8%	62,4%
	Antyestrogeny	13,5%	13,4%
	Inna ET	0,2%	0,5%
Czas trwania wcześniejszej ET	<12 tygodni ^l	29,2%	28,1%
	≥12 do <26 tygodni ^l	25,5%	26,0%
	≥26 tygodni ^l	14,0%	13,8%
	Mediana ^l	3,1 mies.	3,2 mies.
	Mediana (zakres) ^f	2,8 mies. (0–16)	2,9 mies. (0–54)
Wcześniejsza RTH ^f		89,9%	90,2%
Czas od ostatniej RTH ^f	Mediana (zakres)	2,3 mies. (0–14)	2,3 mies. (0–14)
Wcześniejsza neoadiuwantowa / adiuwantowa CTH (%) ^m	Jakakolwiek CTH	88,2%	88,0%
	CTH z taksanami ^f	84,2%	83,5%
	Neoadiuwantowa CTH	42,6%	42,9%
	Adiuwantowa CTH	48,0%	47,8%
EORTC QLQ-C30, średni wynik (SD) ⁿ	Funkcjonowanie fizyczne	n = 2475; 84,99 (14,87)	n = 2465; 84,99 (14,87)
	Ogólny stan zdrowia	n = 2477; 73,68 (17,67)	n = 2465; 73,82 (17,77)
	Funkcjonowanie społeczne	n = 2478; 83,25 (22,55)	n = 2464; 83,20 (22,36)
	Funkcjonowanie emocjonalne	n = 2478; 78,97 (20,07)	n = 2465; 79,55 (19,51)
EORTC QLQ-BR23, średni wynik (SD) ⁿ	Objawy dotyczące piersi	n = 2459; 20,04 (18,40)	n = 2450; 19,70 (18,48)
HADS, średni wynik (SD) ⁿ	Lęk	n = 2457; 6,02 (3,68)	n = 2454; 6,11 (3,80)
	Depresja	n = 2453; 3,69 (3,22)	n = 2453; 3,71 (3,24)
Wizualna skala analogowa EQ-5D-5L, średni wynik (SD) ⁿ		n = 2473; 78,33 (14,93)	n = 2466; 78,05 (15,09)

INTERWENCJA I METODYKA

INTERWENCJA		
Schemat leczenia	RBC + IA	IA
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • RBC: 400 mg (2 tabletki 200 mg doustnie) raz na dobę w dniach 1–21 28-dniowego cyklu, a następnie 7 dni przerwy od RBC (dni 22–28) • ET (kobiety po menopauzie): LTR doustnie w dawce 2,5 mg lub ANS doustnie w dawce 1 mg podawane w sposób ciągły; • ET (kobiety przed menopauzą i mężczyźni): LTR doustnie w dawce 2,5 mg lub ANS doustnie w dawce 1 mg podawane w sposób ciągły w skojarzeniu z GOS podawaną podskórnie Q4W (dzień 1 ± 3 każdego 28-dniowego cyklu) w dawce 3,6 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • ET (kobiety po menopauzie): LTR doustnie w dawce 2,5 mg lub ANS doustnie w dawce 1 mg podawane w sposób ciągły; • ET (kobiety przed menopauzą i mężczyźni): LTR doustnie w dawce 2,5 mg lub ANS doustnie w dawce 1 mg podawane w sposób ciągły w skojarzeniu z GOS podawaną podskórnie Q4W (dzień 1 ± 3 każdego 28-dniowego cyklu) w dawce 3,6 mg
	RBC: 3 lata + IA: ≥5 lat	IA: ≥5 lat
Okres leczenia	<p>Pierwsza i druga analiza pośrednia: bd</p> <p>Trzecia analiza pośrednia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana ekspozycji na RBC + IA: 30 mies. • mediana ekspozycji na RBC: 27 mies. <p>Końcowa analiza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana ekspozycji na RBC: 33,0 mies. u pacjentów <65 lat; 28,4 mies. u pacjentów ≥65 lat^p <p>Czwarta analiza (eksploracyjna): mediana ekspozycji na RBC + IA: 45,1 mies.^d</p>	<p>Pierwsza i druga analiza pośrednia: bd</p> <p>Trzecia analiza pośrednia: mediana ekspozycji na IA: 30 mies.</p> <p>Końcowa analiza: bd</p> <p>Czwarta analiza (eksploracyjna): mediana ekspozycji na IA: 45,0 mies.^d</p>
Okres obserwacji	<p>Dla I-rzędowego PK (iDFS)</p> <p>Pierwsza i druga analiza pośrednia: bd (analiza ukończona w 2022 roku)^a</p> <p>Trzecia analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji 27,7 mies. (<i>cut-off</i>: 11 stycznia 2023 roku)^b</p> <p>Końcowa analiza: mediana okresu obserwacji 33,3 mies. (<i>cut-off</i>: 21 lipca 2023 roku)^c</p> <p>Czwarta analiza (eksploracyjna): mediana okresu obserwacji 44,2 mies. (<i>cut-off</i>: 29 kwietnia 2024 roku)^d</p>	
Kointerwencje	<p>Dozwolone było stosowanie wszelkich leków, które zostały uznane za niezbędne. Chorzy mogli stosować kortykosteroidy w następujących przypadkach: krótkotrwałe (<5 dni) leczenie, miejscowe stosowanie np. w przypadku wysypki (dowolny czas trwania stosowania leków), stosowanie wziewnych aerozoli np. w przypadku chorób obturacyjnych dróg oddechowych, używanie kropli do oczu lub otrzymywanie wstrzyknięć miejscowych np. do stawów. Można było stosować multiwitaminy, a także spożywać pomarańcze i/lub pić sok z pomarańczy.</p> <p>Niedozwolone było stosowanie leków innych niż IA oraz GOS w ramach ET. W trakcie trwania badania zabronione było stosowanie GOS o długim czasie działania (depot). Pacjenci nie mogli otrzymywać innej terapii przeciwnowotworowej, niż leczenie, któremu zostali poddani w ramach badania. Niedozwolone było także stosowanie leków, suplementów ziołowych, suplementów diety i spożywanie owoców/soków z owoców (np. grejpfrut, pomelo, karambola, pomarańcza gorzka), które są silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4/5, a także przyjmowanie leków, które mają wąskie okno terapeutyczne i są metabolizowane głównie przez CYP3A4/5. Zabronione było stosowanie leków i środków wpływających na wydłużenie odstępu QT (np. preparaty zawierające żeń-szeń).</p>	
Cross-over pacjentek	<p>Brak takiej możliwości w badaniu.</p> <p>IA mogły zostać zmienione wyłącznie w przypadku zaistnienia niedopuszczalnej toksyczności stosowanego leku, na prośbę pacjenta lub z innego powodu, który był ważny z medycznego punktu widzenia. Każda zmiana leczenia powinna być wyraźnie udokumentowana.</p>	

METODYKA													
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA												
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority												
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS) w ocenie badacza (czas od momentu randomizacji do momentu wystąpienia pierwszego miejscowego inwazyjnego nawrotu raka piersi, regionalnego inwazyjnego nawrotu raka piersi, odległego nawrotu raka piersi, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, wystąpienia inwazyjnego raka w drugiej piersi lub wystąpienia drugiego pierwotnego, inwazyjnego raka [z wyłączeniem raka podstawnokomórkowego oraz płaskonabłonkowego skóry])												
Randomizacja	TAK, randomizacja blokowa 1:1 ze stratyfikacją ze względu na status menopauzalny (kobiety przed menopauzą i mężczyźni vs kobiety po menopauzie), stadium choroby (stadium II vs stadium III), otrzymywanie wcześniejszej (neo)adiuwantowej chemioterapii (tak vs nie) i region geograficzny (Ameryka Północna/Europa Zachodnia/Oceania vs reszta świata).												
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe												
Zaślepienie	NIE (<i>open-label</i>)												
Metoda analizy wyników	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: mITT (pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali minimum 1 dawkę leku w ramach badania)												
Zaprzestanie terapii, n (%)	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Pierwsza i druga analiza pośrednia: bd</p> <p>Trzecia analiza pośrednia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 23/2549 (1,0%) • zaprzestanie terapii RBC: 862/2549 (33,8%) • zaprzestanie terapii IA: 542/2549 (21,2%) <p>Końcowa analiza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie terapii RBC: 906/2549 (35,9%)^p • zaprzestanie terapii IA: 610/2549 (24,2%)^p <p>Czwarta analiza (eksploracyjna):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie terapii RBC: 923/2549 (36,2%)^d • zaprzestanie terapii IA: 722/2549 (28,3%)^d </td> <td style="vertical-align: top; padding-left: 20px;"> <p>Pierwsza i druga analiza pośrednia: bd</p> <p>Trzecia analiza pośrednia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 110/2552 (4,3%) • zaprzestanie terapii IA: 617/2552 (24,2%) <p>Końcowa analiza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie terapii IA: 695/2552 (28,5%)^p <p>Czwarta analiza (eksploracyjna): zaprzestanie terapii IA: 804/2552 (31,5%)^d</p> </td> </tr> </table>	<p>Pierwsza i druga analiza pośrednia: bd</p> <p>Trzecia analiza pośrednia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 23/2549 (1,0%) • zaprzestanie terapii RBC: 862/2549 (33,8%) • zaprzestanie terapii IA: 542/2549 (21,2%) <p>Końcowa analiza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie terapii RBC: 906/2549 (35,9%)^p • zaprzestanie terapii IA: 610/2549 (24,2%)^p <p>Czwarta analiza (eksploracyjna):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie terapii RBC: 923/2549 (36,2%)^d • zaprzestanie terapii IA: 722/2549 (28,3%)^d 	<p>Pierwsza i druga analiza pośrednia: bd</p> <p>Trzecia analiza pośrednia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 110/2552 (4,3%) • zaprzestanie terapii IA: 617/2552 (24,2%) <p>Końcowa analiza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie terapii IA: 695/2552 (28,5%)^p <p>Czwarta analiza (eksploracyjna): zaprzestanie terapii IA: 804/2552 (31,5%)^d</p>										
<p>Pierwsza i druga analiza pośrednia: bd</p> <p>Trzecia analiza pośrednia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 23/2549 (1,0%) • zaprzestanie terapii RBC: 862/2549 (33,8%) • zaprzestanie terapii IA: 542/2549 (21,2%) <p>Końcowa analiza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie terapii RBC: 906/2549 (35,9%)^p • zaprzestanie terapii IA: 610/2549 (24,2%)^p <p>Czwarta analiza (eksploracyjna):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie terapii RBC: 923/2549 (36,2%)^d • zaprzestanie terapii IA: 722/2549 (28,3%)^d 	<p>Pierwsza i druga analiza pośrednia: bd</p> <p>Trzecia analiza pośrednia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 110/2552 (4,3%) • zaprzestanie terapii IA: 617/2552 (24,2%) <p>Końcowa analiza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaprzestanie terapii IA: 695/2552 (28,5%)^p <p>Czwarta analiza (eksploracyjna): zaprzestanie terapii IA: 804/2552 (31,5%)^d</p>												
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK ^f												
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	<table border="0"> <tr> <td>Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>Ogólne ryzyko błędu</td> <td>Niskie</td> </tr> </table>	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie												
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie												
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie												
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie												
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie												
Ogólne ryzyko błędu	Niskie												
Sponsor badania	Novartis												
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS, czas od momentu randomizacji do momentu wystąpienia pierwszego odległego nawrotu, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub drugiego pierwotnego, inwazyjnego raka [z wyłączeniem raka podstawnokomórkowego oraz płaskonabłonkowego skóry]) • Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, czas od momentu randomizacji do momentu wystąpienia pierwszego miejscowego inwazyjnego nawrotu raka piersi, regionalnego inwazyjnego nawrotu raka piersi, odległego nawrotu raka piersi lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) • Przeżycie całkowite (OS, czas od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) • Przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS, czas od momentu randomizacji do momentu wystąpienia odległego nawrotu raka piersi lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) (punkt eksploracyjny) • Przeżycie wolne od lokoregionalnego nawrotu (LRRFS, czas od randomizacji do momentu wystąpienia pierwszego miejscowego inwazyjnego nawrotu raka piersi, regionalnego inwazyjnego nawrotu raka piersi lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) (punkt eksploracyjny) • Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony) 												

Metody oceny stosowane w badaniu

- Jakość życia kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, wizualna skala analogowa EQ-5D-5L, skala HADS
- Farmakokinetyka.
- Przeżycie wolne od przerzutów odległych: kryteria STEEP w badaniach dotyczących adiuwantowego leczenia raka piersi, wersja 1.0
- Przeżycie wolne od nawrotu choroby: kryteria STEEP w badaniach dotyczących adiuwantowego leczenia raka piersi, wersja 1.0
- Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.03.
- Jakość życia: kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, wizualna skala analogowa EQ-5D-5L, skala HADS
- Farmakokinetyka: parametry farmakokinetyczne mające zastosowanie do RBC

AJCC – American Joint Committee on Cancer; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); CISH – chromogeniczna hybrydyzacja *in situ*; EKG – elektrokardiografia; EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 items*; EORTC QLQ-BR23 – moduł kwestionariusza *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* specyficzny dla raka piersi; EQ-5D-5L – kwestionariusz *EuroQol 5-Dimension 5-level*; FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; GOS – goserelina (ang. *Goserelin*); HADS – szpitalna skala lęku i depresji (ang. *hospital anxiety and depression scale*); HBV – wirusowe zapalenie wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*); HCV – wirusowe zapalenie wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); Ki-67 – antygen jądrowy, marker komórkowej proliferacji; ms – milisekunda; NOS – *not otherwise specified*; QTcF – skorygowany odstęp QT obliczony metodą Fridericia; Q4W – co 4 tygodnie; RTH – radioterapia; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); SISH – metoda hybrydyzacji *in situ* z użyciem srebra; SP – populacja bezpieczeństwa (ang. *safety population*); STEEP – standaryzowane definicje punktów końcowych (ang. *Standardized Definitions for Efficacy End Points*).

* Rekrutacja pacjentów w stadium II wynosiła maksymalnie 40% wszystkich pacjentów, następnie została zwiększona do 50% [19].

- a) Dane pochodzą z Slamon 2023a [40]. Pierwsza i druga analiza planowana przy 200 i 350 zdarzeniach (iDFS). Nie raportowano wyników dla tej analizy.
- b) Analiza pośrednia planowana po 425 zdarzeniach iDFS.
- c) Analiza końcowa planowana po 500 zdarzeniach iDFS.
- d) Analiza eksploracyjna dla 4-letniego okresu obserwacji, gdy wszyscy pacjenci zakończą planowane 3-letnie leczenie RBC. Dane dla wyżej wymienionego *cut-off* były raportowane w Fasching 2024 [28].
- e) W publikacji Bardia 2023 [26] i Untch 2024 [44] wskazano, że pacjenci <65 roku życia stanowili 84,0% pacjentów w grupie otrzymującej RBC + IA i 85,7% chorych leczonych IA. Pozostali pacjenci w obu grupach byli ≥65 roku życia. W publikacji Loi 2024 [35] wskazano, że pacjenci ≥40 roku życia stanowili 90,2% chorych leczonych RBC + IA i 88,5% pacjentów w grupie otrzymującej IA. Pozostali pacjenci w obu grupach byli <40 roku życia.
- f) Dane pochodzą z raportu EMA [19].
- g) Stopień zaawansowania uzyskano przy użyciu klasyfikacji TNM, który określono w czasie operacji u chorych, którzy nie otrzymali leczenia (neo)adiuwantowego, a w przypadku pacjentów, którzy otrzymali leczenie (neo)adiuwantowe, „najgorszy stopień” uzyskano przy użyciu TNM w momencie diagnozy i w czasie operacji.
- h) N0 - brak zajęcia węzłów chłonnych; N1 – zajęcie 1–3 pachowych węzłów chłonnych; N2 – zajęcie 4–9 pachowych węzłów chłonnych, N3 – zajęcie ≥10 pachowych węzłów chłonnych lub podobojczykowych lub nadobojczykowych węzłów chłonnych; NX – regionalne węzły chłonne nie zostały ocenione. Stan węzłowy oceniano w momencie rozpoznania (ocena radiologiczna) i po operacji (ocena patologiczna), a gorszy z wyników wykorzystano w ocenie stopnia zaawansowania zgodnie z AJCC.
- i) Nie można było określić stopnia zaawansowania.
- j) Wyniki stanu sprawności wg ECOG wahają się od 0 do 5, a wyższe wyniki wskazują na większy stopień niepełnosprawności.
- k) W publikacji Fasching 2024 [28] wskazano, że 71,8% chorych w grupie RBC + IA otrzymało wcześniejszą ET, a w grupie leczonej IA było to 70,8% chorych. W publikacjach Untch 2024 [44] oraz Hortobagyi 2024 [32] wskazano, że 70,7% pacjentów w grupie leczonej IA otrzymało wcześniejszą ET. W publikacji McAndrew 2024 [36] raportowano, że 68,9% chorych z grupy leczonej RBC + IA i 68,2% pacjentów w grupie otrzymującej IA przeszło wcześniejszą ET.
- l) W publikacji McAndrew 2024 [36] wskazano, że 68,5% spośród 5101 randomizowanych pacjentów przeszło wcześniejszą ET. Wartości procentowe zostały przeliczone jako % pacjentów w grupie leczonej RBC + IA i IA.
- m) W publikacji McAndrew 2024 [36] wskazano, że 88,1% spośród 5101 randomizowanych pacjentów przeszło wcześniejszą CTH. Łącznie 2,5% chorych otrzymało zarówno neoadiuwantową jak i adiuwantową CTH.
- n) Dane pochodzą z Fasching 2023 [29].
- o) Dane pochodzą z Untch 2024 [44].
- p) Dane pochodzą z Barrios 2024 [20].

Aneks C. Ocena wiarygodności badania NATALEE

Tabela 35.
Ocena wiarygodności badania NATALEE

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Referencja	NATALEE
Szczegóły badania	
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	RBC + IA
Komparator:	IA
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I ^o punkt końcowy: przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS) w ocenie badacza
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,72 [0,61; 0,84]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja blokowa 1:1 ze stratyfikacją ze względu na status menopauzalny (kobiety przed menopauzą i mężczyźni vs kobiety po menopauzie), stadium choroby wg 8 edycji AJCC (stadium II vs stadium III), otrzymywanie wcześniejszej (neo)adiuwantowej chemioterapii (tak vs nie) i region geograficzny (Ameryka Północna/Europa Zachodnia/Oceania vs reszta świata). Alokacja do grup za pomocą IWRS (ang. <i>Interactive Web Response System</i>). Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentek do grup: system IRT (ang. <i>Interactive Response Technology</i>)	PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (skuteczność) i analiza mITT (bezpieczeństwo)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analizy ITT i mITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1,0% pacjentów w grupie RBC + IA i 4,3% chorych w grupie IA, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS) było oceniane od daty randomizacji do daty wystąpienia pierwszego zdarzenia miejscowego/regionalnego/odległego inwazyjnego nawrotu raka piersi, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub wystąpienia drugiego pierwotnego, inwazyjnego raka. Do oceny wykorzystano kryteria STEEP (wersja 1.0)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badacze oceniający wyniki byli świadomi, którą interwencję otrzymał pacjent	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania nie wpływała na ocenę I-rzędowego punktu końcowego	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	ND
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Do oceny I-rzędowego punktu końcowego przez badaczy wykorzystano kryteria STEEP (wersja 1.0)	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Wykorzystano kryteria STEEP (wersja 1.0)	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

Aneks D. Pozostałe wyniki analizy klinicznej

D.1. Analiza w warstwach dla iDFS

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych dla 3 okresów obserwacji w ramach badania NATALEE nie stwierdzono interakcji pomiędzy zdefiniowanymi podgrupami (wartość p dla interakcji >0,05), co oznacza, że przewaga RBC + IA nad IA dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech.

Tabela 36.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby

Podgrupa	n/N		RBC + IA vs IA		Wartość p dla interakcji ^a
	RBC + IA	IA	HR [95%CI]		
mFU 44,2 mies. (cut-off: 29 kwietnia 2024 roku)^b					
Status menopauzalny	Status przedmenopauzalny oraz mężczyźni	99/1125	137/1132	0,68 [0,52; 0,88]	0,506
	Status pomenopauzalny	164/1424	203/1420	0,76 [0,62; 0,93]	
Stopień zaawansowania wg AJCC	Stadium II	62/1012	96/1034	0,64 [0,47; 0,89]	0,451
	Stadium III	200/1527	244/1512	0,74 [0,61; 0,89]	
Wcześniejsza chemioterapia	Tak	238/2249	309/2245	0,72 [0,60; 0,85]	0,611
	Nie	25/300	31/307	0,83 [0,49;1,40]	
Region	Ameryka Północna/Europa Zachodnia/Oceania	151/1563	195/1565	0,73 [0,59; 0,90]	0,935
	Reszta świata	112/986	145/987	0,72 [0,56; 0,93]	
Status Ki-67	≤20%	106/1199	142/1236	0,74 [0,57; 0,95]	0,818
	>20%	113/920	149/937	0,71 [0,56; 0,91]	
Status węzłowy	N0	23/285	38/328	0,67 [0,40; 1,12]	0,757
	N1–3	240/2261	301/2219	0,73 [0,62; 0,87]	
Wcześniejsza hormonoterapia	Tak	176/1830	227/1807	0,72 [0,59; 0,87]	0,812
	Nie	87/719	113/745	0,75 [0,57; 0,99]	
mFU 33,3 mies. (cut-off: 21 lipca 2023 roku)^c					
Status menopauzalny	Status przedmenopauzalny oraz mężczyźni	83/1125	114/1132	0,69 [0,52; 0,91]	0,375
	Status pomenopauzalny	143/1424	169/1420	0,81 [0,65; 1,01]	
Stopień zaawansowania wg AJCC	Stadium II	55/1101	80/1034	0,70 [0,50; 0,99]	0,688
	Stadium III	170/1528	203/1512	0,76 [0,62; 0,93]	
Wcześniejsza chemioterapia	Tak	203/2249	255/2245	0,75 [0,62; 0,90]	0,674
	Nie	23/300	28/307	0,85 [0,49; 1,48]	
Region	Ameryka Północna/Europa Zachodnia/Oceania	131/1563	166/1565	0,75 [0,60; 0,94]	0,886
	Reszta świata	95/986	117/987	0,77 [0,59; 1,02]	
Stopień histologiczny w	Stopień 1	9/213	13/217	0,71 [0,30; 1,66]	0,463
	Stopień 2	118/1460	155/1432	0,70 [0,55; 0,89]	

	Podgrupa	n/N		RBC + IA vs IA	
		RBC + IA	IA	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji ^a
momencie operacji	Stopień 3	80/684	89/702	0,89 [0,66; 1,20]	
Status Ki-67	≤20%	93/1199	117/1236	0,79 [0,61; 1,04]	0,749
	>20%	98/920	125/937	0,74 [0,57; 0,99]	
Status węzłowy	N0	20/285	31/328	0,72 [0,41; 1,29]	0,862
	N1–3	206/2261	251/2219	0,76 [0,63; 0,91]	
Wcześniejsza hormonoterapia	Tak	150/1826	186/1805	0,76 [0,61; 0,94]	0,945
	Nie	76/723	97/747	0,77 [0,57; 1,04]	
mFU 27,7 mies. (cut-off: 11 stycznia 2023 roku)					
	Wszyscy pacjenci	189/2549	237/2552	0,75 [0,62; 0,91]	x
Status menopauzalny	Status przedmenopauzalny oraz mężczyźni	71/1126	93/1132	0,72 [0,53; 0,98]	0,692
	Status pomenopauzalny	118/1423	144/1420	0,78 [0,61; 1,00]	
Stopień zaawansowania wg AJCC	Stadium II	49/1011	65/1034	0,76 [0,53; 1,10]	0,904
	Stadium III	140/1528	172/1512	0,74 [0,59; 0,93]	
Wcześniejsza chemioterapia	Neoadiuwantowa	111/1085	132/1095	0,79 [0,61; 1,01]	0,419
	Adiuwantowa	63/1223	89/1220	0,67 [0,49; 0,93]	
	Brak	22/300	22/307	1,04 [0,58; 1,87]	
Region	Ameryka Północna/Europa Zachodnia/Oceania	111/1563	139/1565	0,76 [0,59; 0,97]	1,000
	Reszta świata	78/986	98/987	0,76 [0,56; 1,02]	
Stopień histologiczny w momencie operacji	Stopień 1	9/213	12/217	0,78 [0,33; 1,85]	0,982
	Stopień 2	102/1460	125/1432	0,75 [0,58; 0,97]	
	Stopień 3	61/684	78/702	0,78 [0,55; 1,08]	
Status Ki-67	≤20%	76/1199	95/1236	0,80 [0,59; 1,08]	0,761
	>20%	82/920	105/938	0,75 [0,56; 1,00]	
Status węzłowy	N0	16/285	28/328	0,63 [0,34; 1,16]	0,540
	N1–3	173/2261	208/2219	0,77 [0,63; 0,94]	
Wcześniejsza hormonoterapia	Tak	127/1824	157/1801	0,76 [0,60; 0,95]	0,950
	Nie	62/725	80/751	0,77 [0,56; 1,08]	

AJCC – American Joint Committee on Cancer; Ki-67 – antygen jądrowy, marker komórkowej proliferacji; mFU – mediana okresu obserwacji.

a) Obliczenia własne.

b) Dane pochodzą z Fasching 2024 [28].

c) Dane pochodzą z Hortobagyi 2024 [32].

Tabela 37.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – cut-off: 21 lipca 2023 roku [19]

	Podgrupa	n/N		RBC + IA vs IA	
		RBC + IA	IA	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji ^a
Stopień zaawansowania	II A	15/480	32/521	0,49 [0,27; 0,90]	0,678
	II B	40/531	48/513	0,82 [0,54; 1,25]	
	III A	84/939	99/894	0,76 [0,56; 1,01]	
	III B	21/168	25/149	0,68 [0,38; 1,22]	
	III C	65/421	79/469	0,80 [0,58; 1,11]	
Płeć	kobiety	226/2539	282/2543	0,76 [0,64; 0,91]	x

Podgrupa		n/N		RBC + IA vs IA	
		RBC + IA	IA	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji ^a
Wcześniejsza adiuwantowa CTH	tak	80/1223	112/1220	0,68 [0,51; 0,90]	0,336
	nie	1461/1326	171/1332	0,81 [0,65; 1,01]	
Wcześniejsza neoadiuwantowa CTH	tak	131/1085	149/1095	0,82 [0,65; 1,03]	0,258
	nie	95/1464	134/1457	0,66 [0,53; 0,89]	
Wcześniejsza RTH	tak	204/2292	259/2302	0,74 [0,62; 0,89]	0,461
	nie	22/257	24/250	0,93 [0,52; 1,66]	
Wcześniejsza ET	tak	150/1826	186/1805	0,76 [0,61; 0,94]	0,945
	nie	76/723	97/747	0,77 [0,57; 1,04]	
Wcześniejsza mastektomia	tak	172/1660	199/1688	0,83 [0,68; 1,02]	0,107
	nie	54/889	84/864	0,60 [0,42; 0,84]	
Rasa	azjatycka	27/341	35/334	0,66 [0,40; 1,09]	0,510
	nieazjatycka	187/2070	230/2091	0,79 [0,65; 0,95]	
Region	Europa	142/1505	163/1506	0,87 [0,69; 1,08]	0,273
	Ameryka Północna / Australia	53/624	67/612	0,68 [0,47; 0,97]	
	Azja	17/281	30/290	0,50 [0,28; 0,91]	
	Ameryka Łacińska	14/139	23/114	0,66 [0,34; 1,29]	
Grupa wiekowa	<45 lat	45/611	60/591	0,65 [0,44; 0,96]	0,602
	45–54 lat	66/649	83/895	0,80 [0,58; 1,10]	
	55–64 lat	73/882	83/700	0,87 [0,64; 1,20]	
	≥65 lat	42/407	57/366	0,66 [0,44; 0,99]	
Mediana wieku	< mediany	89/1216	117/1264	0,74 [0,56; 0,97]	0,711
	≥ mediany	137/1333	166/1288	0,79 [0,61; 0,98]	
Niesteroidowe IA	letrozol	156/1721	183/1672	0,82 [0,66; 1,01]	0,216
	anastrozol	70/805	100/769	0,65 [0,48; 0,88]	
Status ER/PR	ER+/PR+	169/2172	216/2132	0,73 [0,60; 0,89]	0,380
	ER+/PR-	55/359	63/392	0,88 [0,62; 1,27]	
Status węzłowy	N0	20/285	31/328	0,72 [0,41; 1,29]	0,862
	N1–N3	206/2261	251/2219	0,76 [0,63; 0,91]	
Cecha T	T1–T3	195/2345	252/2360	0,74 [0,61; 0,69]	0,705
	>T3	27/189	29/151	0,82 [0,47; 1,39]	
Stopień złośliwości histologicznej w momencie operacji	G1	9/213	13/217	0,71 [0,30; 1,66]	0,463
	G2	118/1460	155/1432	0,70 [0,55; 0,89]	
	G3	80/684	89/702	0,89 [0,66; 1,20]	
Status Ki-67 w archiwalnej próbce	≤20%	93/1199	117/1236	0,79 [0,60; 1,04]	0,740
	>20%	98/920	125/937	0,74 [0,57; 0,97]	
Typ histologiczny raka piersi	przewodowy	149/1858	207/1881	0,68 [0,55; 0,84]	0,199
	zrakikowy	53/455	53/450	0,97 [0,66; 1,42]	
	inny	24/235	23/221	0,95 [0,54; 1,68]	
BMI w momencie screeningu	≥25	149/1505	170/1522	0,85 [0,68; 1,06]	0,115
	<25	76/1013	111/999	0,63 [0,47; 0,85]	

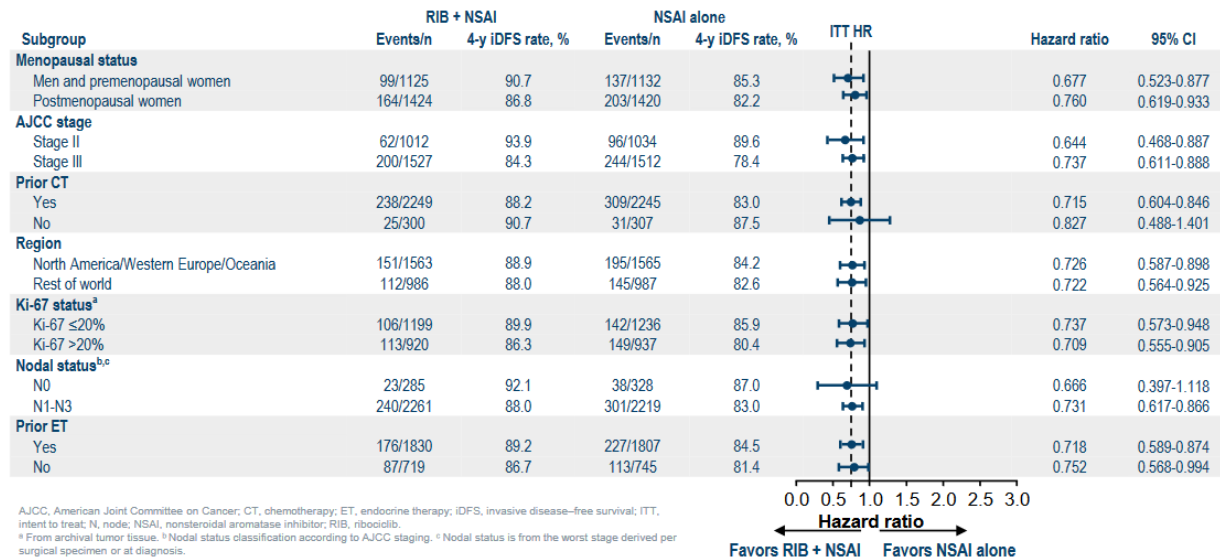
BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*).

Dane pochodzą z raportu EMA [19]

a) Obliczenia własne.

Wykres 18.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – mediana okresu obserwacji 44,2 mies. (cut-off: 29 kwietnia 2024 roku)



AJCC – American Joint Committee on Cancer; CT – chemioterapia; ET – hormonoterapia; HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); iDFS – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. *invasive disease-free survival*); ITT – analiza zgodna z intencją leczenia (ang. *intention to treat population*); Ki-67 – antygen jądrowy, marker komórkowej proliferacji; N – węzeł chłonny; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; RIB – rybocyklib.

a) Z archiwalnej tkanki nowotworowej.

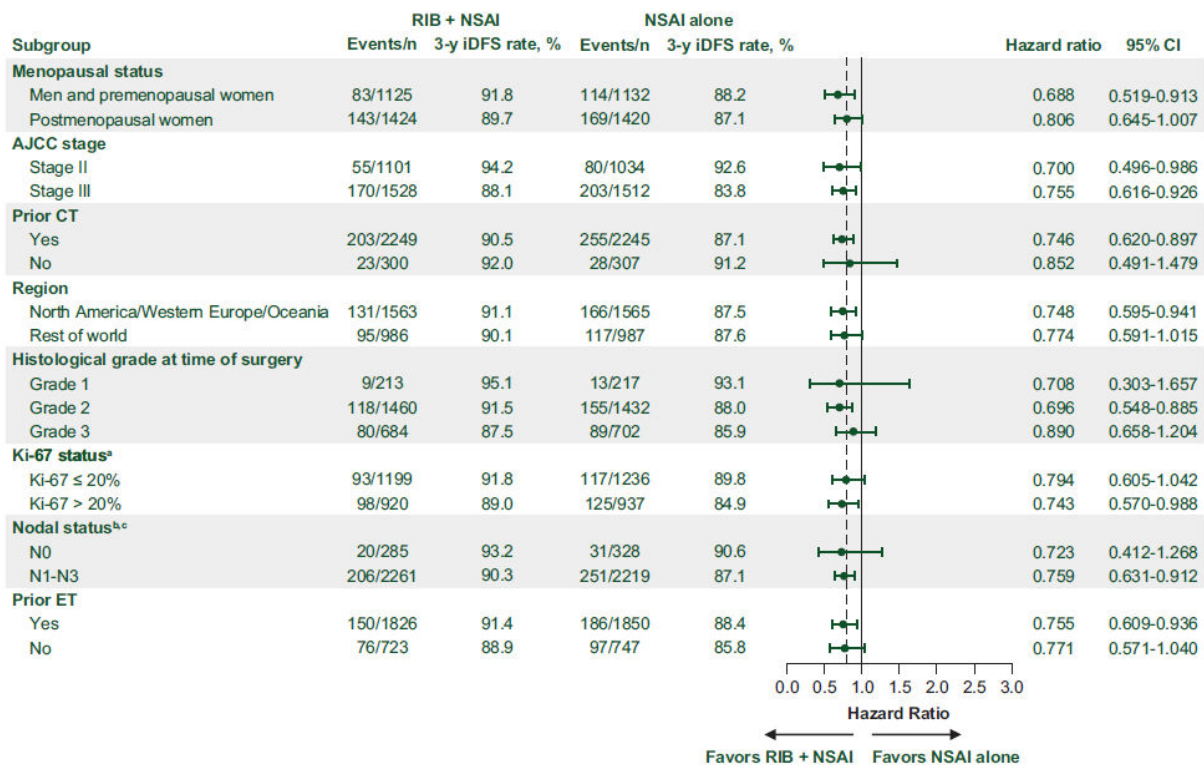
b) Klasyfikacja statusu węzłowego zgodnie ze stopniem zaawansowania AJCC.

c) Status węzłowy – najgorszy uzyskany status na podstawie oceny próbki chirurgicznej lub w momencie diagnozy.

Źródło wykresu: Fasching 2024 [28].

Wykres 19.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – mediana okresu obserwacji 33,3 mies. (cut-off: 21 lipca 2023 roku)

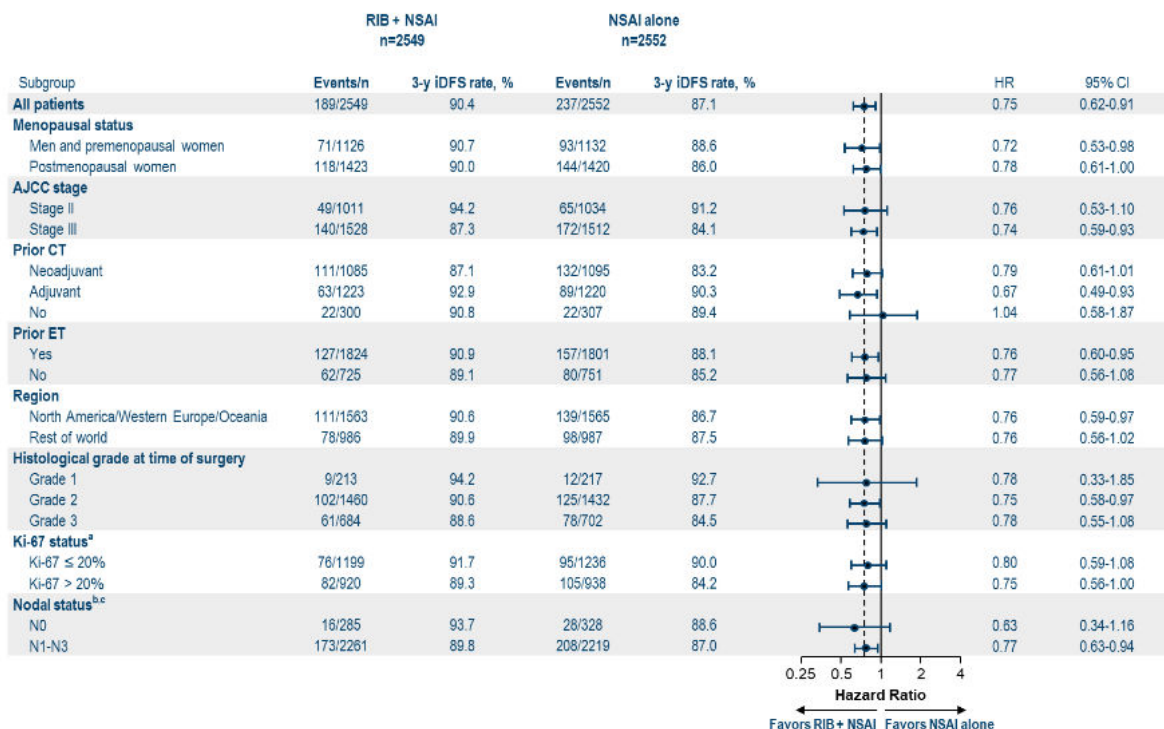


AJCC – American Joint Committee on Cancer; CT – chemioterapia; ET – hormonoterapia; HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); iDFS – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. *invasive disease-free survival*); Ki-67 – antygen jądrowy, marker komórkowej proliferacji; N – węzeł chłonny; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; RIB – rybocyklib. a) Z archiwalnej tkanki nowotworowej.

b) Klasyfikacja statusu węzłowego zgodnie ze stopniem zaawansowania AJCC. c) Status węzłowy – najgorszy uzyskany status na podstawie oceny próbki chirurgicznej lub w momencie diagnozy. Źródło wykresu: Hortobagyi 2024 [32, 33].

Wykres 20.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – mediana okresu obserwacji 27,7 mies. (cut-off: 11 stycznia 2023 roku)



AJCC – American Joint Committee on Cancer; CT – chemioterapia; ET – hormonoterapia; iDFS – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. *invasive disease-free survival*); Ki-67 – antygen jądrowy, marker komórkowej proliferacji; N – węzeł chłonny; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; RIB – rybycyklilb.

a) Z archiwalnej tkanki nowotworowej.

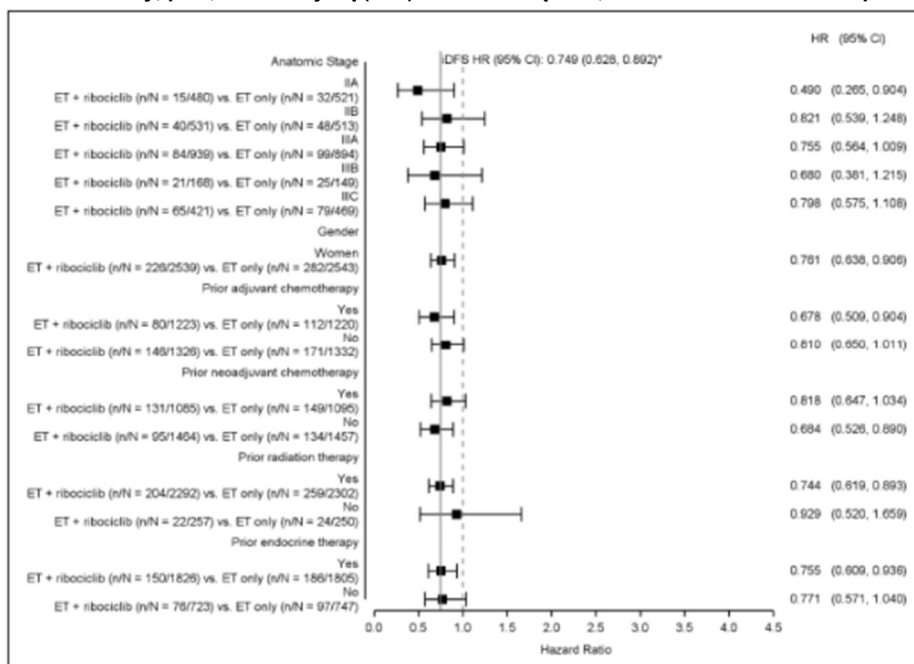
b) Klasyfikacja statusu węzłowego zgodnie ze stopniem zaawansowania AJCC.

c) Status węzłowy – najgorszy uzyskany status na podstawie oceny próbki chirurgicznej lub w momencie diagnozy.

Źródło wykresu: Publikacja główna – Slamon 2024a [42].

Wykres 21.

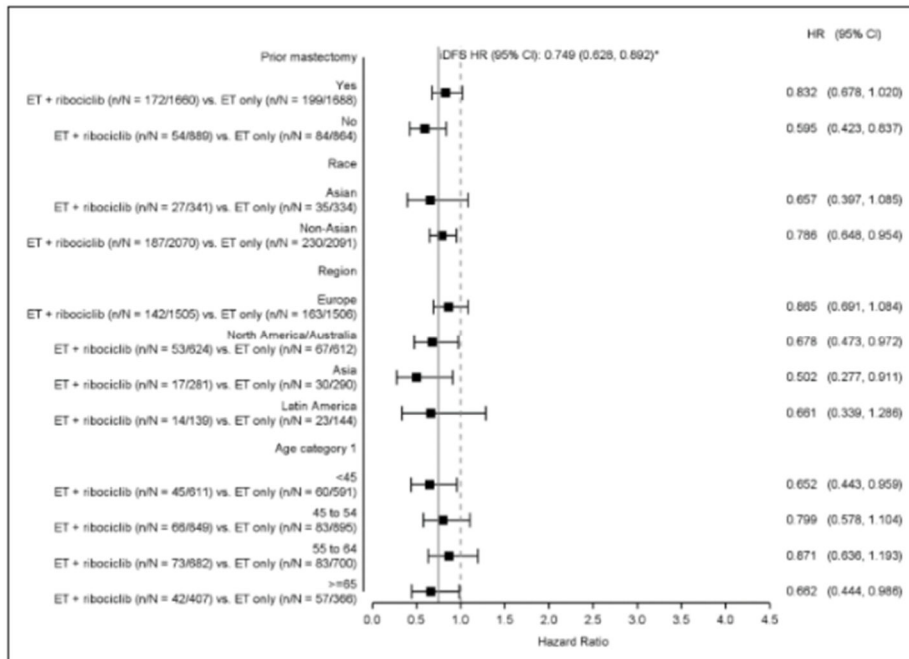
Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – stratyfikacja ze względu na stadium choroby, płeć, wcześniejszą (neo)adiuwantową CTH, RTH i ET dla cut-off: 21 lipca 2023 roku [19]



Źródło wykresu: Raport EMA [19].

Wykres 22.

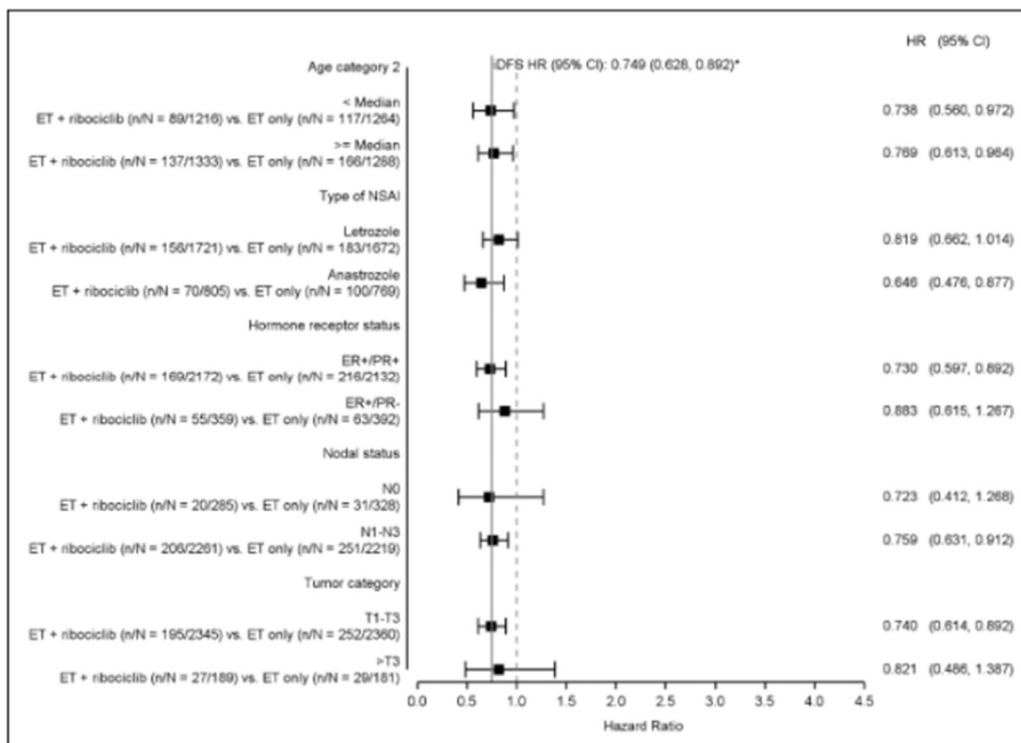
Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – stratyfikacja ze względu na przebycie wcześniejszej mastektomii, rasę, region i grupę wiekową dla *cut-off*: 21 lipca 2023 roku [19]



Źródło wykresu: Raport EMA [19].

Wykres 23.

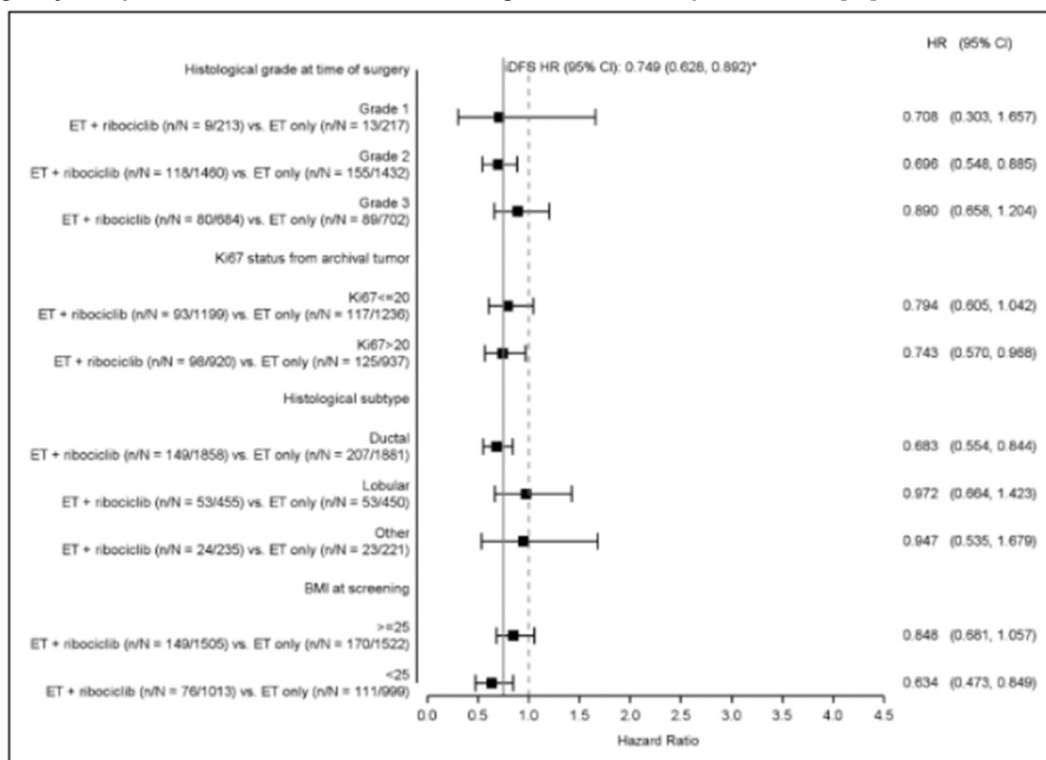
Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – stratyfikacja ze względu na wiek (w odniesieniu do mediany wieku), stosowany niesteroidowy IA, status ER/PR, status węzłowy oraz cechę T dla *cut-off*: 21 lipca 2023 roku [19]



Źródło wykresu: Raport EMA [19].

Wykres 24.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – stratyfikacja ze względu na stopień złośliwości histologicznej (G) w momencie operacji, status Ki-67 w archiwalnej próbce, typ histologiczny raka piersi oraz BMI w momencie screeningu dla cut-off: 21 lipca 2023 roku [19]



BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*).

Źródło wykresu: Raport EMA [19].

D.2. Ekspozycja na leczenie

Tabela 38.

Ekspozycja na leczenie dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby

Punkt końcowy	RBC + IA			IA
	RBC + IA	RBC	IA	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cut-off: 29 kwietnia 2024 roku^a				
Ukończenie 5-letniego leczenia w ramach badania	10/2549 (<1%)	ND	ND	9/2552 (<1%)
Ukończenie 3-letniego leczenia RBC	ND	1601/2549 (63%)	ND	ND
Trwające leczenie IA	ND	ND	1794/2549 (70%)	1628/2552 (64%)
cut-off: 11 stycznia 2023 roku				
Ukończenie 3-letniego leczenia RBC	ND	515/2524 (20%)	ND	ND
Ukończenie ≥2-letniego leczenia RBC + IA	1449/2524 (57%)	ND	ND	ND
Trwające leczenie RBC	ND	1147/2524 (45%)	ND	ND
Trwające leczenie	1984/2524 (79%) ^b	ND	ND	1826/2552 (72%)
Redukcja dawki RBC	ND	554/2524 (22%)	ND	ND

mFU – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z Fasching 2024 [28].

b) Pacjenci otrzymujący RBC + IA lub kontynuujący leczenie IA.

Tabela 39.

Mediana czasu ekspozycji na leczenie w ramach badania oraz mediana czasu ekspozycji na RBC w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby

Punkt końcowy	RBC + IA	IA
<i>cut-off</i> : 29 kwietnia 2024 roku ^a	N = 2549	N = 2552
Mediana czasu ekspozycji na leczenie w ramach badania	45,1 mies.	45 mies.
<i>cut-off</i> : 21 lipca 2023 roku ^b	N = 2549	N = 2552
Mediana czasu ekspozycji na leczenie w ramach badania	36,2 mies.	35,9 mies.
Mediana czasu ekspozycji na RBC	32,9 mies.	ND
<i>cut-off</i> : 11 stycznia 2023 roku	N = 2549	N = 2552
Mediana czasu ekspozycji na leczenie w ramach badania	30 mies.	30 mies.
Mediana czasu ekspozycji na RBC	27 mies.	ND

mFU – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z Fasching 2024 [28].

b) Dane pochodzą z Hortobagyi 2024 [32, 33].

Tabela 40.

Ekspozycja na leczenie oraz adherencja dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby

Punkt końcowy	RBC	IA		GOS		
		RBC + IA	IA	RBC + IA	IA	
		N = 2525	N = 2525	N = 2442	N = 1102	N = 1066
Czas trwania ekspozycji (%)	0–3 mies.	12,1%	5,0%	7,0%	6,4%	8,3%
	3–6 mies.	6,5%	3,4%	3,2%	4,2%	4,8%
	6–9 mies.	3,5%	2,2%	2,1%	2,8%	2,7%
	9–12 mies.	2,0%	1,9%	2,3%	2,3%	3,1%
	12–15 mies.	1,9%	1,5%	1,8%	2,2%	2,4%
	15–18 mies.	1,5%	1,4%	1,9%	2,2%	3,5%
	18–21 mies.	1,7%	1,7%	2,3%	2,2%	3,5%
	21–24 mies.	1,4%	1,4%	1,3%	3,2%	2,5%
	24–27 mies.	1,8%	1,0%	1,1%	4,3%	3,0%
	27–30 mies.	10,6%	11,6%	10,9%	11,3%	11,8%
	30–33 mies.	8,4%	4,5%	4,9%	6,4%	6,4%
	33–36 mies.	47,7%	13,7%	12,3%	15,6%	12,6%
	36–39 mies.	0,9%	9,2%	8,4%	10,2%	8,9%
	39–42 mies.	0,0%	17,5%	16,8%	11,7%	10,9%
	42–45 mies.	0,0%	14,5%	14,0%	9,4%	10,6%
	45–48 mies.	0,0%	7,8%	7,8%	5,1%	4,2%
	48–51 mies.	0,0%	1,3%	1,6%	0,6%	0,5%
51–54 mies.	0,0%	0,4%	0,3%	0,1%	0,3%	
54–57 mies.	0,0%	0,0%	<0,1%	0,0%	0,0%	
Czas trwania ekspozycji (mies.) ^a	mediana (zakres)	32,9 (0–37)	36,0 (0–54)	35,9 (0–54)	33,8 (0–52)	31,3 (0–52)
	średnia (SD)	25,4 (13,16)	32,7 (12,86)	31,8 (13,68)	29,7 (13,13)	28,1 (13,93)
Dawka kumulacyjna (mg) ^b	mediana (zakres)	238400,0 (400–658000)	2202,5 (1–4085)	2190,0 (1–5410)	129,6 (4–202)	122,4 (4–198)
	średnia (SD)	201613,3 (116021,77)	2021,8 (1077,53)	1987,5 (1104,01)	114,9 (51,24)	108,7 (54,18)
DI (mg/dzień) ^c	mediana (zakres)	375,8 (56–527)	ND	ND	0,1 (0–2)	0,1 (0–1)

Punkt końcowy	RBC	IA		GOS		
		RBC + IA	IA	RBC + IA	IA	
		N = 2525	N = 2442	N = 1102	N = 1066	
średnia (SD)	333,7 (78,74)	ND	ND	0,1 (0,06)	0,1 (0,02)	
RDI (%) ^d	mediana (zakres)	94,0 (14–132)	100,0% (21–127)	100,0% (4–105)	99,7 (34–1395)	99,7 (48–399)
	średnia (SD)	83,4 (19,69)	99,0 (3,57)	99,2 (3,84)	101,6 (45,62)	100,4 (18,29)
ADD (mg)	mediana (zakres)	400,0 (201–438)	2,5 (1–3)	2,5 (1–3)	3,6 (4–4)	3,6 (4–4)
	średnia (SD)	366,0 (66,35)	2,0 (0,68)	2,1 (0,67)	3,6 (0)	3,6 (0)

ADD – średnia dobowa dawka (ang. *average daily dose*); DI – intensywność dawki (ang. *dose intensity*); PDI – planowana intensywność dawki (ang. *planned dose intensity*); RDI – względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*).

Dane pochodzą z raportu EMA [19] i są raportowane dla *cut-off*: 21 lipca 2023 roku.

a) Czas trwania ekspozycji na RBC liczony jako: (ostatnia data otrzymania RBC) – (pierwsza data otrzymania RBC) + 1. Czas trwania ekspozycji na IA / GOS liczony jako: (ostatnia data ekspozycji) – (pierwsza data ekspozycji) + 1. Pierwsza data ekspozycji na IA / GOS jest liczona jako pierwsza data podania leku, a ostatnia data ekspozycji to data przyjęcia ostatniej dawki IA w ramach badania, a w przypadku GOS to data przyjęcia ostatniej dawki + 27 dni (jeśli w ciągu 27 dni doszło do utraty *follow-up* lub zgonu, przyjęto datę ostatniego kontaktu lub zgonu).

b) Dawka kumulacyjna dla RBC jest liczona jako ilość tabletek w mg przyjmowanych dziennie przez pacjentów w okresie dawkowania leku. Dawka kumulacyjna dla IA i gosereliny bazuje a obliczeniach z okresów w których pacjenci przyjmowali lek.

c) DI jest definiowane jako: DI = aktualna dawka kumulacyjna / czas trwania ekspozycji. Dostosowaną DI zastosowano dla RBC (Lek podawano doustnie w dawce 400 mg raz na dobę w dniach 1–21, a w dniach 22–28 miała miejsce 7-dniowa przerwa w otrzymywaniu RBC.). Nie przedstawiono DI dla LTR i ANS ze względu na różnice w ich dawkowaniu (LTR podawany doustnie w dawce 2,5 mg w sposób ciągły, ANS podawany doustnie w dawce 1 mg w sposób ciągły).

d) RDI definiowane jako: RDI = DI/PDI. PDI jest definiowane jako: PDI = planowana dawka kumulacyjna / czas trwania ekspozycji. Dostosowaną PDI zastosowano dla RBC. Dzielone PDI dla RBC to 400 mg, dla LTR to 2,5 mg, dla ANS to 1 mg, a dla GOS to 0,129 mg.

D.3. Zdarzenia niepożądane dla krótszych okresów obserwacji

Poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane dla najkrótszego okresu obserwacji wynoszącego 33,3 mies. oraz 27,7 mies. W Rozdz. 5.8. niniejszej analizy przedstawiono dane dla najdłuższego raportowanego okresu obserwacji wynoszące 44,2 mies. Wyniki raportowane dla poszczególnych punktów odcięcia są spójne.

DATA ODCIĘCIA 21 LIPCA 2023 ROKU (MEDIANA OKRESU OBSERWACJI 33,3 MIES.)

Tabela 41.

Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – *cut-off*: 21 lipca 2023 roku

Punkt końcowy	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
AE ogółem	2474/2525 (98,0%)	2145/2442 (87,8%)	1,12 [1,10; 1,13]	NNH = 9 [8; 11]
AE 3. stopnia	1463/2525 (57,9%)	425/2442 (17,4%)	3,33 [3,03; 3,65]	NNH = 2 [2; 2]
AE 4. stopnia	133/2525 (5,3%)	40/2442 (1,6%)	3,22 [2,27; 4,56]	NNH = 27 [21; 38]
AE 5. stopnia	11/2525 (0,4%)	4/2442 (0,2%)	2,66 [0,85; 8,34]	0,0027 [-0,0003; 0,0057]
Zgony	83/2525 (3,3%)	89/2442 (3,6%)	0,90 [0,67; 1,21]	-0,004 [-0,014; 0,007]
SAE ogółem	357/2525 (14,1%)	56/2442 (10,5%)	6,17 [4,68; 8,13]	NNH = 8 [7; 9]

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*).

Dane pochodzą z raportu EMA [19] oraz Hortobagyi 2024 [32, 33].

Tabela 42.

Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia raportowane u $\geq 1\%$ chorych z obu ramion dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – cut-off: 21 lipca 2023 roku

Punkt końcowy	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Odsetek pacjentów z minimum jednym AE	1607/2525 (63,6%)	469/2442 (19,2%)	3,31 [3,04; 3,61]	NNH = 2 [2; 2]
Neutropenia	707/2525 (28,0%)	14/2442 (0,6%)	48,84 [28,86; 82,65]	NNH = 3 [3; 3]
Zmniejszona liczba neutrofilii	448/2525 (17,7%)	8/2442 (0,3%)	54,16 [26,98; 108,73]	NNH = 5 [5; 6]
Zwiększenie stężenia ALT	192/2525 (7,6%)	17/2442 (0,7%)	10,92 [6,67; 17,88]	NNH = 14 [12; 17]
Zwiększenie stężenia AST	118/2525 (4,7%)	13/2442 (0,5%)	8,78 [4,96; 15,52]	NNH = 24 [19; 30]
Zmniejszona liczba białych krwinek	94/2525 (3,7%)	6/2442 (0,2%)	15,15 [6,65; 34,52]	NNH = 28 [23; 36]
Leukopenia	94/2525 (3,7%)	2/2442 (0,1%)	45,46 [11,22; 184,23]	NNH = 27 [22; 34]
Nadciśnienie	54/2525 (2,1%)	59/2442 (2,4%)	0,89 [0,61; 1,27]	-0,003 [-0,011; 0,006]
Zwiększenie stężenia GGT	26/2525 (1,0%)	22/2442 (0,9%)	1,14 [0,65; 2,01]	0,001 [-0,004; 0,007]
Ból stawów	25/2525 (1,0%)	31/2442 (1,3%)	0,78 [0,46; 1,32]	-0,003 [-0,009; 0,003]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; GGT – gamma-glutamylotransferaza; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

Dane pochodzą z raportu EMA [19].

Zdarzenia niepożądane raportowane w kolejności malejącej, biorąc pod uwagę częstość występowania zdarzenia w grupie RBC + IA.

Tabela 43.

Zdarzenia niepożądane 3. stopnia raportowane u $\geq 1\%$ chorych z obu ramion, niezależnie od związku przyczynowego dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – cut-off: 21 lipca 2023 roku

Punkt końcowy	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH/NNI [95%CI]
Odsetek pacjentów z minimum jednym TEAE	1463/2525 (57,9%)	425/2442 (17,4%)	3,33 [3,03; 3,65]	NNH = 2 [2; 2]
Neutropenia	673/2525 (26,7%)	13/2442 (0,5%)	50,07 [29,00; 86,43]	NNH = 3 [3; 4]
Zmniejszona liczba neutrofilii	429/2525 (17,0%)	6/2442 (0,2%)	69,15 [30,95; 154,48]	NNH = 5 [5; 6]
Zwiększenie stężenia ALT	159/2525 (6,3%)	16/2442 (0,7%)	9,61 [5,77; 16,02]	NNH = 17 [15; 21]
Zwiększenie stężenia AST	100/2525 (4,0%)	13/2442 (0,5%)	7,44 [4,19; 13,22]	NNH = 29 [23; 38]
Zmniejszona liczba białych krwinek	93/2525 (3,7%)	5/2442 (0,2%)	17,99 [7,33; 44,16]	NNH = 28 [23; 36]
Leukopenia	94/2525 (3,7%)	2/2442 (0,1%)	45,46 [11,22; 184,23]	NNH = 27 [22; 34]
Nadciśnienie	54/2525 (2,1%)	59/2442 (2,4%)	0,89 [0,61; 1,27]	-0,003 [-0,011; 0,006]
Zwiększenie stężenia GGT	23/2525 (0,9%)	22/2442 (0,9%)	1,01 [0,57; 1,81]	0,0001 [-0,0052; 0,0054]
Ból stawów	25/2525 (1,0%)	31/2442 (1,3%)	0,78 [0,46; 1,32]	-0,003 [-0,009; 0,003]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; GGT – gamma-glutamylotransferaza; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

Dane pochodzą z raportu EMA [19]. Zdarzenia niepożądane raportowane w kolejności malejącej, biorąc pod uwagę częstość występowania zdarzenia w grupie RBC + IA.

* Zdarzenie obejmujące neutropenię oraz zmniejszoną liczbę neutrofilii. Dane dla tego punktu pochodzą z Hortobagyi 2024 [32, 33].

Tabela 44.

Zdarzenia niepożądane 4. stopnia raportowane u $\geq 1\%$ chorych z obu ramion, niezależnie od związku przyczynowego dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – cut-off: 21 lipca 2023 roku

Punkt końcowy	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Odsetek pacjentów z minimum jednym TEAE	133/2525 (5,3%)	40/2442 (1,6%)	3,22 [2,27; 4,56]	NNH = 27 [21; 38]
Neutropenia	34/2525 (1,3%)	1/2442 (<0,1%)	32,88 [4,50; 240,02]	NNH = 76 [56; 117]
Zmniejszona liczba neutrofilii	19/2525 (0,8%)	2/2442 (0,1%)	9,19 [2,14; 39,40]	NNH = 149 [97; 317]
Zwiększenie stężenia ALT	33/2525 (1,3%)	1/2442 (<0,1%)	31,92 [4,37; 233,16]	NNH = 78 [58; 122]
Zwiększenie stężenia AST	18/2525 (0,7%)	0/2442 (0,0%)	35,78 [2,16; 593,46]	NNH = 140 [95; 266]
Zmniejszona liczba białych krwinek	1/2525 (<0,1%)	1/2442 (<0,1%)	0,97 [0,06; 15,45]	-0,00001 [-0,00113; 0,00110]
Leukopenia	0/2525 (0,0%)	0/2442 (0,0%)	nd	nd
Nadciśnienie	0/2525 (0,0%)	0/2442 (0,0%)	nd	nd
Zwiększenie stężenia GGT	3/2525 (0,1%)	0/2442 (0,0%)	6,77 [0,35; 131,00]	0,0012 [-0,0004; 0,0027]
Ból stawów	0/2525 (0,0%)	0/2442 (0,0%)	nd	nd

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; GGT – gamma-glutamylotransferaza; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

Dane pochodzą z raportu EMA [19]. Zdarzenia niepożądane raportowane w kolejności malejącej, biorąc pod uwagę częstość występowania zdarzenia w grupie RBC + IA. Stosowano MedDRA (wersja 26.0).

Tabela 45.

Zdarzenia niepożądane 5. stopnia raportowane u $\geq 1\%$ chorych z obu ramion, niezależnie od związku przyczynowego dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi w stadium II lub III z ryzykiem nawrotu choroby – cut-off: 21 lipca 2023 roku

Punkt końcowy	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
Odsetek pacjentów z minimum jednym TEAE	11/2525 (0,4%)	4/2442 (0,2%)	2,66 [0,85; 8,34]	0,0027 [-0,0003; 0,0057]
Neutropenia	0/2525 (0,0%)	0/2442 (0,0%)	nd	nd
Zmniejszona liczba neutrofilii	0/2525 (0,0%)	0/2442 (0,0%)	nd	nd
Zwiększenie stężenia ALT	0/2525 (0,0%)	0/2442 (0,0%)	nd	nd
Zwiększenie stężenia AST	0/2525 (0,0%)	0/2442 (0,0%)	nd	nd
Zmniejszona liczba białych krwinek	0/2525 (0,0%)	0/2442 (0,0%)	nd	nd
Leukopenia	0/2525 (0,0%)	0/2442 (0,0%)	nd	nd
Nadciśnienie	0/2525 (0,0%)	0/2442 (0,0%)	nd	nd
Zwiększenie stężenia GGT	0/2525 (0,0%)	0/2442 (0,0%)	nd	nd
Ból stawów	0/2525 (0,0%)	0/2442 (0,0%)	nd	nd

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; GGT – gamma-glutamylotransferaza; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

Dane pochodzą z raportu EMA [19]. Zdarzenia niepożądane raportowane w kolejności malejącej, biorąc pod uwagę częstość występowania zdarzenia w grupie RBC + IA. Stosowano MedDRA (wersja 26.0).

DATA ODCIĘCIA 11 STYCZNIA 2023 ROKU (MEDIANA OKRESU OBSERWACJI 27,7 MIES.)

Tabela 46.

Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji: bd, *cut-off*: 11 stycznia 2023 roku

Punkt końcowy	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
AE ogółem	2470/2524 (98%)	2128/2444 (87%)	1,12 [1,11; 1,14]	NNH = 9 [8; 10]
AE 3. stopnia	1437/2524 (57%)	394/2444 (16%)	3,53 [3,21; 3,89]	NNH = 2 [2; 2]
AE 4. stopnia	130/2524 (5%)	38/2444 (2%)	3,31 [2,32; 4,73]	NNH = 27 [21; 38]
AE 5. stopnia	12/2524 (1%)	4/2444 (<1%)	2,90 [0,94; 8,99]	0,00312 [-0,00001; 0,00624]
SAE	336/2524 (13%)	242/2444 (10%)	1,34 [1,15; 1,57]	NNH = 29 [19; 61]
Zgon ^a	60/2524 (2%)	74/2444 (3%)	0,79 [0,56; 1,10]	-0,007 [-0,016; 0,003]

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*).

a) Żaden zgon nie został uznany za związany z leczeniem.

Tabela 47.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ogółem oraz ≥3. stopnia raportowane dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				≥3. stopnia			
	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA		RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH/NTT [95%CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
AE szczególnego zainteresowania – mFU 27,7 mies. (<i>cut-off</i>: 11 stycznia 2023 roku)								
AE związane z wątroba ^a	ND	ND	ND	ND	209/2524 (8%)	37/2444 (2%)	5,47 [3,87; 7,72]	NNH = 14 [12; 17]
AE związane z wątroba wg kryteriów Hy's law ^{a, b}	ND	ND	ND	ND	8/2524 (<1%)	1/2444 (<1%)	7,75 [0,97; 61,89]	NNH = 362 [196; 2349]
Wydłużenie odstępu QT	131/2524 (5%)	29/2444 (1%)	4,37 [2,94; 6,51]	NNH = 24 [20; 32]	ND	ND	ND	ND
QTc >500 ms	3/2505 (<1%)	1/2380 (<1%)	2,85 [0,30; 27,38]	0,001 [-0,001; 0,002]	ND	ND	ND	ND
Wydłużenie QTc >60 ms vs wartość wyjściowa	19/2505 (1%)	2/2380 (<1%)	9,03 [2,10; 38,71]	NNH = 148 [96; 317]	ND	ND	ND	ND

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparagininowa; EKG – elektrokardiogram; MedDRA – międzynarodowy słownik terminologii medycznej (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*); mFU – mediana okresu obserwacji; QTc – skorygowany odstęp QT.

a) Zdarzenia 3. lub 4. stopnia.

b) Polekowe uszkodzenie wątroby z towarzyszącą żółtaczką bez niedrożności dróg żółciowych.

Tabela 48.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii raportowane dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 27,7 mies. (*cut-off*: 11 stycznia 2023 roku)

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				≥3. stopnia			
	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA		RBC + IA vs IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH/NNNT [95%CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNH [95%CI]
Najczęściej występujące AE								
Neutropenia	1568/2524 (62%)	110/2444 (5%)	13,80 [11,47; 16,61]	NNH = 1 [1; 1]	1106/2524 (44%)	20/2444 (1%)	53,55 [34,53; 83,03]	NNH = 2 [2; 2]
Ból stawów	921/2524 (37%)	1038/2444 (43%)	0,86 [0,80; 0,92]	NNT = 17 [12; 31]	bd	bd	bd	bd
AE związane z wątrołą	641/2524 (25%)	259/2444 (11%)	2,40 [2,10; 2,74]	NNH = 6 [5; 7]	bd	bd	bd	bd
Najczęściej występujące AE prowadzące do zaprzestania terapii								
AE związane z wątrołą	225/2524 (9%)	2/2444 (<1%)	108,93 [27,11; 437,77]	NNH = 11 [10; 12]	bd	bd	bd	bd
Ból stawów	33/2524 (1%)	46/2444 (2%)	0,69 [0,45; 1,08]	-0,006 [-0,013; 0,001]	bd	bd	bd	bd

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

Tabela 49.

Zdarzenia niepożądane ogółem i 3. stopnia raportowane u ≥15% chorych w każdej grupie dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 27,7 mies. (*cut-off*: 11 stycznia 2023 roku)

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				3. stopnia			
	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA		RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH/NNNT [95%CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Neutropenia	1568/2524 (62%)	110/2444 (5%)	13,80 [11,47; 16,61]	NNH = 1 [1; 1]	1054/2524 (42%)	17/2444 (1%)	60,03 [37,30; 96,63]	NNH = 2 [2; 2]
Ból stawów	921/2524 (37%)	1038/2444 (43%)	0,86 [0,80; 0,92]	NNT = 17 [12; 31]	24/2524 (1%)	31/2444 (1%)	0,75 [0,44; 1,27]	-0,003 [-0,009; 0,003]
Nudności	580/2524 (23%)	184/2444 (8%)	3,05 [2,61; 3,57]	NNH = 6 [5; 7]	6/2524 (<1%)	1/2444 (<1%)	5,81 [0,70; 48,22]	0,0020 [-0,0001; 0,0040]
Ból głowy	556/2524 (22%)	403/2444 (17%)	1,34 [1,19; 1,50]	NNH = 18 [12; 29]	10/2524 (<1%)	4/2444 (<1%)	2,42 [0,76; 7,71]	0,002 [-0,001; 0,005]
Zmęczenie	554/2524 (22%)	311/2444 (13%)	1,72 [1,52; 1,96]	NNH = 10 [8; 14]	18/2524 (1%)	4/2444 (<1%)	4,36 [1,48; 12,86]	NNH = 181 [109; 542]
SARS-CoV-2 ^a	487/2524 (19%)	310/2444 (13%)	1,52 [1,33; 1,73]	NNH = 15 [11; 21]	bd	bd	bd	bd
COVID-19	477/2524 (19%)	314/2444 (13%)	1,47 [1,29; 1,68]	NNH = 16 [12; 24]	18/2524 (1%)	11/2444 (1%)	1,58 [0,75; 3,35]	0,003 [-0,002; 0,007]
Zwiększenie stężenia ALT	478/2524 (19%)	128/2444 (5%)	3,62 [3,00; 4,36]	NNH = 7 [6; 8]	154/2524 (6%)	15/2444 (1%)	9,94 [5,87; 16,84]	NNH = 18 [15; 22]
Uderzenia gorąca	473/2524 (19%)	482/2444 (20%)	0,95 [0,85; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,01]	6/2524 (<1%)	3/2444 (<1%)	1,94 [0,48; 7,73]	0,001 [-0,001; 0,004]
Astenia	417/2524 (17%)	273/2444 (11%)	1,48 [1,28; 1,70]	NNH = 18 [13; 29]	15/2524 (1%)	3/2444 (<1%)	4,84 [1,40; 16,70]	NNH = 212 [124; 708]

Punkt końcowy	Ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia)				3. stopnia			
	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA		RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH/NNI [95%CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Zwiększenie stężenia AST	408/2524 (16%)	131/2444 (5%)	3,02 [2,50; 3,64]	NNH = 9 [8; 10]	96/2524 (4%)	12/2444 (1%)	7,75 [4,26; 14,08]	NNH = 30 [24; 39]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; COVID-19 – ang. *Coronavirus Disease 2019*; SARS-CoV-2 – ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*.

a) Pozytywny wynik testu SARS-CoV-2.

Tabela 50.

Zdarzenia niepożądane 4. i 5. stopnia raportowane u $\geq 15\%$ chorych w każdej grupie dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2- wczesnego raka piersi – mediana okresu obserwacji 27,7 mies. (*cut-off*: 11 stycznia 2023 roku)

Punkt końcowy	4. stopnia				5. stopnia			
	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA		RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
Neutropenia	52/2524 (2%)	3/2444 (<1%)	16,78 [5,25; 53,67]	NNH = 51 [39; 73]	0/2524 (0%)	0/2444 (0%)	ND	ND
COVID-19	0/2524 (0%)	0/2444 (0%)	ND	ND	3/2524 (<1%)	1/2444 (<1%)	2,90 [0,30; 27,91]	0,001 [-0,001; 0,002]
Zwiększenie stężenia ALT	31/2524 (1%)	1/2444 (<1%)	30,02 [4,10; 219,71]	NNH = 84 [61; 133]	0/2524 (0%)	0/2444 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia AST	16/2524 (1%)	0/2444 (0%)	31,95 [1,92; 532,32]	NNH = 157 [104; 317]	0/2524 (0%)	0/2444 (0%)	ND	ND

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; COVID-19 – ang. *Coronavirus Disease 2019*; SARS-CoV-2 – ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*.

Aneks E. Formularze użyte w analizie klinicznej

E.1. Formularz oceny wiarygodności RCT

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?

4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?

4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?

4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?

4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?

Ocena ryzyka błędu

DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...

5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?

5.3. ...wielu możliwych analiz danych?

Ocena ryzyka błędu

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:

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

E.2. Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 51.

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

Pytanie	Odpowiedź
<p>8. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <p><input type="checkbox"/> Populacja</p> <p><input type="checkbox"/> Interwencja</p> <p><input type="checkbox"/> Komparator</p> <p><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</p> <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <p><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>
<p>9. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Częściowo tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>

Pytanie	Odpowiedź
<p>W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	
<p>10. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>11. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>12. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>13. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	
<p>16. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p>	
<p>RCT</p>	
<p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji oraz <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	
<p>NRSI</p>	
<p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających oraz <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki oraz <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	
<p>17. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	
<p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>18. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p>	
<p>RCT</p>	
<p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>NRSI</p>	
<p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>19. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p>	
<p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>20. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p>	
<p>„Tak” jeśli:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	
<p>21. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>22. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>23. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (ang. *Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (ang. *Randomized Controlled Trials*).