

Analiza Kliniczna

IBRANCE[®] (palbocycylib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego
raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 lipca 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	10
ANALIZA KLINICZNA	18
1 Cel opracowania.....	19
2 Metodyka	19
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	19
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	19
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	20
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	23
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	25
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	25
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	25
2.2 Ocena bezpieczeństwa	26
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	26
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	26
2.5 Analiza statystyczna	27
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	29
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	39
5 PALBO+FULV vs RYBO+FULV oraz ABEMA+FULV – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)	44
5.1 Metodyka i zakres przeprowadzonych analiz	44
5.1.1 Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego	44
5.1.2 Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim	46
5.1.3 Zakres analiz.....	49
5.1 Analiza heterogeniczności	50
5.1.1 Metodyka	50
5.1.2 Populacja.....	60
5.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	60
5.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	65
5.1.2.3 Dostępność danych dla zgodnych populacji analizowanych badań	68
5.1.3 Interwencje	73

5.2	Skuteczność kliniczna.....	76
5.2.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	76
5.2.1.1	Pacjentki wrażliwe na hormonoterapię	76
5.2.1.1.1	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwa na hormonoterapię (późny nawrót, z wykluczeniem chorych diagnozowanych <i>de novo</i>).....	76
5.2.1.1.2	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwa na hormonoterapię ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie <i>de novo</i>).....	79
5.2.1.2	Pacjentki odporne na hormonoterapię.....	83
5.2.1.2.1	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporna na hormonoterapię (wczesny nawrót).....	83
5.2.1.2.2	Populacja oporna na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej)	86
5.2.2	Przeżycie całkowite (OS).....	90
5.2.2.1	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwa na hormonoterapię ...	90
5.2.2.1.1	Wariant podstawowy analizy	92
5.2.2.1.2	Wariant analizy wrażliwości - przeżycie całkowite (OS) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji	96
5.2.2.2	Pacjentki odporne na hormonoterapię.....	100
5.2.2.2.1	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporna na hormonoterapię (wczesny nawrót).....	100
5.2.2.2.1	Populacja oporna na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej)	103
5.2.2.2.1.1	Analiza wrażliwości – przeżycie całkowite (OS) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.....	107
5.2.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	110
5.2.3.1	Pacjentki wrażliwe na hormonoterapię	110
5.2.3.2	Pacjentki odporne na hormonoterapię.....	114
5.3	Ocena jakości życia	117
5.3.1	Zmiana wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30.....	117
5.3.2	Czas do pogorszenia ogólnej jakości życia.....	120
5.3.3	Czas do pogorszenia objawu bólu	123
5.4	Bezpieczeństwo	127
5.4.1	Zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia	127

5.4.2	Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs)	130
5.4.3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	133
5.4.4	Neutropenia 3-4 stopnia nasilenia	136
5.4.5	Leukopenia 3-4 stopnia nasilenia	137
5.4.6	Niedokrwistość 3-4 stopnia nasilenia	138
5.5	Podsumowanie wyników porównania pośredniego	142
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	144
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	147
8	Badania w toku	150
9	Wyniki	151
10	Dyskusja	158
11	Ograniczenia	163
12	Wnioski końcowe	167
13	Załączniki	168
13.1	Badanie z randomizacją FLIPPER	168
13.1.1	Opis metodyki włączonych badań	168
13.1.2	Charakterystyka włączonej populacji	172
13.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	172
13.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	173
13.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	176
13.1.3.1	Zużycie leku	177
13.1.4	Skuteczność kliniczna	178
13.1.4.1	Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	179
13.1.4.2	Przeżycie całkowite (OS)	183
13.1.4.3	Odpowiedź na leczenie	184
13.1.4.4	Jakość życia	185
13.1.5	Bezpieczeństwo	203
13.1.5.1	Ogólne kategorie bezpieczeństwa	203
13.1.5.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	206
13.1.5.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane	212
13.1.5.4	Poszczególne zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia	218
13.2	Badania z randomizacją (PALOMA-3)	225
13.2.1	Opis metodyki włączonych badań	225

13.2.2	Charakterystyka włączonej populacji	231
13.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	231
13.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	232
13.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	234
13.2.4	Skuteczność kliniczna	239
13.2.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	240
13.2.4.2	Przeżycie całkowite (OS)	245
13.2.4.3	Odpowiedź na leczenie	251
13.2.4.4	Korzyść kliniczna	253
13.2.4.5	Ocena jakości życia	254
13.2.4.5.1	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	255
13.2.4.5.2	Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23	257
13.2.4.5.3	Czas do pogorszenia jakości życia oraz odczuwanego bólu	257
13.2.5	Bezpieczeństwo	258
13.2.5.1	Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane	258
13.2.5.2	Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane	260
13.2.5.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	260
13.2.5.4	Zgony	261
13.2.5.5	Hematologiczne zdarzenia niepożądane	261
13.2.5.5.1	Bez względu na stopień nasilenia	261
13.2.5.5.2	W 3. lub 4. stopniu nasilenia	263
13.2.5.6	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane	266
13.2.5.6.1	Bez względu na stopień nasilenia	266
13.2.5.6.2	W 3. lub 4. stopień nasilenia	274
13.3	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	282
13.3.1	FLIPPER	282
13.3.2	PALOMA-3	283
13.3.3	MONALEESA-3	285
13.3.4	MONARCH 2	287
13.3.5	MONARCH plus	288
13.4	Opis skal wykorzystanych w raporcie	291
13.4.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	291
13.4.2	Skala Jadad	295

13.4.3	Skala NICE	296
13.4.4	Skala NOS	296
13.4.5	Skala AMSTAR 2	299
13.4.6	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	306
13.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	307
13.6	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	310
13.7	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	313
13.8	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	330
13.9	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	331
13.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	334
13.11	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	337
13.11.1	Badanie FLIPPER	337
13.11.2	Badanie PALOMA-3	345
13.11.3	Badanie MONALEESA-3	351
13.11.4	Badanie MONARCH 2	358
13.11.5	Badanie MONARCH plus	367
	Wkład autorów w opracowanie raportu	375
	Spis Tabel	376
	Spis Wykresów	387
	Piśmiennictwo	391

Wykaz skrótów

ABC	Zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Advanced Breast Cancer</i>)
ABEMA	Abemacyklib
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AI	Inhibitor aromatazy (z ang. <i>Aromatase Inhibitor</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ANASTRO	Anastrozol
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
BRAC2	Gen raka piersi 2 (z ang. <i>Breast Cancer Gene 2</i>)
BRCA1	Gen raka piersi 1 (z ang. <i>Breast Cancer Gene 1</i>)
CDK4/6	Zależna od cyklin kinaza 4 i 6 (z ang. <i>Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	Chemioterapia
EBC	Wczesny rak piersi (z ang. <i>Early Breast Cancer</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ER-dodatni/ ER+	Dodatni pod względem obecności receptora estrogenowego (z ang. <i>estrogen receptor-positive</i>)
ET	ET -, terapia hormonalna (z ang. <i>Endocrine Therapy</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FSH	Hormon folikulotropowy
FULV	Fulwestrant
GGN	Górna granica normy
HER2-ujemny/ HER2-	Ujemny pod względem obecności ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu 2 (z ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2-negative</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)

HT	Hormonoterapia
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
LETRO	Letrozol
MBC	Przerzutowy rak piersi (z ang. <i>Metastatic Breast Cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (z ang. <i>Objective Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PALBO	Palbocyklib
PARP	Polimeraza poli(ADP-rybozy) (z ang. <i>Poly ADP-Ribose Polymerase</i>)
PBO	Placebo
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
PIK3CA	Podjednostka katalityczna alfa 3-kinazy fosfatydylinozytolo-4,5-bisfosforanu (z ang. <i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase Catalytic subunit Alpha</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>)
RYBO	Rybocyklib
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa palbocyklibu (IBRANCE) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po uprzedniej hormonoterapii, w związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych i objęcie finansowaniem pacjentek w I linii leczenia choroby zaawansowanej.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i

metaanaliz) dotyczących oceny palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem, w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek 18 lat i powyżej;
 - potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:
 - o rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)
 - lub
 - o miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
 - udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
 - udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/- w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
 - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
 - stan pomenopauzalny; lub przed- lub okołomenopauzalny (przy skojarzeniu z agonistą LHRH);
 - sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
 - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi, po uprzedniej hormonoterapii
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** palbocyklib [PALBO] w skojarzeniu z fulwestrantem [FULV];
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**

- abemacyklib [ABEMA] w skojarzeniu z fulwestrantem [FULV];
- rybocyklib [RYBO] w skojarzeniu z fulwestrantem [FULV];
- w przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowej populacji chorych wykonywano porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT umożliwiających stworzenie sieci porównania pośredniego, oceniających inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi (używając słów kluczowych w oparciu o interwencje dostępne w badaniach RCT dla palbocyklibu lub poszukiwane)
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. Outcome):** OS, PFS, odpowiedź na leczenie (CR, PR, StD, PD, ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), jakość życia, bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**
 - palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) oraz skorygowane porównania pośrednie ze zdefiniowanymi komparatorami (abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem),
 - porównanie pośrednie - abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne)

prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo, umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, oraz inne badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną oceniające inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

Do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne (*Guo 2024, Samjoo 2024, Shao 2024*), które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem w porównaniu z innymi refundowanymi inhibitorami CDK4/6.

W ramach prowadzonej analizy uwzględniono badania kliniczne, pozwalające na porównanie

schematu palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem z założonymi komparatorami: abemacyklibem oraz rybocyklibem, również w skojarzeniu z fulwestrantem, w populacji pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-, HR+, w I linii hormonoterapii choroby zaawansowanej, po uprzedniej hormonoterapii raka wczesnego. W ramach analiz, uwzględniono ogółem 2 badania porównujące palbocyklib skojarzony z fulwestrantem z samym fulwestrantem (*FLIPPER* – pacjentki hormonowrażliwe – późny nawrót lub *de novo*, *PALOMA-3* – pacjentki hormonooporne – wczesny nawrót lub progresja na I linii hormonoterapii choroby zaawansowanej), a także 3 badania oceniające zakładane komparatory: *MONALEESA-3* (rybocyklib + fulwestrant vs fulwestrant w populacjach pacjentek hormonowrażliwych oraz hormonoopornych – *de novo*, nawrót lub progresja na I linii hormonoterapii choroby zaawansowanej) oraz *MONARCH-2* i *MONARCH-PLUS* (abemacyklib + fulwestrant vs fulwestrant w populacji pacjentek hormonoopornych – wczesny nawrót lub progresja na I linii hormonoterapii choroby zaawansowanej oraz hormonowrażliwych [przed zmianą protokołu] *de novo*).

PALBO+FULV vs RYBO+FULV oraz ABEMA+FULV – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego, w pierwszej kolejności zakładano porównanie ocenianych interwencji w docelowej populacji chorych – pacjentek otrzymujących leczenie w ramach 1 linii choroby zaawansowanej, które uprzednio otrzymywały hormonoterapię. W ramach tak zdefiniowanej populacji, wyróżniono 2 osobne grupy, w obrębie których prowadzono analizę:

- pacjentki hormonowrażliwe – chore z późnym nawrotem, w okresie >12 od

zakończenia hormonoterapii adjuwantowej;

- pacjentki hormonooporne – chore, z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w okresie roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej.

W analizowanych badaniach często populacje ITT stanowiły grupy szersze niż te poszukiwane – w szczególności, do pacjentek hormonowrażliwych często zaliczano również pacjentki nie otrzymujące wcześniejszego leczenia hormonalnego, które były diagnozowane w stadium zaawansowanym (pacjentki *de novo*) – postępowanie u nowo rozpoznanych chorych oraz u tych z późnym nawrotem jest zbliżone, natomiast do pacjentek hormonoopornych zaliczano często również pacjentki z progresją na hormonoterapii 1 linii leczenia choroby zaawansowanej (w 2 linii leczenia choroby zaawansowanej).

W analizie w pierwszej kolejności starano się zestawić wyniki w populacjach jak najbardziej zbliżonych do poszukiwanych, ale jednocześnie jak najbardziej odpowiadających sobie pomiędzy uwzględnianymi badaniami. W przypadku braku możliwości takiego zestawienia, analizy prowadzono w szerszych populacjach, które były najbardziej zbliżone pomiędzy ocenianymi badaniami (postępowanie to zapewniało minimalizację heterogeniczności badań uwzględnianych w sieci porównania pośredniego).

Zaplanowano ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w następujących istotnych klinicznie punktach końcowych:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *Progression-Free Survival*);
- Przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall survival*);
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *Overall Response Rate*);

- Ocena jakości życia: zmiana od wartości wyjściowej ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30, czas do pogorszenia ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30 oraz czas do pogorszenia wyniku podskali oceny bólu kwestionariusza QLQ-C30;
- Bezpieczeństwo.

W ramach porównania pośredniego uwzględniono ogółem 5 badań klinicznych, porównujących palbocyklib (*FLIPPER*, *PALOMA-3*), rybocyklib (*MONALEESA-3*) oraz abemacyklib (*MONARCH-2*, *MONARCH-PLUS*), skojarzone z fulwestrantem, w porównaniu do fulwestrantu. Wszystkie badania uwzględniane w porównaniu pośrednim były próbami klinicznymi z randomizacją, obejmującymi stosunkowo duże populacje pacjentek (od 157 do 726) z zaawansowanym rakiem piersi, HR+, HER2-. W badaniach starano się ocenić wyższość ocenianej interwencji (skojarzenia danego cyklibu z fulwestrantem) nad leczeniem kontrolnym, którym w każdym z badań była terapia fulwestrantem (+ placebo). Ogółem, analizowane próby kliniczne były wieloośrodkowymi badaniami, z podwójnym zaślepieniem, i każda z nich uzyskała bardzo dobrą ocenę w skali Jadad (5/5 punktów). W ramach eksploracyjnej, dodatkowej analizy pośredniej umożliwiającej ocenę OS w grupie pacjentek ogólnie wrażliwych na wcześniejszą terapię uwzględniono dodatkowo badania z randomizacją *PARSIFAL* (porównujące schemat palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem ze schematem palbocyklibu skojarzonego z letrozolem), *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2* (palbocyklib + letrozol vs letrozol), *FALCON* (porównanie fulwestrantu z anastrozolem – badanie to umożliwiałało włączenie do sieci analizowanych komparatorów i porównanie z palbocyklibem skojarzonym z fulwestrantem, przy założeniu podobnej efektywności letrozolu i anastrozolu). Analiza ta miała szereg ograniczeń i powinna być traktowana jedynie orientacyjnie.

Wszystkie badania uwzględniane w analizie sieciowej uwzględniały kobiety (w próbie *MONALEESA-3* dopuszczano również udział mężczyzn, ale ostatecznie żaden pacjent płci męskiej nie został włączony do badania) z zaawansowanym rakiem piersi (ABC, ang. *advanced breast cancer* – rak miejscowo zaawansowany lub przerzutowy), z nadekspresją receptorów hormonalnych (HR+), oraz statusem HER2- (brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu). Populacje pacjentek uwzględnionych w badaniach były zbliżone, z podobną medianą wieku oraz stopniem sprawności. Interwencje stosowano w badaniach zgodnie z zalecanymi schematami. Ogółem, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w poszczególnych domenach narzędzia RoB2 dla badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim określonych punktów końcowych uznano za niskie.

Skuteczność kliniczna – populacja wrażliwa na hormonoterapię

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Wśród pacjentek otrzymujących leczenie 1 linii choroby zaawansowanej z późnym nawrotem po uzupełniającej hormonoterapii (z wykluczeniem chorych diagnozowanych *de novo*), nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby (PFS) pomiędzy schematami PALBO+FULV oraz RYBO+FULV: HR = 1,29 (95% CrI: 0,65; 2,60). Różnice nie były również istotne w przypadku oceny w szerszej populacji, obejmującej obok chorych z późnym nawrotem również pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej diagnozowane *de novo*: HR = 0,83 (95% CrI: 0,49; 1,42). Szersza populacja umożliwiała również porównanie ze schematem ABEMA+FULV, i w takim porównaniu także nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby: HR = 1,06 (95% CrI: 0,38; 2,92).

Przeżycie całkowite (OS). W ramach populacji pacjentek wrażliwych na hormonoterapię, nie była możliwa ocena przeżycia całkowitego na podstawie badania *FLIPPER* i prostej sieci przez wspólny komparator fulwestrant. W ramach dodatkowej analizy eksploracyjnej rozpatrywano porównanie pośrednie na podstawie danych dla palbocyklibu z badania *PARSIFAL* (porównującego schematy oparte na palbocyklibie – w skojarzeniu z fulwestrantem vs w skojarzeniu z letrozolem) w bardziej rozbudowanej sieci porównania pośredniego, uwzględniającej badanie porównujące palbocyklib skojarzony z letrozolem z samym letrozolem, badanie porównujące anastrozol z fulwestrantem, oraz badania oceniające docelowe komparatory w porównaniu do samego fulwestrantu. Porównanie takie wymagało wielu założeń oraz cechowało się ograniczeniami, dlatego jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.

W przeprowadzonej analizie eksploracyjnej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciu pacjentek leczonych schematem PALBO+FULV, zarówno w porównaniu ze schematem ABEMA+FULV, HR = 1,09 (95% CrI: 0,26; 4,65), jak i w porównaniu ze schematem RYBO+FULV, HR = 1,09 (95% CrI: 0,57; 2,11). Analizy wrażliwości przeprowadzone z wykorzystaniem danych z najdłuższego okresu obserwacji prowadziły do takiego samego wniosku.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). Ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) była możliwa w całej populacji badania *FLIPPER* (zarówno pacjentek z wczesnym nawrotem, jak i pacjentek diagnozowanych *de novo* w stadium choroby zaawansowanej) i w ramach oceny pacjentek hormonowrażliwych w I linii leczenia wyniki można było zestawiać jedynie z wynikami badania *MONARCH-2* dla populacji chorych nie otrzymujących wcześniej leczenia hormonalnego (*de novo*), co umożliwiała

jedynie porównanie z abemacyklibem. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w szansie wystąpienia odpowiedzi na leczenie w porównaniu schematów PALBO+FULV vs ABEMA+FULV: OR = 4,06 (95% CrI: 0,93; 17,47).

Skuteczność kliniczna – populacja oporna na hormonoterapię

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W populacji pacjentek z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w ciągu roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej, otrzymujących 1 linię leczenia choroby zaawansowanej, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy schematami leczenia PALBO+FULV vs FULV oraz ABEMA+FULV vs FULV w przeżyciu wolnym od progresji choroby, HR = 0,95 (95% CrI: 0,54; 1,69). Nie odnotowano także znamienych różnic w porównaniu ze schematem RYBO+FULV: HR = 0,92 (95% CrI: 0,49; 1,72).

Podobnie, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie PFS pomiędzy grupą PALBO+FULV vs ABEMA+FULV w bardziej ogólnej populacji odpornej na hormonoterapię, obejmującej pacjentki z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w ciągu roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej, lub pacjentki z progresją podczas hormonoterapii stosowanej w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej – a więc pacjentek leczonych w 1 lub 2 linii choroby zaawansowanej, HR = 0,86 (95% CI: 0,63; 1,17). Różnice względem schematu RYBO+FULV również nie były znamienne statystycznie, HR = 0,82 (95% CI: 0,56; 1,19).

Przeżycie całkowite (OS). W ramach oceny przeżycia całkowitego w populacji pacjentek z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w ciągu roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej,

otrzymujących oceniane leczenie w ramach 1 linii choroby zaawansowanej, nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy schematami leczenia PALBO+FULV vs FULV oraz ABEMA+FULV vs FULV, HR = 0,83 (95% CrI: 0,47; 1,45).

Podobnie, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w OS pomiędzy grupą PALBO+FULV vs ABEMA+FULV w bardziej ogólnej populacji odpornej na hormonoterapię, obejmującej pacjentki z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w ciągu roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej, lub pacjentki z progresją podczas hormonoterapii stosowanej w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej – a więc pacjentek leczonych w 1 lub 2 linii choroby zaawansowanej, HR = 1,13 (95% CrI: 0,82; 1,54). Uwzględnienie szerszej populacji pozwoliło na porównanie ocenianego schematu również ze schematem RYBO+FULV – nie odnotowanych istotnych statystycznie różnic w takim porównaniu, HR = 1,12 (95% CrI: 0,75; 1,66). W obu przypadkach, różnice te pozostawały nieistotne statystycznie, gdy w obliczeniach wykorzystano dane z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). Ze-stawienie wyników dla chorych hormonowrażliwych z badania FLIPPER (z późnym nawrotem, jak i pacjentek diagnozowanych *de novo* w stadium choroby zaawansowanej) oraz populacji *de novo* z MONARCH-2 nie wykazało znamiennych statystycznie różnic w szansie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie: OR = 4,06 (95% CrI: 0,93; 17,47) dla porównania PALBO+FULV vs ABEMA+FULV.

Ocena odpowiedzi na leczenie w ogólnej populacji pacjentek hormonoopornych (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej) – a więc pacjentek leczonych w 1

lub 2 linii choroby zaawansowanej, była możliwa na podstawie badań PALOMA-3, MONARCH-2 oraz MONARCH-PLUS. Dane te pozwoliły na porównanie schematów PALBO+FULV oraz ABEMA+FULV, i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy tymi schematami: OR = 0,72 (95% CrI: 0,36; 1,50).

Jakość życia. Ocena jakości życia była możliwa w ogólnej populacji pacjentek z wczesnym nawrotem, lub progresją na 1 linii leczenia hormonalnego choroby zaawansowanej (pacjentek leczonych w 1 lub 2 linii choroby zaawansowanej) na podstawie badań PALOMA-3, MONARCH-2 oraz MONARCH-PLUS, co umożliwiało porównanie schematu opartego na palbocyklibie, ze schematem opartym na abemacyklibie. W ramach oceny jakości życia, rozpatrywano różnice w zmianie od wartości wyjściowej ogólnego wyniku kwestionariusza QLQ-C30, a także czas do pogorszenia ogólnej jakości życia, oraz pogorszenia jakości życia w kontekście objawu bólu (oba punkty końcowe rozpatrywane w kontekście odpowiednio ogólnego wyniku, oraz wyniku podskali oceniającej ból, kwestionariusza QLQ-C30).

Różnica średnich zmian od wartości wyjściowej wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30 pomiędzy schematami PALBO+FULV vs ABEMA+FULV wyniosła 5,18 (95% CrI: 1,63; 8,69), co wskazywało na korzystny, istotny statystycznie efekt terapii PALBO+FULV na jakość życia pacjentów. W ocenie czasu do pogorszenia jakości życia pacjentów według tego wskaźnika nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: HR = 0,79 (95% CrI: 0,52; 1,19), podobnie jak w ocenie czasu do pogorszenia objawu bólu, HR = 1,08 (95% CrI: 0,76; 1,55).

Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa ocenianych terapii rozpatrywano ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych: zdarzenia niepożądane ogółem w 3 lub 4 stopniu nasilenia, ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs), oraz zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zakończenia leczenia. Oprócz tych kategorii, rozpatrywano również poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4: neutropenię, leukopenię oraz niedokrwistość.

Analizę porównania pośredniego bezpieczeństwa prowadzono w całych populacjach analizowanych badań, z uwagi na mniejszy wpływ potencjalnych różnic w populacjach na bezpieczeństwo terapii, a także z uwagi na dostępność analizowanych danych (w większości przypadków, autorzy badań raportowali bezpieczeństwo dla wszystkich pacjentek, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę ocenianego leczenia, i nie wykonywano analiz bezpieczeństwa w podgrupach).

Ogółem, odnotowano podobne bezpieczeństwo wszystkich trzech analizowanych terapii, w zakresie ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych:

- Zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia:
 - PALBO+FULV vs ABEMA+FULV:
OR = 1,54 (95% CrI: 0,94; 2,51)
- Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)
 - PALBO+FULV vs ABEMA+FULV:
OR = 0,39 (95% CrI: 0,10; 1,71)
 - PALBO+FULV vs RYBO+FULV:
OR = 0,46 (95% CrI: 0,12; 2,01)
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia
 - PALBO+FULV vs ABEMA+FULV:
OR = 0,71 (95% CrI: 0,23; 2,14)

- PALBO+FULV vs RYBO+FULV:
OR = 1,71 (95% CrI: 0,56; 5,34)
- Neutropenia 3-4 stopnia nasilenia (wynik porównania pośredniego metodą Buchera)
 - PALBO+FULV vs ABEMA+FULV:
OR = 19,02 (95% CrI: 3,04; 118,96)
 - PALBO+FULV vs RYBO+FULV:
OR = 0,61 (95% CrI: 0,02; 15,24)
- Leukopenia 3-4 stopnia nasilenia (wynik porównania pośredniego metodą Buchera)
 - PALBO+FULV vs ABEMA+FULV:
OR = 2,23 (95% CrI: 0,36; 13,71)
 - PALBO+FULV vs RYBO+FULV:
OR = 0,48 (95% CrI: 0,02; 10,23)
- Niedokrwistość 3-4 stopnia nasilenia
 - PALBO+FULV vs ABEMA+FULV:
OR = 1,06 (95% CrI: 0,25; 5,77)
 - PALBO+FULV vs RYBO+FULV:
OR = 1,79 (95% CrI: 0,32; 11,16)

Profil bezpieczeństwa był ogółem podobny pomiędzy ocenianymi schematami, przy czym PAL-BO+FULV istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia SAEs, zarówno względem abemacyklibu, OR = 0,37 (95% CrI: 0,19; 0,69), jak i rybocyklibu, OR = 0,45 (95% CrI: 0,25; 0,79). Z kolei, obserwowano istotne zwiększenie szansy wystąpienia neutropenii 3-4 stopnia nasilenia po zastosowaniu schematu z palbocyklibem, w porównaniu do schematu z

abemacyklibem: OR = 19,02 (95% CI: 3,04; 118,96).

Wnioski

Skojarzenie palbocyklibu z fulwestrantem stanowi sprawdzoną, skuteczną i szeroko akceptowaną opcję leczenia, o ugruntowanej pozycji w międzynarodowych i krajowych wytycznych dotyczących leczenia raka piersi. Palbocyklib to inhibitor kinaz zależnych od cyklin 4 i 6 (CDK4/6), który blokuje podziały komórkowe, podczas gdy fulwestrant jest selektywnym modulatorem i degradatorem receptora estrogenowego, działającym poprzez obniżenie ekspresji receptorów estrogenowych. Synergia tych dwóch mechanizmów zapewnia kompleksowe podejście do hamowania wzrostu hormonozależnego nowotworu.

Dostępne dane kliniczne wskazują, że palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi, po uprzedniej hormonoterapii, jest równie skuteczny i bezpieczny jak pozostałe objęte refundacją inhibitory CDK 4/6 (abemacyklib, rybocyklib) skojarzone z fulwestrantem.

Rozszerzenie kryteriów refundacyjnych obecnego programu lekowego o możliwość stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentek w I linii leczenia choroby zaawansowanej umożliwi dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, pozwoli na szerszy wybór dostępnych refundowanych opcji terapeutycznych, umożliwiając lepsze dopasowanie leczenia do indywidualnych potrzeb pacjentek. Ponadto zmiana kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego umożliwi realizację leczenia zgodnie z aktualnymi dowodami naukowymi, poprawi rokowanie tej grupy chorych oraz zwiększy spójność polskiego systemu

refundacyjnego z europejskimi standardami klinicznymi. Jednocześnie przywróci możliwość stosowania leczenia skojarzonego palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem ograniczoną w maju 2021 r.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa palbocyklibu (IBRANCE) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po uprzedniej hormonoterapii, w związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych i objęcie finansowaniem pacjentek w I linii leczenia choroby zaawansowanej.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), 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 (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5 (Higgins 2024).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby () w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza () do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 7.07.2025 r.):

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) z lat 2013-2025
- San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) z lat 2013-2024
- European Society for Medical Oncology (ESMO) z lat 2013-2024
- American Association for Cancer Research (AACR) z lat 2014-2025

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnych kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	palbociclib[all] OR palbociclib[nm]
2	fulvestrant[all] OR fulvestrant[mh]
3	#1 AND #2
4	breast cancer[all] OR "breast neoplasms"[mh]
5	metastatic[all] OR advanced[all]
6	#4 AND #5
7	#3 AND #6
8	abemaciclib[all] OR abemaciclib[nm]
9	#2 AND #8
10	ribociclib[all] OR ribociclib[nm]
11	#2 AND #10
12	anastrozole[all] OR anastrozole[mh]
13	letrozole[all] OR letrozole[mh]
14	#12 OR #13
15	#1 AND #14
16	#2 AND #14
17	#9 OR #11 OR #15 OR #16
18	#6 AND #17
19	randomized controlled trial[pt]
20	random allocation[mh]
21	random*[tiab]
22	controlled[tiab]
23	#19 OR #20 OR #21 OR #22
24	#18 AND #23
25	#7 OR #24

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'palbociclib'/exp AND [embase]/lim
2	'fulvestrant'/exp AND [embase]/lim
3	#1 AND #2
4	('breast cancer'/de OR 'breast cancer'/exp) AND [embase]/lim
5	(metastatic OR advanced) AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
6	#4 AND #5
7	#3 AND #6
8	'abemaciclib'/exp AND [embase]/lim
9	#2 AND #8
10	'ribociclib'/exp AND [embase]/lim
11	#2 AND #10
12	'anastrozole'/exp AND [embase]/lim
13	'letrozole'/exp AND [embase]/lim
14	#12 OR #13
15	#1 AND #14
16	#2 AND #14
17	#9 OR #11 OR #15 OR #16
18	#6 AND #17
19	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
20	randomization:de AND [embase]/lim
21	random*:ab,ti AND [embase]/lim
22	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
23	#19 OR #20 OR #21 OR #22
24	#18 AND #23
25	#7 OR #24

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	palbociclib
2	fulvestrant OR [mh "fulvestrant"]
3	#1 AND #2
4	breast cancer OR [mh "breast neoplasms"]
5	metastatic OR advanced
6	#4 AND #5
7	#3 AND #6
8	abemaciclib
9	#2 AND #8
10	ribociclib
11	#2 AND #10
12	anastrozole OR [mh "anastrozole"]

Nr	Kwerendy
13	letrozole OR [mh "letrozole"]
14	#12 OR #13
15	#1 AND #14
16	#2 AND #14
17	#9 OR #11 OR #15 OR #16
18	#6 AND #17
19	#18 in Trials
20	#7 OR #19

Wyszukiwanie przeprowadzono do 6 lipca 2025 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Ibrance 2025*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek 18 lat i powyżej; - potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: - rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) - lub - miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); - udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; - udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydizacji in situ (ISH)); - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; - stan pomenopauzalny; lub przed- lub okołomenopauzalny (przy skojarzeniu z agonistą LHRH); - sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;	- obecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia - obecność przeciwskażeń określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi – dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi - brak wcześniejszej hormonoterapii - w przypadku badań z randomizacją ze względu na konstrukcję badań dla ocenianej interwencji jak również dla komparatorów w I linii leczenia choroby zaawansowanej, w ramach poszerzonej oceny klinicznej dopuszczalne jest włączenie prób z populacją chorych rozpoznanych <i>de novo</i> na etapie raka zaawansowanego, leczonych w I linii choroby zaawansowanej (bez uprzedniej hormonoterapii uzupełniającej) - obecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia - obecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (po uprzedniej hormonoterapii).	progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia)
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	palbocyklib [PALBO] w skojarzeniu z fulwestranem [FULV]	- leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych; - dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL;
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	- abemacyklib [ABEMA] w skojarzeniu z fulwestranem [FULV] - rybocyklib [RYBO] w skojarzeniu z fulwestranem [FULV] - w przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowej populacji chorych wykonywano porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT umożliwiających stworzenie sieci porównania pośredniego, oceniających inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi (używając słów kluczowych w oparciu o interwencje dostępne w badaniach RCT dla palbocyklibu lub poszukiwane)	- leczenie skojarzone z zastosowaniem dawek innych niż określone; - leczenie skojarzone z inhibitorem aromatazy; - inne niż zdefiniowane;
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- przeżycie całkowite (OS) - przeżycie wolne od progresji (PFS) - odpowiedź na leczenie (CR, PR, StD, PD, ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) - jakość życia - bezpieczeństwo	- farmakokinetyka/farmakodynamika - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania);
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	- palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) oraz skorygowane porównania pośrednie ze zdefiniowanymi komparatorami (abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem), - porównanie pośrednie- abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo, umożliwiające	- badania wczesnej, I/II fazy - badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - opisy przypadków, serie przypadków - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	stworzenie sieci porównania pośredniego, oraz inne badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną oceniające inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych	

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa palbocyklibu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko

aktualnych przeglądów, wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (■■■■■).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny

wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMIT (AOTMIT 2016).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2024). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2024).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej. Metaanaliza sieciowa (model *Mixed Treatment Comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (Lu 2004, Hawkins 2009). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (Wells 2009):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Szczegółowy opis zastosowanych modeli porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale poświęconym porównaniu pośredniemu w dalszej części raportu.

W przypadku braku możliwości uzyskania wiarygodnych wyników w metaanalizie sieciowej, obliczenia porównania pośredniego przeprowadzono przy wykorzystaniu metody Buchera. Metoda Buchera (*Bucher 1997, Edwards 2009*) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względy obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (*Bucher 1997, Edwards 2009*). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (*Glenny 2005, Gartlehner 2008*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 6 lipca 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 495 w Pubmed, 2351 w Embase oraz 762 w Cochrane (łącznie 3608, w tym 869 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 762 opracowania wtórne, spośród których 22 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających terapię palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem (PALBO+FULV) u chorych na HR+, HER2- zaawansowanego raka piersi (ABC), po wcześniejszej hormonoterapii, w pierwszej linii choroby zaawansowanej. Poszukiwano przeglądów, w których przedstawione będzie porównanie terapii PALBO+FULV z terapią rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem (RYBO+FULV) lub abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem (ABEMA+FULV).

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 3 przeglądy systematyczne: *Guo 2024*, *Samjoo 2024*, *Shao 2024*.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową *Guo 2024* wykonano porównanie terapii inhibitorami CDK4/6 w pierwszej linii leczenia HR+/HER2- ABC. Spośród badań opisywanych w PS *Guo 2024*, *FLIPPER* i *MONALEESA-3*, *MONARCH plus* były włączone do niniejszego raportu, natomiast badania *PALOMA-1*, *FALCON*, *PALOMA-2*, *PARSIFAL* były uwzględnione w eksploracyjnej dodatkowej analizie porównania pośredniego OS w niniejszym raporcie w porównaniu pośrednim jako tzw. łączniki umożliwiające domknięcie sieci porównania pośredniego. Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową (NMA) *Shao 2024* była ocena terapii pierwszoliniowych (w także w dalszych liniach leczenia) u kobiet po menopauzie chorych na HR+/HER2- ABC. Spośród badań opisywanych w PS *Shao 2024*, *PALOMA-3*, *FLIPPER*, *MONARCH 2*, *MONARCH plus* i *MONALEESA-3* były włączone do niniejszego raportu, natomiast badania *PALOMA-1*, *FALCON*, *PALOMA-2*, *PARSIFAL* były uwzględnione w eksploracyjnej dodatkowej analizie porównania pośredniego OS w porównaniu pośrednim jako tzw. łączniki umożliwiające domknięcie sieci porównania pośredniego.

W przeglądzie systematycznym *Samjoo 2024* wykonano ocenę jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) u chorych na HR+/HER2- zaawansowanego raka piersi leczonych palbocyklibem. W przeglądzie włączano

pacjentów na różnym etapie leczenia raka piersi (1 lub dalsze linie leczenia choroby zaawansowanej) palbocyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią – fulwestrantem, letrozolem, ogółem hormonoterapią (ET), ET i agonistą GnRH. Spośród badań opisywanych w tym PS *FLIPPER* i *PALOMA-3* były włączone do niniejszego raportu, natomiast badania *PALOMA-1* i *PALOMA-2* były uwzględnione w eksploracyjnej dodatkowej analizie porównania pośredniego OS w porównaniu pośrednim jako tzw. łączniki umożliwiające domknięcie sieci porównania pośredniego.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Guo 2024</i>	+	+/-	-	+	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Shao 2024</i>	+	+/-	-	+	+	+	+	Niska wiarygodność

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Samjoo 2024</i>	+	+	+	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych *Guo 2024*, *Shao 2024* otrzymały one niską ocenę wiarygodności, natomiast przegląd *Samjoo 2024* otrzymał krytycznie niską ocenę wiarygodności z powodu stwierdzenia więcej niż jednego krytycznego ograniczenia.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie PALBO+FULV w leczeniu chorych na HR+, HER2- ABC.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Guo 2024 Celem przeglądu jest porównanie terapii inhibitorami CDK4/6 w pierwszej linii leczenia HR+/HER2- ABC. Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. Źródło finansowania: praca dofinansowana przez fundację Preferred Foundation of Zhejiang Province Postdoctoral Research Projects (nr ZJ2021136).	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</u> <u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, OpenGrey. Data wyszukiwania: 30.09.2023. Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych. Protokół przeglądu zarejestrowany w międzynarodowym prospektywnym rejestrze przeglądów systematycznych (PROSPERO; nr rejestracyjny CRD42022370271). - Oceniana populacja: HR+/HER2- ABC, leczeni pierwszą linią terapii hormonalnej, którzy nie otrzymali wcześniej terapii systemowej w chorobie zaawansowanej (z wyjątkiem 1 linii chemioterapii), którzy mieli nawrót choroby >12 miesięcy po ukończeniu neo-/adjuwantowej terapii hormonalnej. - Oceniana interwencja: terapia hormonalna (AI, fulwestrant, tamoksyfen), monoterapia lub skojarzenie z inhibitorami CDK4/6 (palbocyklib, abemacyklib, rybocyklib, dalpacyklib). - Punkty końcowe: PFS, OS, ORR, AEs. - Rodzaj badań: RCT. <u>AMSTAR 2:</u> Niska wiarygodność	Badania włączone również w raporcie: <i>FLIPPER</i> i <i>MONALEESA-3</i>, <i>MONARCH plus</i> oraz <i>PALOMA-1*</i>, <i>FALCON*</i>, <i>PALOMA-2*</i>, <i>PARSIFAL*</i>	PFS: - FLIPPER: HR = 0,48 (95% CI: 0,32; ,73) - MONALEESA-3: HR = 0,55 (95% CI: 0,42; 0,72) - MONARCH plus: HR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,72) OS: - MONALEESA-3: HR = 0,64 (95% CI: 0,47; 0,88) ORR: - FLIPPER: RR = 1,45 (95% CI: 0,80; 2,62) - MONARCH plus: RR = 1,85 (95% CI: 1,11; 3,08) AEs 3-4 stopnia: - FLIPPER: RR = 2,27 (95% CI: 1,04; 4,81) - MONARCH plus: RR = 2,54 (95% CI: 1,48; 4,37) <u>Wyniki NMA</u> PFS, SUCRA: - RYBO+FULV: 85,0% - PALBO+FULV: 62,3% - FULV: 21,2% PFS, porównanie terapii - PALBO+FULV vs RYBO+FULV: HR = 1,19 (95% CI: 0,82; 1,74) - PALBO+FULV vs FULV: HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,86) - RYBO+FULV vs FULV: HR = 0,55 (95% CI: 0,42; 0,72) OS, SUCRA: - RYBO+FULV: 94,1% - FULV: 41,1% - PALBO+FULV: 32,2% OS, porównanie terapii	Autorzy przeglądu w podsumowaniu wskazują terapię RYBO+FULV jako optymalny wybór leczenia hormonalnego w pierwszej linii u chorych na HR+/HER2- ABC. Jako również potencjalnie obiecująca terapię wskazują ABEMA+NSAI i RYBO+NSAI. Autorzy przeglądu wskazali, że terapia palbocyklibem prawdopodobnie jest gorsza od rybocyklibu i abemacyklibu pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, co czyni go mało obiecującym wyborem w leczeniu hormonalnym pierwszego rzutu. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki oszacowania nie były istotne statystycznie w zakresie porównania pośredniego PALBO+ FULV vs RYBO+FULV. Przy rozważaniu opcji terapeutycznych należy rozważyć wszelkie korzyści i ryzyko związane z terapią. Wg opinii autorów przeglądu wyniki NMA mogą przyczynić się do wypełnienia obecnej luki w wiedzy w zakresie terapii inhibitorami CDK4/6 oraz służyć jako wskazówka przy wyborze schematów leczenia w terapii hormonalnej

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			• PALBO+FULV vs RYBO+FULV: HR = 1,67 (95% CI: 0,89; 3,16) • PALBO+FULV vs FULV: HR = 1,07 (95% CI: 0,62; 1,86) • RYBO+FULV vs FULV: HR = 0,64 (95% CI: 0,46; 0,88) ORR, SUCRA: • PALBO+FULV: 51,8% • FULV: 21,2% ORR, porównanie terapii • PALBO+FULV vs FULV: HR = 1,25 (95% CI: 0,83; 1,87) AEs 3-4 stopnia, SUCRA: • FULV: 84,2% • PALBO+FULV: 29,2% AEs 3-4 stopnia, porównanie terapii • PALBO+FULV vs FULV: HR = 2,42 (95% CI: 1,45; 4,02)	pierwszego rzutu u chorych na HR+/HER2- ABC.
Shao 2024 Celem przeglądu jest ocena terapii pierwszoliniowych (w także w dalszych liniach leczenia) u kobiet po menopauzie chorych na HR+/HER2- ABC. Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu (Ogólny program Narodowej Fundacji Nauk Przyrodniczych Chin [nr grantu 72174207] oraz Fundusz Nauk Przyrodniczych Prowincji Jiangsu dla Wybitnych Młodych Uczonych [BK20200005]).	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA):</u> <u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Embase, the European Society for Medical Oncology. Przeszukano konferencje: the American Society of Clinical Oncology, the San Antonio Breast Cancer Symposium conference, and the Chinese Society of Clinical Oncology. Zakres wyszukiwania z zakres: listopad 2007 do listopad 2022. Podano słowa kluczowe i zastosowane kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	Badania włączone również w raporcie: <i>PALOMA-3</i>, <i>FLIPPER</i>, <i>MONARCH 2</i>, <i>MONARCH plus</i> i <i>MONALEESA-3</i>, oraz <i>PALOMA-1*</i>, <i>FALCON*</i>, <i>PALOMA-2*</i>, <i>PARSIFAL*</i>	<u>Analiza skuteczności</u> Wyniki dla pierwszej linii leczenia: PFS, zyskane lata życia w 10-letnim horyzoncie: • PALBO+FULV: 2,90 • RYBO+FULV: 2,49 • ABEMA+FULV: 2,12 OS, model proporcjonalnych hazardów Coxa: • ABEMA+FULV vs PALBO+FULV: HR = 0,63 (95% CI: 0,34; 1,17) • PALBO+FULV vs RYBO+FULV: HR = 2,10 (95% CI: 1,11; 3,96) Wyniki dla drugiej/kolejnych linii leczenia: PFS, zyskane lata życia w 10-letnim horyzoncie:	Autorzy przeglądu wnioskuje o wyższej skuteczności skojarzenia terapii inhibitorami CDK4/6 z hormonoterapią w leczeniu pierwszej linii niż samej hormonoterapii, choć kosztem zwiększonej częstości zdarzeń niepożądanych. Konieczne są jednak dalsze badania w celu ustalenia najskuteczniejszych strategii leczenia zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-. Przy czym kluczowe jest sekwencjonowanie tych terapii ma kluczowe znaczenie. Ponadto

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	Protokół przeglądu zarejestrowany w międzynarodowym prospektywnym rejestrze przeglądów systematycznych (PROSPERO; nr rejestracyjny CRD42022377431). - Oceniana populacja: kobiety po menopauzie, HR+, HER2-, ABC. - Oceniana interwencja: monoterapia CTH, monoterapia hormonalna, terapia ukierunkowana oraz skojarzenie hormonoterapii z terapią ukierunkowaną. - Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, AEs. - Rodzaj badań: RCT II i III fazy. <u>AMSTAR 2</u>: Niska wiarygodność		- RYBO+FULV: 2,00 - PALBO+FULV: 1,98 - ABEMA+FULV: 2,22 OS, zyskane lata życia w 10-letnim horyzoncie: - RYBO+FULV: 3,58 - PALBO+FULV: 3,53 - ABEMA+FULV: 2,95 OS, model proporcjonalnych hazardów Coxa: - PALBO+FULV vs ABEMA+FULV: HR = 0,91 (95% CI: 0,66; 1,27) - RYBO+FULV vs PALBO+FULV: HR = 1,31 (95% CI: 0,87; 1,97) PFS, model proporcjonalnych hazardów Coxa: - ABEMA+FULV vs PALBO+FULV: HR = 0,91 (95% CI: 0,66; 1,27) - PALBO+FULV vs RYBO+FULV: HR = 0,91 (95% CI: 0,66; 1,27) <u>Analiza bezpieczeństwa</u> Wyniki przedstawiono dla grup leków vs AI, w związku z czym nie były tutaj prezentowane.	konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań porównujących nowe metody leczenia, aby zmniejszyć niepewność wyników.
Samjoo 2024 Celem przeglądu jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) u chorych na HR+/HER2- zaawansowanego raka piersi leczonych palbocyklibem. <u>Konflikt interesów</u>: podano informacje na temat potencjalnego konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania</u>: podano źródła finansowania przeglądu (Pfizer Inc).	<u>Przegląd systematyczny</u>: <u>Przeszukane bazy danych</u>: Cochrane Central Register of Controlled Trials i the Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE, Medline. Data wyszukiwania: 21.06.2023. Podano słowa kluczowe i zastosowane kweryndy i liczby trafień. Protokół przeglądu został opracowany zgodnie z wytycznymi PRISMA dotyczącymi protokołów przeglądu systematycznego (PRISMA-P) i zarejestrowany w międzynarodowym prospektywnym	Badania włączone również w raporcie: <i>FLIPPER</i> i <i>PALOMA-3</i>, oraz <i>PALOMA-1*</i> i <i>PALOMA-2*</i>	FLIPPER (Tibau 2023), PALBO+FULV vs PBO+FULV, N=88 vs N=90 <i>Compliance</i> w wypełnianiu kwestionariuszy: $\geq 96,8\%$ vs $\geq 95,8\%$ na początku badania, $\geq 94,5\%$ vs $\geq 96,9\%$ ogółem Wyniki lepsze w grupie PALBO vs kontrola: - QLQ-BR23: mediana TTD, objawy z strony ramienia: 20,4 mies. vs 8,3 mies., HR = 0,59 (95% CI: 0,39; 0,88), p=0,011; - Przyjemność seksualna (nie podano wyników) zmiana od wyników wyjściowych była istotnie lepsza w przypadku palbocyklibu;	W obu badaniach w przypadku wyników podskali EORTC QLQ-C30 stwierdzono, że wyniki funkcjonowania fizycznego, zmęczenia i bólu w przypadku palbocyklibu + FULV były na ogół porównywalne lub znacząco lepsze niż w grupie kontrolnej (placebo plus fulwestrant). W badaniu <i>PALOMA-3</i> wykazano również istotną korzyść z terapii palbocyklibem w porównaniu z

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	rejestrze przeglądów systematycznych (PROSPERO; nr rejestracyjny CRD42023442447). Nie wprowadzono restrykcji językowych. Przeszukano szarą literaturę, konferencje naukowe, bazę ClinicalTrials.gov oraz bibliografię istotnych opublikowanych PS. - Oceniana populacja: HR+/HER2- zaawansowany rak piersi. - Oceniana interwencja: palbocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią (fulwestranem, letrozolem, kapecytabiną, ogółem ET). - Punkty końcowe: ocena jakości życia – punkty raportowane przez pacjentów (zmiany wyników kwestionariuszy EORTC QLQ-C3 i QLQ-BR23). - Rodzaj badań: RCT, badania jednoramienne, RWE. <u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność		- Podobne wyniki dla obu grup uzyskano w zakresie oceny QLQ-C30 GHS/QoL, funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, społecznego, zmęczenia, nudności i wymiotów, bólu, duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparcia, biegunki, trudności finansowych; QLQ-BR23 w TTD obrazu ciała, funkcjonowania seksualnego, zmartwienia utratą włosów, przyjemności seksualnej, perspektyw na przyszłość, objawów niepożądanych związanych z terapią systemową, objawów ze strony piersi; Wyniki gorsze w grupie PALBO vs kontrola: - QLQ-C30 GHS/QoL: istotna poprawa na korzyść PBO+FULV: 6,8 (95% CI: 3,5; 10,0) vs 0,2 (95% CI: -3,2; 3,6), $p=0,005$; - Większa poprawa w średnie różnicy zmiany GHS/QoL od wart. początkowej do 7 cyklu w grupie PBO+FULV: 6,4 (95% CI: -12,4; 0,5), $p=0,035$, i utrzymanie się do 19 cyklu - TTD 11,1 mies. w PALBO+FULV vs 30,3 mies. w PBO+FULV, HR = 1,57 (95% CI: 1,03; 2,39), $p=0,036$; - QLQ-C30, istotna poprawa w utracie apetytu na korzyść PBO+FULV: -7,3 (95% CI: -10,4; 4,3) vs -0,6 (95% CI: -5,7; 4,5); $p=0,021$; - QLQ-C30, istotnie mniejsze pogorszenie w ocenie zaparcia na korzyść PBO+FULV: 2,5 (95% CI: -2,0; 6,9) vs 10,5 (95% CI: 5,0; 15,9); $p=0,027$; - QLQ-BR23, istotnie mniejsze pogorszenie w efektach ubocznych terapii systemowej na korzyść PBO+FULV: 2,7 (95% CI: 0,2; 5,1) vs 8,3 (95% CI: 5,2; 11,4); $p=0,004$. PALOMA-3 (Harbeck 2016), PALBO+FULV vs PBO+FULV, N=347 vs N=174	kontrolą w ocenie TTD do pogorszenia bólu. Autorzy przeglądu na podstawie aktualnych danych wnioskowali, że jakość życia związana ze stanem zdrowia jest w dużej mierze zachowana po dodaniu palbocyklibu do terapii hormonalnej we wszystkich ocenianych populacjach.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			• <i>Compliance</i> w wypełnianiu kwestionariuszy: >96,9% vs >95,8% Wyniki lepsze w grupie PALBO vs kontrola: • GHS (QLQ-C30), ogólny wynik istotnie lepszy w grupie PALBO+FULV vs PBO+FULV: 66.1 (95% CI: 64,5; 67,7) vs 63,0 (95% CI: 60,6; 65,3); $p=0,0313$; MD = 3,1 (95% CI: 0,3; 6,0); • Istotnie większe opóźnienie pogorszenia QoL: HR = 0,641 (95% CI: 0,451; 0,910), $p=0,0065$; • Domena funkcjonalna QLQ-C30: funkcjonowanie emocjonalne, zmiana w stosunku do wartości początkowej: 2,7 (95% CI 1,1; 4,3) vs, -1,9 (95% CI -4,2; 0,5); $p=0,0016$; MD = 4,6 (95% CI: 1,7; 7,4); • Domena objawów QLQ-C30 istotne zmniejszenie objawów: ból: -3,3 (95% CI -5,1; -1,5) vs 2,0 (95% CI -0,6; 4,6); $p = 0,0011$, MD = -5,3 (95%CI, -8,5, -2,1); • Istotnie mniejsze pogorszenie w stosunku do wart. początkowej w zakresie nudności/wymiotów: 1,7 (95% CI: 0,4; 3,0) vs 4,2 (95% CI 2,3; 6,1); $p = 0,0369$, MD = -2,5 (95% CI: -4,8; -0,2); • Istotne opóźnienie TTD bólu: HR = 0,642 (95% CI: 0,487; 0,846), $p<0,001$. • Podobne wyniki dla obu grup uzyskano w zakresie oceny QLQ-C30 funkcjonowania fizycznego, roli społecznej, funkcjonowania poznawczego, funkcjonowania społecznego, zmęczenia, duszności, bezsenności, zmniejszenia apetytu, zaparcia, biegunki, trudności finansowych, oraz QLQ-BR23 obrazu ciała, funkcjonowania seksualnego, zadowolenia seksualnego, perspektyw na przyszłość, objawów ubocznych terapii systemowej, objawów ze strony piersi i ramienia. Wyniki gorsze w grupie PALBO vs kontrola:	

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			• Domena objawów QLQ-BR23: istotnie większe pogorszenie w zakresie utraty włosów: MD = 8,9 (95% CI: 1,1; 16,6), p=0,0255.	

* badania uwzględnione w eksploracyjnej dodatkowej analizie porównania pośredniego OS w niniejszym raporcie w porównaniu pośrednim jako tzw. łączniki umożliwiające domknięcie sieci porównania pośredniego.

W przeglądzie systematycznym *Guo 2024* przeprowadzono metaanalizę sieciową mającą na celu porównanie terapii inhibitorami CDK4/6 w pierwszej linii leczenia HR+/HER2- ABC. Najlepsze wyniki uzyskano dla terapii RYBO+FULV – oszacowany hazard względny wystąpienia dla porównania PALBO+FULV vs RYBO+FULV wyniósł: HR = 1,67 (95% CI: 0,89; 3,16), a dla oceny PFS: HR = 1,19 (95% CI: 0,82; 1,74). Również oszacowanie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (ORR) liczbowo wskazało na korzyść terapii RYBO+FULV: PALBO+FULV vs FULV: HR = 1,25 (95% CI: 0,83; 1,87), podobnie jak analiza częstości AEs 3-4 stopnia: PALBO+FULV vs FULV: HR = 2,42 (95% CI: 1,45; 4,02). **Należy jednak zaznaczyć, że wyniki oszacowania nie były istotne statystycznie.** Autorzy przeglądu w podsumowaniu wskazują, że uzyskane wyniki sugerują, że terapia RYBO+FULV jest prawdopodobnie optymalnym wyborem leczenia hormonalnego w pierwszej linii u chorych na HR+/HER2- ABC, a terapię palbocyklibem prawdopodobnie wyborem gorszym od rybocyklibu i abemacyklibu pod względem skuteczności i bezpieczeństwa.

Celem analizy w przeglądzie *Shao 2024* było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii pierwszej i drugiej/kolejnych linii leczenia u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2-. Autorzy przeglądu zastosowali kompleksowe i dostosowane do rodzaju danych podejście do metaanalizy sieciowej, łącząc modele częstotliwościowe (*frequentist*) i bayesowskie. Dane dotyczące skuteczności (czas do zdarzenia, np. PFS, OS) analizowano przy użyciu modeli częstotliwościowych. Dane dotyczące bezpieczeństwa (dane binarne, np. częstość zdarzeń niepożądanych) analizowano za pomocą bayesowskiej metaanalizy sieciowej. W przypadku analizy skuteczności najpierw dla każdego włączonego badania RCT odtwarzano indywidulane dane pacjentów z krzywych opublikowanych krzywych Kaplana-Meiera, za pomocą metody Guyota. Potem na podstawie tych danych analizowano, czy spełnione jest założenie o proporcjonalności hazardów (PH), oraz przeprowadzano własne obliczenia: HR w modelu Coxa, gdy założenie PH było spełnione, lub obliczano zysk w latach życia (*life years gained*) w perspektywie 10 lat, przy wykorzystaniu metody tych wielomianów ułamkowych, w przypadku gdy założenie PH nie było spełnione. Następnie obliczone HR uwzględniono w metaanalizie sieciowej. Ponadto w przeglądzie tym nie zdefiniowano dokładnie linii leczenia (pierwsza i druga), ale po włączonych badaniach można przyjąć, że druga linia leczenia to populacja taka jak w badaniu *PALOMA-3*, czyli pacjentki po pierwszej linii hormonoterapii w chorobie zaawansowanej oraz z szybką progresją na leczeniu adjuwantowym. Należy również nadmienić, że autorzy przeglądu wykorzystywali wyniki w pierwszej linii leczenia dla populacji ITT z badań *PALOMA-1* i *PALOMA-2* (bez względu na historię leczenia – hormonooporność, hormonowrażliwość, choroba zaawansowana *de novo*). Ze względu na zastosowanie innych metod statystycznych, w przeglądzie *Shao 2024* uzyskano odmienne wyniki niż w przypadku przeglądu *Guo 2024*. W

przeprowadzonej metaanalizie (model częstotliwościowy) oszacowany hazard względny dla OS dla porównania pierwszej linii PALBO+FULV vs ABEMA+FULV wyniósł 1,59 (95% CI: 0,85; 2,94) [wynik dla porównania obliczono, w publikacji przedstawiono wynik porównania w drugą stronę: ABEMA+FULV vs PALBO+FULV], a dla porównania PALBO +FULV vs RYBO+FULV HR = 2,10 (95% CI: 1,11; 3,96). Z kolei porównanie dla drugiej i kolejnych linii leczenia nie wykazano żadnych istotnych różnic, dla oceny PFS PALBO+FULV vs ABEMA+FULV: HR = 1,10 (95% CI: 0,79; 1,52) [wynik odwrócony – w publikacji przedstawiono porównanie w odwrotnym kierunku] i PALBO+FULV vs RYBO+FULV: HR = 0,91 (95% CI: 0,66; 1,27), a dla oceny OS PALBO+FULV vs ABEMA+FULV: HR = 0,91 (95% CI: 0,66; 1,27) i PALBO+FULV vs RYBO+FULV: HR = 0,76 (95% CI: 0,51; 1,15) [wynik odwrócony – w publikacji przedstawiono porównanie w odwrotnym kierunku]. W analizie pierwszej linii leczenia terapia PALBO+FULV wykazała korzystne wyniki, osiągając 2,90 dodatkowych lat życia (*life-years*) w 10-letnim horyzoncie czasowym, nie była jednak terapią najlepszą (najlepsza okazała się terapia ABEMA+LET – zysk 3,39 lat). Nieco gorsze wyniki uzyskano dla terapii RYBO+FULV, dla której wykazano zysk 2,49 lat, oraz ABEMA+FULV – z zyskiem 2,12 lat, w horyzoncie 10-letnim. W analizie dalszych linii leczenia dla terapii PALBO+FULV oszacowano zysk przeżycia 3,53 lat oraz 1,98 lat życia bez progresji choroby w horyzoncie 10-letnim. Nieco lepsze wyniki uzyskano w przypadku terapii RYBO+FULV – zysk 3,58 lat życia i 2,00 lat przeżycia bez progresji choroby. Natomiast w przypadku terapii ABEMA+FULV, zysk wyniósł 2,95 lat życia i 2,22 lat przeżycia bez progresji choroby.

Autorzy przeglądu systematycznego *Samjoo 2024* na podstawie wyników uzyskiwanych w badaniach RCT, jednoramiennych badaniach klinicznych i badaniach RWE stwierdzili, że HRQoL utrzymuje się u pacjentów u chorych na HR+/HER2- ABC lub MBC leczonych palbocyklibem w skojarzeniu z terapią hormonalną. Pomiary HRQoL wykonywane za pomocą różnych narzędzi (głównie kwestionariusze EORTC QLQ-C3 i QLQ-BR23) utrzymywały się w trakcie leczenia na podobnym poziomie i zazwyczaj były porównywalnie lepsze w grupie palbocyklibu niż w grupie kontrolnej zawierającej monoterapię (badania RCT). Podobne wyniki obserwowano w przypadku wyników związanych z leczeniem (np. funkcjonowanie seksualne, zaburzenia związane z wypadaniem włosów, skutki uboczne terapii systemowej itp.) oraz ważnych wyników indywidualnych pacjentów, w tym bólu, zmęczenia i funkcjonowania fizycznego. Autorzy przeglądu na podstawie aktualnych danych wnioskowali, że jakość życia związana ze stanem zdrowia jest w dużej mierze zachowana po dodaniu palbocyklibu do terapii hormonalnej we wszystkich ocenianych populacjach.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 6 lipca 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 495 w Pubmed, 2351 w Embase oraz 762 w Cochrane (łącznie 3608). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 870.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 2738) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 2569 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 67;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 149;
- brak odpowiednich komparatorów: 13;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 633.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (28), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (917) oraz opracowania wtórne (762). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (169) rekordy, spośród których 144 nie spełniły kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 5;
- nieprawidłowa interwencja: 23;
- nieodpowiednia populacja: 79;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 36.

W ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do raportu. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku. Ponadto, w ramach przeszukiwania konferencji włączono 5 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe dane do włączonych badań

pierwotnych. Włączono również dokument *EPAR 2018* prezentujący dodatkowe wyniki do badania *MONARCH 2*.

W wyszukiwaniu systematycznym nie odnaleziono badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby ocenianą interwencję (palbocyklib skojarzony z fulwestrantem) z wybranymi w analizie komparatorami: rybocyklibem oraz abemacyklibem (oba leki w skojarzeniu z fulwestrantem), w 1 linii hormonoterapii choroby zaawansowanej, pacjentek z HR+, HER2- zaawansowanym rakiem piersi, po uprzedniej hormonoterapii, poprzez co konieczne było włączenie badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego.

Do raportu włączono 9 badań, których wyniki prezentuje 25 publikacji i 5 doniesień konferencyjnych, zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania; a także raport *EPAR 2018* (łącznie 31) pozycji:

- Badania z randomizacją [9]:

- Badania dla ocenianej interwencji [2]:

- Palbocyklib (porównanie PALBO+FULV vs PBO+FULV)

- 1. *FLIPPER* [NCT02690480]: publikacje [2] *Albanell 2022, Tibau 2023*; doniesienia konferencyjne [2] *Tibau 2021, Todo 2024*;
 - 2. *PALOMA-3* [NCT01942135]: publikacje [6] *Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022*;

- Badania dla komparatorów [3]:

- Rybocyklib (porównanie RYBO+FULV vs PBO+FULV)

- 1. *MONALEESA-3* [NCT02422615]: publikacje [3] *Slamon 2018, Slamon 2020, Neven 2023*; doniesienia konferencyjne [2] *Jerusalem 2018, De Laurentiis 2022*.

- Abemacyklib (porównanie ABEMA+FULV vs PBO+FULV)

- 1. *MONARCH 2* [NCT02107703]: publikacje [4] *Sledge 2017, Kaufman 2020, Sledge 2020, Neven 2021*; doniesienia konferencyjne [1] *Llombart-Cussac 2023*; dokument *EPAR 2018*.
 - 2. *MONARCH plus* [NCT02763566]: publikacje [2] *Zhang 2020, Hu 2025*.

- Dodatkowe badania, umożliwiające stworzenie rozszerzonej sieci porównania pośredniego [4]:

- PALBO+FULV vs PALBO+LETRO

1. *PARSIFAL* [NCT02491983]: publikacje [2] *Llombart-Cussac 2021* oraz *Llombart-Cussac 2025*;

PALBO+LETRO vs PBO+LETRO

1. *PALOMA-1* [NCT00721409]: publikacje [2] *Finn 2015*, *Finn 2020*;
2. *PALOMA-2* [NCT01740427]: publikacje [2] *Finn 2016*, *Slamon 2024*;

FULV vs ANASTR

1. *FALCON* [NCT01602380]: publikacje [2] *Robertson 2016*, *Robertson 2025*;

- Badania obserwacyjne [0].

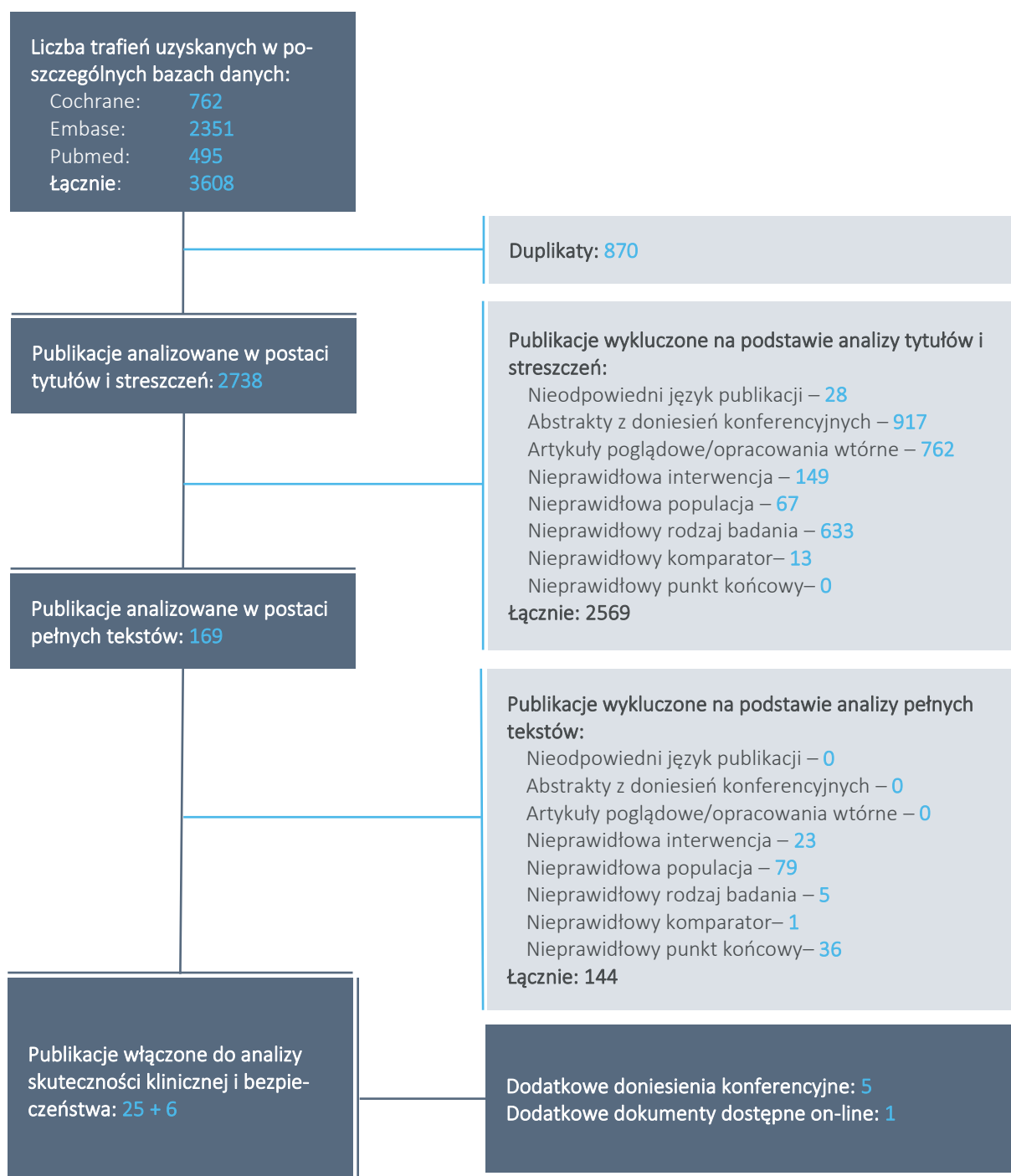
W ramach badań obserwacyjnych, prowadzonych na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) (badania na podstawie rejestrów chorób, medycznych baz danych pacjentów) poszukiwano badań prowadzonych dokładnie w populacji chorych na zaawansowanego raka piersi, z ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych (HR+), z udokumentowanym brakiem nadekspresji receptora HER2 lub braku amplifikacji genu HER2 (HER2-). Chore musiały wcześniej otrzymać hormonoterapię, ale nie mogły mieć wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (w tym hormonoterapii stosowanej w pierwszej linii choroby zaawansowanej – dopuszczono maksymalnie 1 linię chemioterapii stosowanej w leczeniu choroby zaawansowanej). W analizowanych badaniach RWE oceniano szerszą populację pacjentów, bez wyróżnienia wyników dla poszukiwanej populacji. Badania prezentowały wyniki także dla populacji zawierającej często pacjentki z progresją po leczeniu hormonalnym 1 linii choroby zaawansowanej, albo w ogóle nie leczone wcześniej hormonoterapią, w tym z chorobą zaawansowaną *de novo*. Ponadto często wyniki prezentowano ogółem dla skojarzenia palbocyklibu z terapią hormonalną, bez wyróżnienia wyników dla skojarzenia z fulwestrantem. Spośród analizy pełnotekstowej ponad 100 publikacji dotyczących badań RWE, zidentyfikowano dwa badania potencjalnie spełniające przyjęte kryteria: badanie *Welslau 2025* oraz *Garly 2023*.

Badanie *Garly 2023* to duńskie, retrospektywne, obserwacyjne, nieinterwencyjne badanie RWE (na podstawie bazy danych *Danish Breast Cancer Group*) oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z terapią hormonalną, w tym fulwestrantem u 49,7% chorych na chorych na HR+/HER2- ABC (przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego) w 1 lub kolejnych liniach leczenia. Prawie wszyscy chorzy otrzymali wcześniej terapię hormonalną, ale na różnych etapach leczenia raka piersi. Pacjentów dzielono na dwie podgrupy: opornych na oraz wrażliwych na hormonoterapię. Oporność na leczenie hormonalne w leczeniu pierwszej linii zdefiniowano jako wystąpienie zaawansowanego raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii hormonalnej. Pacjenci z zaawansowanym

rakiem piersi, którego stwierdzono później niż 12 miesięcy po zakończeniu adjuwantowej terapii hormonalnej, pacjenci z nawrotem, którzy nie otrzymali adjuwantowej terapii hormonalnej oraz pacjenci z chorobą zaawansowaną *de novo* zostali włączeni do grupy wrażliwej na hormonoterapię. Jedynie podgrupa pacjentów opornych na hormonoterapię spełniała kryteria włączenia do niniejszego raportu. Spośród 1054 pacjentów włączonych do badania, liczba chorych leczonych PALBO+FULV w 1 linii, opornych na wcześniejszą hormonoterapię wyniosła 101 pacjentów. W badaniu przedstawiono oddzielnie wyniki dla tej podgrupy (PALBO+FULV w 1 linii leczenia chorych z opornością na wcześniejsze leczenie hormonalne), jednak dotyczyły one jedynie OS i PFS w postaci median: mediana OS wyniosła 28,8 miesięcy (95% CI: 24,5; 32,1), a mediana PFS wyniosła 12,0 miesięcy (95% CI: 8,4; 17,6) – jest to zatem jedyny wynik możliwy do opisanie w docelowej podgrupie chorych. Natomiast prospektywne badanie INGE-B (NCT02894398, publikacja *Welslau 2025*) było zaplanowane w sposób odpowiadający kryteriom grupy badań *PALOMA*. Celem badania było uzyskanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem (w 1 linii leczenia) lub z fulwestrantem (pierwsza i późniejsze linie) u chorych na HR+/HER2- raka piersi, po niepowodzeniu terapii hormonalnej. Spośród 351 leczonych pacjentów, PALBO+FULV w 1 linii leczenia otrzymało N=50 chorych. Jednak, że nie wszyscy chorzy otrzymali wcześniej hormonoterapię (94,0% było po ET) – nie wszyscy spełniali zatem kryteria włączenia do raportu i opisu. Autorzy badania przedstawili wyniki w podgrupie chorych leczonych PALBO+FULV w 1 linii (z wyróżnieniem wyników dla pacjentów z chorobą mierzalną): mediana OS wyniosła 49,2 miesiąca (95% CI: 31,5; NO), mediana PFS 13,7 mies. (95% CI: 8,0; 30,4). W całej wyróżnionej podgrupie obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 15 chorych (30%, 95% CI: 17,9; 44,6), w tym odpowiedź całkowitą (CR) u 3 (6,0%), odpowiedź częściową (PR) u 12 (24,0%). Chorobę stabilną (StD) ≥ 24 tygodni raportowano u 17 (34,0%) i < 24 tygodni u 4 (8,0%), a u 10 (20,0%) wystąpiła progresja choroby (PD). Korzyść kliniczną (CBR) stwierdzono u 32 pacjentów (64,0%, 95% CI: 49,2; 77,1), a kontrolę choroby (DCR) u 36 (72,0%, 95% CI: 57,5; 83,8). W podgrupie tej zaprezentowano również wyniki oceny bezpieczeństwa. AEs ogółem stwierdzono u 49 chorych (98,0%), w tym u 29 (58,0%) o nasileniu 3-4 stopnia. Do zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u przynajmniej 10% chorych należały: neutropenia u 18 (36,0%), zmęczenie u 20 (40,0%), łysienie u 13 (26,0%), nudności u 12 (24,0%), leukopenia u 11 (22,0%), biegunka u 11 (22,0%), bóle stawów u 8 (16,0%), zmniejszona liczba neutrofili u 8 (16,0%), niedokrwistość u 11 (22,0%), ból pleców u 6 (12,0%), ból głowy u 5 (10,0%), wymioty u 7 (14,0%), zapalenie nosa i gardła u 8 (16,0%), duszność u 6 (12,0%), ból kości u 4 (8,0%), kaszel u 4 (8,0%), uderzenia gorąca u 7 (14,0%), zmniejszony apetyt u 6 (12,0%), zawroty głowy u 4 (8,0%), ból kończyn u 7 (14,0%), zapalenie jamy ustnej u 4 (8,0%). Spośród nich, nasilenie 3-4 stopnia stwierdzono dla następujących AEs: leukopenia u 4 (8,0%), zmniejszona liczba neutrofili u 6 (12,0%), niedokrwistość u 1 (2,0%), duszność u

2 (4,0%), zapalenie jamy ustnej u 1 (2,0%). Każde z badań w jakimś stopniu nie spełniało w pełni przyjętych kryteriów włączenia, z tego powodu odstąpiono od pełnego ich opisu.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 PALBO+FULV vs RYBO+FULV oraz ABEMA+FULV – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

5.1 Metodyka i zakres przeprowadzonych analiz

5.1.1 Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego

W ramach prowadzonego porównania pośredniego zaplanowano ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w następujących istotnych klinicznie punktach końcowych:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *Progression-Free Survival*);
- Przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall survival*);
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *Overall Response Rate*);
- Ocena jakości życia: zmiana od wartości wyjściowej ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30, czas do pogorszenia ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30 oraz czas do pogorszenia wyniku podskali oceny bólu kwestionariusza QLQ-C30;
- Bezpieczeństwo.

W tabeli poniżej zebrano definicje ocenianych punktów końcowych w każdym z badań, wraz z dodatkowymi informacjami odnośnie analizy tych punktów końcowych.

Tabela 8. Zestawienie definicji punktów końcowych wybranych do analizy w porównaniu pośrednim skuteczności klinicznej.

Badanie	PFS	OS	ORR	Jakość życia
FLIPPER	▪ Czas od randomizacji do progresji choroby (wg kryteriów RECIST 1.1, w ocenie badaczy) lub zgonu	▪ Czas od randomizacji do zgonu	▪ Odpowiedź całkowita lub częściowa, wg kryteriów RECIST 1.1	▪ Ostatecznie nie uwzględniono w analizie porównania pośredniego, z uwagi braku analogicznych wyników po stronie komparatorów
PALOMA-3	▪ Czas od randomizacji do progresji choroby (wg kryteriów RECIST 1.1, w ocenie badaczy) lub zgonu	▪ Czas od randomizacji do zgonu	▪ Odpowiedź całkowita lub częściowa, wg kryteriów RECIST 1.1	▪ Ocena jakości życia według kwestionariusza QLQ-C30 (wynik ogólny oraz wynik podskali oceny bólu) ▪ W porównaniu pośrednim uwzględniono zmianę wyniku ogólnego wyniku kwestionariusza, oraz czas do pogorszenia jakości życia ▪ Czas do pogorszenia jakości życia

Badanie	PFS	OS	ORR	Jakość życia
				rozpatrywano w kontekście pogorszenia ogólnego wyniku jakości życia, lub pogorszenia wyniku oceny objawu bólu ■ Istotne pogorszenie jakości życia zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku ogólnej oceny jakości życia, lub zwiększenie wyniku oceny nasilenia bólu, o przynajmniej 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej, bez późniejszej poprawy powyżej tego progu
MONALEESA-3	■ Czas od randomizacji do progresji choroby (wg kryteriów RECIST 1.1, w ocenie badaczy) lub zgonu	■ Czas od randomizacji do zgonu	■ Ostatecznie nie uwzględniono w analizie porównania pośredniego, z uwagi na raportowanie wyników w zbyt ogólnej populacji, obejmującej zarówno pacjentki wrażliwe na hormonoterapię, jak i odporne na takie leczenie	■ Ostatecznie nie uwzględniono w analizie porównania pośredniego, z uwagi na raportowanie wyników w zbyt ogólnej populacji, obejmującej zarówno pacjentki wrażliwe na hormonoterapię, jak i odporne na takie leczenie
MONARCH-2	■ Czas od randomizacji do progresji choroby (wg kryteriów RECIST 1.1, w ocenie badaczy) lub zgonu	■ Czas od randomizacji do zgonu	■ Odpowiedź całkowita lub częściowa, wg kryteriów RECIST 1.1	■ Ocena jakości życia według kwestionariusza QLQ-C30 (wynik ogólny oraz wynik podskali oceny bólu)
MONARCH-PLUS	■ Czas od randomizacji do progresji choroby (wg kryteriów RECIST 1.1, w ocenie badaczy) lub zgonu	■ Czas od randomizacji do zgonu	■ Odpowiedź całkowita lub częściowa, wg kryteriów RECIST 1.1	■ W porównaniu pośrednim uwzględniono zmianę wyniku ogólnego wyniku kwestionariusza, oraz czas do pogorszenia jakości życia ■ Czas do pogorszenia jakości życia rozpatrywano w kontekście pogorszenia ogólnego wyniku jakości życia, lub pogorszenia wyniku oceny objawu bólu ■ Istotne pogorszenie jakości życia zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku ogólnej oceny jakości życia, lub zwiększenie wyniku oceny nasilenia bólu, o przynajmniej 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej, bez późniejszej

Badanie	PFS	OS	ORR	Jakość życia
				poprawy powyżej tego progu

Ogółem, oceniane w poszczególnych badaniach punkty końcowe były ze sobą zgodne – w każdym z badań oceniano przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite oraz odpowiedź na leczenie. Odpowiedź na leczenie i progresję w każdym z badań oceniano w ten sam sposób – była to ocena wykonywana lokalnie przez badaczy, według kryteriów RECIST w wersji 1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji według wspomnianych kryteriów lub zgonu, natomiast obiektywną odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako sumę odpowiedzi całkowitej oraz częściowej (według kryteriów RECIST).

Jakość życia w ramach porównania pośredniego oceniano w kontekście zmian wyniku ogólnego kwestionariusza QLQ-C30, oraz wyniku oceny podskali bólu – ostatecznie, w porównaniu pośrednim wykorzystano dane z badań *PALOMA-3*, *MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS*. W ramach oceny rozpatrywano różnice pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie ogólnego wyniku kwestionariusza QLQ-C30, a także czas do istotnego pogorszenia jakości życia pacjentów według ogólnego wyniku kwestionariusza QLQ-C30 oraz według wyniku podskali oceny objawu bólu. Istotne pogorszenie jakości życia zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku ogólnej oceny jakości życia, lub zwiększenie wyniku oceny nasilenia bólu, o przynajmniej 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej, bez późniejszej poprawy powyżej tego progu.

W ramach porównania bezpieczeństwa analizowanych schematów leczenia, uwzględniono ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych: zdarzenia niepożądane ogółem w 3 lub 4 stopniu nasilenia, ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs), oraz zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zakończenia leczenia. Oprócz tych kategorii, rozpatrywano również poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4: neutropenię, leukopenię oraz niedokrwistość.

5.1.2 Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim

W obliczeniach porównania pośredniego dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia wykorzystano model statystyczny, w którym uwzględniano dane na poziomie badania (a nie poszczególnych ramion) – tzn. efekty względne obliczone w poszczególnych badaniach dla określonej pary interwencji. W modelu tym jako dane wejściowe wprowadzano różnice średnich efektów pomiędzy ocenianymi ramionami raportowane w badaniu – HR wraz z jego 95% przedziałem ufności. Hazardy względne wystąpienia danego zdarzenia w badaniach najpierw transformowano na skalę logarytmiczną i obliczano błędy standardowe

uzyskanego logarytmu HR. Gdy błędy standardowe dla różnicy miary efektu nie były prezentowane bezpośrednio, obliczano je według metod opisanych w podręczniku Cochrane (Higgins 2024), najczęściej przeliczając je z prezentowanego w badaniu przedziału ufności. Efekty te następnie analizowano jako zmienne losowe o rozkładzie normalnym i były wykorzystywane w uogólnionym modelu regresji (identycznościowa funkcja wiążąca – *identity link*) do wyznaczenia efektu względem referencyjnej interwencji w sieci (którą w opisywanej sieci porównań stanowił fulwestrant), na podstawie którego wyznaczano potem efekt pomiędzy dwoma dowolnymi parami interwencji. Wynikiem obliczeń były rozkłady prawdopodobieństwa (*posterior*) dla zmiennych losowych reprezentujących różnice efektów wybranych interwencji, które następnie podsumowano w postaci mediany i odstępów pomiędzy 2,5 a 97,5 percentylem (w analizie wykorzystującej metody statystyki bayesowskiej nazywanego przedziałem wiarygodności – CrI, z ang. *credible interval* – w tym wypadku 95% przedziałem wiarygodności). Różnice logarytmów hazardu w interwencji oraz logarytmu hazardu w kontroli zdelogarytmowano i przedstawiono jako hazard względny wystąpienia zdarzenia pomiędzy ocenianymi grupami, wraz z przedziałami wiarygodności.

W obliczeniach porównania pośredniego dla ocenianych dychotomicznych punktów końcowych (ocena odsetka pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie [ORR], bezpieczeństwo) wykorzystano jako dane wyjściowe liczbę pacjentów z ocenianym zdarzeniem oraz całkowitą liczbę pacjentów w danej grupie. Zakładano, że prawdopodobieństwo zaobserwowania danego zdarzenia u określonej liczby pacjentów w danym badaniu wynika z rozkładu dwumianowego (ang. *binomial distribution*) i prawdopodobieństwo to modelowano w uogólnionym modelu regresji, gdzie funkcją wiążącą była funkcja logit, przekształcająca prawdopodobieństwo w logarytm szansy. Wynikiem obliczeń była zmienna losowa reprezentująca różnicę w logarytmie szansy wystąpienia zgonu pomiędzy wybranymi interwencjami (po przekształceniu eksponencjalnym – iloraz szans, OR), której rozkład *posterior* (uzyskany w wyniku modelowania) podsumowano przez zaprezentowanie mediany jego wartości wraz z 95% przedziałem wiarygodności (CrI).

Podsumowanie zastosowanych modeli statystycznych w zależności od rodzaju punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.

Punkt końcowy	Zakładany rozkład	Funkcja wiążąca w modelu regresji	Wprowadzane dane
Odpowiedź na leczenie (ORR), ocena bezpieczeństwa	dwumianowy	logit	Liczba chorych uzyskujących oceniany punkt końcowy, liczba wszystkich chorych w grupie
PFS, OS	normalny	identycznościowa	Logarytm HR, błąd standardowy logarytmu HR

Wszystkie opisywane modele statystyczne opracowano na podstawie modeli referencyjnych opisanych w dokumencie wydanym przez NICE DSU (*Dias 2016*), dostępnym na stronach internetowych Uniwersytetu Bristolskiego. Obliczenia przeprowadzano w programie R (wersja 4.5.0, *R 2025*), wykorzystując pakiet *gemtc* w wersji 1.0-2 (*Valkenhoef 2023*). Parametry modelu, zgodnie z wnioskowaniem bayesowskim, traktowano jako zmienne losowe, których rozkłady *a posteriori* szacowane były metodą łańcuchów Markowa Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 26250 powtórzeń (z czego pierwsze 20000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne), prowadzonych równolegle w 4 różnych łańcuchach (ogółem, wykorzystano w obliczeniach próbki o liczebności 25000). Rozkłady *a priori* dla szacowanych parametrów wybrano tak, by wprowadzały jak najmniej informacji do modelu (ang. *non-informative priors*) – przyjęto domyślne wartości tych parametrów ustalane automatycznie przez pakiet *gemtc*. W celu umożliwienia powtórzenia prowadzonych obliczeń, inicjowano wykorzystywane generatory liczb pseudolosowych ustalonymi wartościami, według instrukcji w pakiecie *gemtc* (ogółem, przyjęto wartość 1985 jako liczbę inicjującą [ang. *seed*] podstawowy generator liczb pseudolosowych pakietu R).

W ramach analizy porównania pośredniego obliczano również ranking danego leku względem pozostałych leków uwzględnionych w porównaniu pośrednim – dla każdego leku podano więc prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem spośród ocenianych (ranga nr 1), drugim w kolejności (ranga nr 2) itd. Wyniki rankingu podsumowano w opisie każdego z analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo, wyznaczano również parametr SUCRA (z ang. *surface under the cumulative ranking*), czyli pole powierzchni pod krzywą skumulowanego rankingu. Parametr ten jest liczbową wypadkową wszystkich rang, wyskalowaną w ten sposób, że przyjmuje wartości od 0 do 100 (zero w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania najgorszej rangi przez dane leczenie, oraz 100 w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania rangi nr 1). Parametr ten wskazuje więc na przekonanie, że lek będzie najlepszym lub najgorszym w sieci, a im wyższa jego wartość, tym bardziej pewne, że lek będzie najlepszy. Parametr ten może być również interpretowany jako średnia proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana (*Rücker 2015, Urata 2021*).

Analizę porównania pośredniego prowadzono w ramach dwóch modeli statystycznych: przy założeniu efektów stałych (*fixed*) oraz przy założeniu efektów losowych (*random*), i wybierano preferowany model na podstawie wartości parametru DIC (ang. *deviance information criterion*), według zaleceń NICE DSU. Ogółem, model o mniejszej wartości parametru DIC lepiej dopasowuje analizowane dane. W niniejszej analizie preferowanym modelem był model efektów stałych i był wybierany w przypadku, gdy wartości parametru DIC były zbliżone pomiędzy ocenianymi modelami (np. zgodne do pierwszego miejsca po przecinku po zaokrągleniu), lub gdy parametr DIC był mniejszy w modelu *random*, ale bardzo szerokie przedziały wiarygodności, lub duże odstępstwa od wyniku znanych porównań wskazywały na zaburzenia spójności analizowanych danych. W pozostałych przypadkach, gdy wyraźnie niższa wartość parametru DIC wskazywała model *random*, był on wybierany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

W niektórych przypadkach (np. przy uwzględnieniu wielu badań bez obserwowanych zdarzeń w jednej z grup), metaanaliza sieciowa prowadzona przy wykorzystaniu metod bayesowskich prowadziła do bardzo skrajnych oszacowań (np. bardzo duże przedziały ufności), co uniemożliwiało prezentację takich wyników i wnioskowanie na ich podstawie. W takich przypadkach, przeliczano porównanie pośrednie dla ocenianych porównań przy użyciu prostszej metody Buchera, metaanalizując w razie potrzeby dane wejściowe.

5.1.3 Zakres analiz

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego, w pierwszej kolejności zakładano porównanie ocenianych interwencji w docelowej populacji chorych – pacjentek otrzymujących leczenie w ramach 1 linii choroby zaawansowanej, które uprzednio otrzymywały hormonoterapię. W ramach tak definiowanej populacji, wyróżniono 2 osobne grupy (ze względu na różną konstrukcję odnalezionych badań klinicznych i różne kryteria włączenia), w obrębie których prowadzono analizę:

- pacjentki hormonowrażliwe – chore z późnym nawrotem, w okresie >12 od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej;
- pacjentki hormonooporne – chore, z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w okresie roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej.

W analizowanych badaniach często populacje ITT stanowiły grupy szersze niż te poszukiwane – w szczególności, do pacjentek hormonowrażliwych często zaliczano również pacjentki nie otrzymujące wcześniejszego leczenia hormonalnego, które były diagnozowane w stadium zaawansowanym (pacjentki *de novo*) – postępowanie u nowo rozpoznanych chorych oraz u tych z późnym nawrotem jest zbliżone,

natomiast do pacjentek hormonoopornych zaliczano często również pacjentki z progresją na hormonoterapii 1 linii leczenia choroby zaawansowanej (w 2 linii leczenia choroby zaawansowanej).

W analizie w pierwszej kolejności starano się zestawić wyniki w populacjach jak najbardziej zbliżonych do poszukiwanych, ale jednocześnie jak najbardziej odpowiadających sobie pomiędzy uwzględnianymi badaniami. W przypadku braku możliwości takiego zestawienia, analizy prowadzono w szerszych populacjach, które były najbardziej zbliżone pomiędzy ocenianymi badaniami (postępowanie to zapewniało minimalizację heterogeniczności badań uwzględnianych w sieci porównania pośredniego). Szczegółowe informacje o populacji, dla której analizowano określone dane przedstawiono w rozdziale „Dostępność danych dla zgodnych populacji” poniżej (5.1.2.3), również w tabelach prezentujących dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podano informacje o populacji, której dotyczył uwzględniany wynik.

W ramach analizy PFS oraz OS, zestawiono wyniki analiz raportowanych w ocenianych badaniach, które zostały opisane jako końcowe (ang. *final analysis*) – w przypadku badania *PALOMA-3*, z uwagi na fakt, że analiza przedstawiona w publikacji *Turner 2015* mogła być w istocie analizą końcową PFS (choć w publikacji *Cristofanilli 2016* dotyczyła analiz końcowych), przeliczono dodatkowo wariant wrażliwości, w ramach którego wykorzystano dane z publikacji *Turner 2015*. W ramach analizy wrażliwości, testowano również wpływ uwzględnienia danych z najdłuższych okresów obserwacji dla OS (takie dane najczęściej dotyczyły już pacjentów ocenianych po zniesieniu zaślepienia w badaniu, często również pacjenci otrzymywali już kolejne linie leczenia, co utrudniało rzetelną analizę OS pomiędzy grupami). W przypadku analiz odpowiedzi na leczenie prezentowano również wyniki analiz końcowych (najczęściej, wyniki oceny odpowiedzi raportowano w ramach końcowej analizy przeżycia wolnego od progresji choroby).

W analizie bezpieczeństwa również rozpatrywano dane dostępne z analiz końcowych poszczególnych badań, przy czym w ocenie bezpieczeństwa wykorzystywano dane dla całych populacji analizowanych badań (najczęściej bezpieczeństwo nie było analizowane w podgrupach, a badania przedstawiały wyniki dla populacji osób, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę ocenianego leczenia).

5.1 Analiza heterogeniczności

5.1.1 Metodyka

W ramach porównania pośredniego uwzględniono ogółem 5 badań klinicznych, porównujących palbocyklib (*FLIPPER*, *PALOMA-3*), rybocyklib (*MONALEESA-3*) oraz abemacyklib (*MONARCH-2*, *MONARCH-*

PLUS), skojarzone z fulwestrantem, w porównaniu do fulwestrantu. Najważniejsze elementy metodyki tych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
FLIPPER	superiority	IIA / 5 (R2; B2; W1)	Najdłuższy FU: mediana 28,6 mies.	Tak	94 vs 95	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: ≥ 1 dawka leku	32 ośrodki w 2 krajach	GEICAM Spanish Breast Cancer Group (Astra-Zeneca, Pfizer)
PALOMA-3	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	Najdłuższy FU: mediana 73,3 mies.	Tak	347 vs 174	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: ≥ 1 dawka leku	144 (17 krajów)	Pfizer
MONALEESA-3	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	Najdłuższy FU: mediana 70,8 mies.	Tak	484 vs 242	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: ≥ 1 dawka leku	174 (30 krajów)	Novartis Pharmaceuticals
MONARCH-2	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	Najdłuższy FU: mediana 80,0 mies.	Tak	441 vs 223	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: ≥ 1 dawka leku	142 ośrodki w 19 krajach	Eli Lilly and Company
MONARCH-PLUS	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	Najdłuższy FU: mediana 26,0 mies.	Nie	104 vs 53	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: ≥ 1 dawka leku	45 ośrodków w 4 krajach	Eli Lilly and Company

Wszystkie badania uwzględniane w porównaniu pośrednim były próbami klinicznymi z randomizacją, obejmującymi stosunkowo duże populacje pacjentek (od 157 do 726) z zaawansowanym rakiem piersi, HR+, HER2-. W badaniach starano się ocenić wyższość ocenianej interwencji (skojarzenia danego cyklibu z fulwestrantem) nad leczeniem kontrolnym, którym w każdym z badań była terapia fulwestrantem (+ placebo). Ogółem, analizowane próby kliniczne były wieloośrodkowymi badaniami, z podwójnym zaślepieniem, i każda z nich uzyskała bardzo dobrą ocenę w skali Jadad (5/5 punktów). W każdym z badań zastosowano podejście ITT, analizując wszystkich pacjentów zgodnie z przeprowadzoną randomizacją; ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji osób, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę analizowanego leczenia. Badania były sponsorowane przez różne podmioty: próbę FLIPPER sponsorowano w ramach grupy utworzonej do przeprowadzenia tego badania (GEICAM), przy czym palbocyklib w tym

badaniu dostarczała firma Pfizer, natomiast fulwestrant – firma AstraZeneca (firma ta również sponzorowała grupę grantem finansowym). Z kolei, badanie *PALOMA-3* było sponsorowane bezpośrednio przez firmę Pfizer. Badanie *MONALEESA-3*, w którym oceniano rybocyklib, było sponsorowane przez firmę Novartis, podczas gdy badania *MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS*, w których oceniano abemacyklib, były sponsorowane przez firmę Eli Lilly.

Ogółem, w większości ocenianych badań przeprowadzono oszacowanie wymaganej liczby uwzględnianych osób w celu zapewnienia odpowiedniej mocy statystycznej badania. W przypadku próby *MONARCH-PLUS*, od początku zakładano ocenę dwóch kohort – w jednej planowano ocenę abemacyklibu skojarzonego z letrozolem (kohorta „A”), natomiast w drugiej – abemacyklibu skojarzonego z fulwestrantem (kohorta „B”); w niniejszej analizie komparator stanowił abemacyklib skojarzony z fulwestrantem, więc w analizach uwzględniono jedynie wyniki dla kohorty B. W szacowaniu populacji niezbędnej do uzyskania zakładanej mocy statystycznej badania *MONARCH-PLUS* uwzględniono jedynie założenia dla kohorty „A”, i kohorta „B” nie miała kontrolowanej mocy statystycznej, co może stanowić ograniczenie wykorzystania danych z tego badania.

Większość analizowanych badań stanowiły duże próby kliniczne 3 fazy. Wyjątek stanowiło badanie *FLIPPER*, które było stosunkowo małym badaniem 2 fazy. Z uwagi na fakt, że badanie nie miało celów rejestracyjnych, a także z uwagi na fakt, że spodziewano się długiego czasu do wystąpienia zdarzeń PFS w obu ramionach, jako pierwszorzędowy punkt końcowy wybrano 1-roczone PFS, a analizy wykonywano przy założeniu poziomu istotności $p = 0,2$. Odróżniało to badanie *FLIPPER* do pozostałych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, w których głównym punktem końcowym była standardowa ocena PFS, przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$.

Ogółem, maksymalny okres obserwacji raportowany w analizowanych badaniach był dość zróżnicowany i wynosił od 26 miesięcy w badaniu *MONARCH-PLUS*, do 80 miesięcy w badaniu *MONARCH-2* (mediana FU), ale dane dla analiz uznawanych za końcowe w poszczególnych badaniach dotyczyły podobnych okresów obserwacji.

Uwzględnione źródła danych, okres obserwacji z jakiego raportowano te dane w każdym ze źródeł, oraz dostępność wyników dla danego punktu końcowego (również w docelowych podgrupach) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Źródła danych prezentujące wyniki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies] DCO	Dane	Wykorzystane w porównaniu pośrednim
FLIPPER	Albanell 2022	28,6 (1,5; 44,8) 11.01.2020	▪ PFS • W populacji ITT (pacjentki diagnozowane <i>de novo</i> lub z późnym nawrotem po wcześniejszej hormonoterapii uzupełniającej) • W podgrupie chorych diagnozowanych <i>de novo</i> • W podgrupie chorych z późnym nawrotem po wcześniejszej hormonoterapii uzupełniającej ▪ OS: nie raportowano z uwagi na nie-dojrzałe dane ▪ ORR: w populacji ITT	Tak
	Tibau 2023		▪ ocena jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) na podstawie punktów ocenianych przez pacjentów (PROs): kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-BR23	Nie
	Tibau 2021 (abstrakt)		▪ dodatkowe wyniki QoL	Nie
	Todo 2024 (abstrakt)		▪ analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie mutacji w genach PIK3CA i TP53 – wyniki PFS i OS	Nie
PALOMA-3	Turner 2015	5,6 (bd.) 05.12.2014	▪ opis metodyki badania ▪ wyniki analizy interim dla PFS[^]	Nie
	Cristofanilli 2016		▪ wyniki opisane jako końcowe (<i>final</i>) dla badania PALOMA-3 ▪ PFS: • Populacja ITT (wczesny nawrót w trakcie lub po hormonoterapii uzupełniającej lub progresja po 1 linii ET w ABC) • Podgrupa z wczesnym nawrotem w trakcie lub po hormonoterapii uzupełniającej	Tak
	Harbeck 2016		▪ Ocena bezpieczeństwa w populacji otrzymującej przynajmniej 1 dawkę ocenianego leczenia ▪ Wyniki oceny jakości życia w populacji ITT z wyjściowym wynikiem oceny jakości życia, i ≥ 1 poza wyjściowym ▪ Zamian wyników ogólnych i podskal kwestionariuszy QLQ-C30 oraz QLQ-BR23 ▪ Czas do pogorszenia jakości życia (ogółem oraz w kontekście odczuwalnego bólu)	Tak

Badanie	Źródło	Okres obserwacji, me- diana (zakres) [mies] DCO	Dane	Wykorzystane w porównaniu pośrednim
MONALEESA-3	Verma 2016		▪ Ocena bezpieczeństwa w populacji otrzymującej przynajmniej 1 dawkę ocenianego leczenia	Tak
	Turner 2018	44,8 (bd.) 13.04.2018	▪ Ocena końcowa (<i>final</i>) OS: • Populacja ITT (wczesny nawrót w trakcie lub po hormonoterapii uzupełniającej lub progresja po 1 linii ET w ABC) • Podgrupa z wczesnym nawrotem w trakcie lub po hormonoterapii uzupełniającej	Tak
	Cristofanilli 2022	73,3 (95% CI: 73,0; 74,0) 17.08.2020	▪ Uaktualniona ocena OS: • Populacja ITT (wczesny nawrót w trakcie lub po hormonoterapii uzupełniającej lub progresja po 1 linii ET w ABC) • Podgrupa z wczesnym nawrotem w trakcie lub po hormonoterapii uzupełniającej	Tak
	Slamon 2018	20,4 (bd.) 03.11.2017	▪ PFS: • Podgrupa pacjentek diagnozowanych <i>de novo</i> lub z późnym nawrotem po wcześniejszej hormonoterapii uzupełniającej • Podgrupa z wczesnym nawrotem w trakcie lub po hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub progresją po 1 linii ET w ABC • Populacja ITT: stanowiły ją obie wymienione wyżej podgrupy ▪ ORR: wyniki jedynie w populacji ITT ▪ Ocena bezpieczeństwa w populacji otrzymującej przynajmniej 1 dawkę ocenianego leczenia	Tak
	Slamon 2020	39,4 (35,8; bd.) 03.06.2019	▪ Końcowa (<i>final</i>) analiza OS: • Podgrupa pacjentek diagnozowanych <i>de novo</i> lub z późnym nawrotem po wcześniejszej hormonoterapii • Podgrupa z wczesnym nawrotem w trakcie lub po hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub progresją po 1 linii ET w ABC • Populacja ITT: stanowiły ją obie wymienione wyżej podgrupy	Tak

Badanie	Źródło	Okres obserwacji, me- diana (zakres) [mies] DCO	Dane	Wykorzystane w porównaniu pośrednim
MONARCH-2	Neven 2023	70,8 (67,3; bd.) 12.01.2022	▪ Uaktualniona ocena OS: • Podgrupa pacjentek diagnozo- wanych <i>de novo</i> lub z późnym nawrotem po wcześniejszej hormonoterapii • Podgrupa z wczesnym nawro- tem w trakcie lub po hormo- noterapii neoadjuwantow- wej/adjuwantowej lub progres- ją po 1 linii ET w ABC	Tak
	Jerusalem 2018 (abstrakt)	20,4 (bd.) 03.11.2017	▪ PFS: podgrupa z wczesnym nawrotem w trakcie lub po hormonoterapii neo- adjuwantowej/adjuwantowej	Tak
	De Laurentiis 2022 (abstrakt)	bd. (bd.) 30.10.2020	▪ PFS: • podgrupa pacjentek z późnym nawrotem po wcześniejszej hormonoterapii • Podgrupa pacjentek diagnozo- wanych <i>de novo</i>	Tak
	Sledge 2017	19,5 (bd.) 14.02.2017	▪ PFS: w populacji ITT badania (wczesny nawrót w trakcie lub po hormonotera- pii uzupełniającej lub progresja po 1 li- nii ET w ABC) ▪ ORR: w populacji ITT badania (wcze- sny nawrót w trakcie lub po hormono- terapii uzupełniającej lub progresja po 1 linii ET w ABC) ▪ Ocena bezpieczeństwa – populacja otrzymująca przynajmniej 1 dawkę oceniańca leczenia	Tak
	Kaufman 2020	bd.	▪ Wyniki oceny jakości życia w populacji ITT ▪ Zamian wyników ogólnych i podskal kwestionariuszy QLQ-C30 oraz QLQ- BR23 ▪ Czas do pogorszenia jakości życia (ogó- łem oraz w kontekście odczuwalnego bólów)	Tak
	Sledge 2020	47,7 (bd.) 20.06.2019	▪ Druga analiza interim OS: w populacji ITT badania (wczesny nawrót w trakcie lub po hormonoterapii uzupełniającej lub progresja po 1 linii ET w ABC)	Tak
MONARCH-2	Neven 2021	47,7 (bd.) 20.06.2019	▪ Wyniki oceny w podgrupie pacjentek otrzymujących leczenie w ramach 1 li- nii choroby zaawansowanej (wczesny nawrót w trakcie lub po hormonotera- pii uzupełniającej): PFS, OS, analiza bezpieczeństwa	Tak
	Llombart-Cussac 2023 (abstrakt)	80 (bd.)	▪ Końcowa (<i>final</i>) analiza OS: w popu- lacji ITT badania (wczesny nawrót w	Tak

Badanie	Źródło	Okres obserwacji, me- diana (zakres) [mies] DCO	Dane	Wykorzystane w porównaniu pośrednim
MONARCH-PLUS		18.03.2022	trakcie lub po hormonoterapii uzupełniającej lub progresja po 1 linii ET w ABC)	
	EPAR 2018	bd.	Wyniki dla kohorty pacjentek początkowo uwzględnianych w badaniu MONARCH-2 – chorych nie otrzymujących wcześniej leczenia hormonalnego: PFS, OS, ORR (<i>de novo</i>)	Tak
	Zhang 2020	12,2 (bd.) vs 11,1 (bd.) 29.03.2019	- opis metodyki badania - wyniki analizy interim dla PFS	Nie
	Hu 2025	26,0 (bd.) vs 25,1 (bd.) 12.07.2021	PFS, OS, jakość życia: w populacji kohorty „B” badania (wczesny nawrót w trakcie lub po hormonoterapii uzupełniającej lub progresja po 1 linii ET w ABC)	Tak

[^] w publikacji *Turner 2015* przedstawiono wyniki planowanej analizy interim, na podstawie której uznano za spełnione wymagane warunki do przeprowadzenia analizy końcowej, jednak to analiza przedstawiona w publikacji *Cristofanilli 2016* została przedstawiona jako analiza końcowa – różnice w ocenie PFS pomiędzy obiema analizami nie były znaczne i w ramach analizy wrażliwości, przetestowano wpływ uwzględnienia danych z publikacji *Turner 2015* na wyniki porównania pośredniego.

Ogółem, nie wszystkie źródła danych prezentowały wyniki, które następnie były uwzględniane w porównaniu pośrednim – niektóre źródła zostały włączone do analizy z uwagi na ogólne przedstawienie metodyki analizowanych badań, lub opis punktów końcowych, które zamierzano uwzględnić w porównaniu pośrednim, ale ostatecznie w nim się nie znalazły (np. z uwagi na brak tego typu danych po stronie komparatora).

W analizowanych badaniach podano informacje odnośnie przepływu chorych w ramach badania – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przepływ chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Porównanie	Interwencja	Kontrola
Etap skryningu – uwzględnione pacjentki, N			
FLIPPER	PALBO+FULV vs FULV	217	
PALOMA-3	PALBO+FULV vs FULV	711	
MONALEESA-3	RYBO+FULV vs FULV	971	
MONARCH-2	ABEMA+FULV vs FULV	855	
MONARCH-PLUS	ABEMA+FULV vs FULV	565	
Randomizacja (populacja ITT), n			
FLIPPER	PALBO+FULV vs FULV	94	95
PALOMA-3	PALBO+FULV vs FULV	347	174
MONALEESA-3	RYBO+FULV vs FULV	484	242

Badanie	Porównanie	Interwencja	Kontrola
<i>MONARCH-2</i>	ABEMA+FULV vs FULV	446	223
<i>MONARCH-PLUS</i>	ABEMA+FULV vs FULV	104	53
Populacja oceny bezpieczeństwa (przynajmniej 1 dawka ocenianego leczenia), n (%)			
<i>FLIPPER</i>	PALBO+FULV vs FULV	94 (100%)	95 (100%)
<i>PALOMA-3</i>	PALBO+FULV vs FULV	345 (99,4%)	172 (98,9%)
<i>MONALEESA-3</i>	RYBO+FULV vs FULV	483 (99,8%)	241 (99,6%)
<i>MONARCH-2</i>	ABEMA+FULV vs FULV	441 (98,9%)	223 (100%)
<i>MONARCH-PLUS</i>	ABEMA+FULV vs FULV	104 (100%)	53 (100%)
Zakończenie leczenia ogółem, n (%)			
<i>FLIPPER</i>	PALBO+FULV vs FULV	50 (53,2%)	64 (67,4%)
<i>PALOMA-3</i>	PALBO+FULV vs FULV	154 (44,4%)	121 (69,5%)
<i>MONALEESA-3</i>	RYBO+FULV vs FULV	279 (57,6%)	165 (68,2%)
<i>MONARCH-2</i>	ABEMA+FULV vs FULV	271 (60,8%)	178 (79,8%)
<i>MONARCH-PLUS</i>	ABEMA+FULV vs FULV	50 (48,1%)	40 (75,5%)
Utrata z obserwacji, n (%)			
<i>FLIPPER</i>	PALBO+FULV vs FULV	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<i>PALOMA-3</i>	PALBO+FULV vs FULV	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<i>MONALEESA-3</i>	RYBO+FULV vs FULV	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<i>MONARCH-2</i>	ABEMA+FULV vs FULV	6 (1,3%)	4 (1,8%)
<i>MONARCH-PLUS</i>	ABEMA+FULV vs FULV	0 (0,0%)	0 (0,0%)

W badaniu *FLIPPER* randomizacji poddano 94 pacjentek do grupy PALBO+FULV, oraz 95 do grupy FULV, co czyniło go jednym z najmniejszych badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego – najmniejszym badaniem była próba *MONARCH-PLUS* (104 vs 53 pacjentki, ABEMA+FULV vs FULV), z uwagi na fakt, że w tym badaniu jedynie jedna z uwzględnianych kohort oceniała abemacyklib z fulwestrantem i tym samym spełniała kryteria włączenia do niniejszej analizy. W badaniu *PALOMA-3*, w którym również oceniano palbocyklib skojarzony z fulwestrantem, randomizacji poddano znacznie więcej pacjentek, 347 vs 174. Podobnie, badania *MONALEESA-3* oraz *MONARCH-2* oceniały stosunkowo duże populacje, odpowiednio 484 vs 242 (RYBO+FULV vs FULV) oraz 446 vs 223 (ABEMA+FULV vs FULV).

Ogółem, znaczna większość pacjentów poddanych randomizacji w ramach analizowanych badań (ponad 98%) otrzymała przynajmniej jedną dawkę ocenianego leczenia i stanowiła populację oceny bezpieczeństwa. W momencie końcowych analiz danego badania, od 44% do 80% pacjentów zakończyło już leczenie w ramach danej próby, głównie z powodu progresji choroby. Utrata chorych z obserwacji była bardzo

rzadka – raportowano ją jedynie w badaniu *MONARCH-2* i w tej próbie z obserwacji utracono jedynie 1,3% chorych z grupy ABEMA+FULV, oraz 1,8% z grupy FULV.

W ramach analizy jakości badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, oceniano również ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla danego punktu końcowego uwzględnionego w porównaniu pośrednim, w badaniach które taki punkt końcowy raportowały. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniano przy użyciu narzędzia RoB2, a wyniki oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, według narzędzia RoB2.

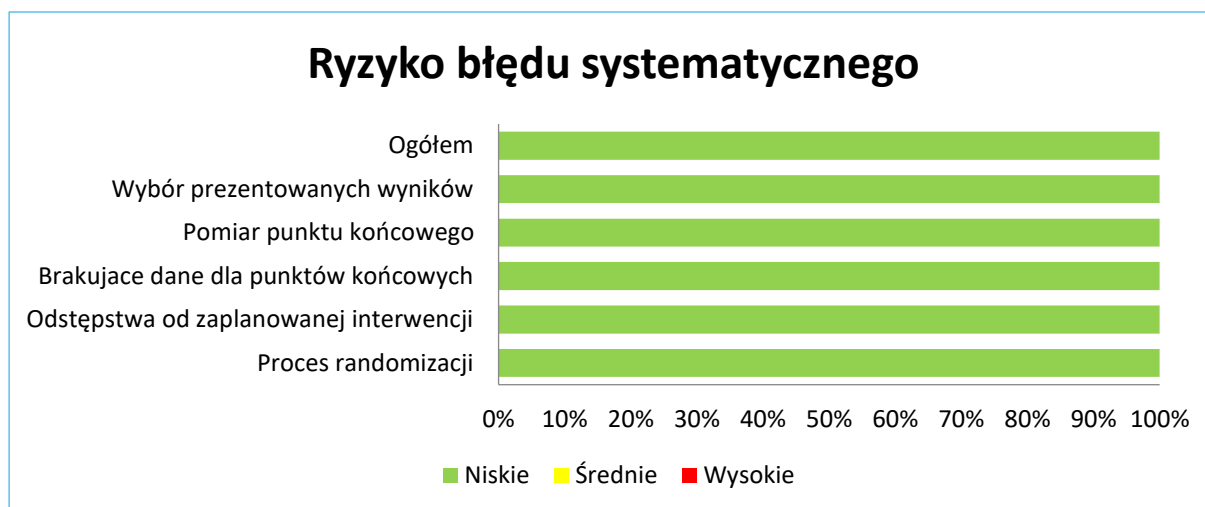
Badanie	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Przeżycie wolne od progresji (PFS)						
<i>FLIPPER</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>PALOMA-3</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>MONALEESA-3</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>MONARCH-2</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>MONARCH-PLUS</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie całkowite (OS)						
<i>PALOMA-3</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>MONALEESA-3</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>MONARCH-2</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>MONARCH-PLUS</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)						
<i>FLIPPER</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>PALOMA-3</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>MONARCH-2</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>MONARCH-PLUS</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia						
<i>PALOMA-3</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>MONARCH-2</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>MONARCH-PLUS</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo						
<i>FLIPPER</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>PALOMA-3</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>MONALEESA-3</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>MONARCH-2</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Badanie	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
MONARCH-PLUS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ogółem, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w poszczególnych domenach narzędzia RoB2 dla badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim określonych punktów końcowych uznano za niskie. Wszystkie włączone badania były próbami klinicznymi bardzo dobrej jakości, z poprawnie przeprowadzonym procesem randomizacji oraz podwójnym zaślepieniem i w ramach tych badań >98% pacjentów otrzymało zaplanowane w wyniku randomizacji leczenie, więc ryzyko wynikające z błędów procesów randomizacji, lub odstępstw od zaplanowanej interwencji, oceniano jako niskie. Również ryzyko wynikające z braku danych dla analizowanych punktów końcowych uznano za niskie, jako że wyniki ocenianych punktów końcowych przedstawiono głównie w ramach populacji ITT, z uwzględnieniem pacjentów którzy nie rozpoczęli leczenia, natomiast analizy w innych populacjach niż ITT były dobrze uzasadnione (np. analizy jakości życia w populacji pacjentów, którzy mieli wynik oceny kwestionariusza, analizy odpowiedzi wśród pacjentów z chorobą mierzalną itd.). Ryzyko błędu systematycznego wynikające z pomiaru danego punktu końcowego również uznano za niskie – w analizowanych badaniach odpowiedź bądź progresję stwierdzano w oparciu o takie same kryteria – RECIST w wersji 1.1, z kolei przeżycie całkowite było obiektywnym punktem końcowym. Jakość życia w przypadku badań, które ostatecznie uwzględniono w ocenie również była oceniana według tego samego narzędzia (EORTC QLQ-C30), natomiast w przypadku oceny bezpieczeństwa również wyniki raportowano według standardowych kategorii takiej oceny. Nie stwierdzono również, by w analizowanych badaniach prezentowano wyniki w sposób wybiórczy, więc ryzyko związane z takim sposobem raportowania danych również uznano za niskie.

Wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.



5.1.2 Populacja

5.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Wszystkie badania uwzględniane w analizie sieciowej uwzględniały kobiety (w próbie *MONALEESA-3* dopuszczano również udział mężczyzn, ale ostatecznie żaden pacjent płci męskiej nie został włączony do badania) z zaawansowanym rakiem piersi (ABC, ang. *advanced breast cancer* – rak miejscowo zaawansowany lub przerzutowy), z nadekspresją receptorów hormonalnych (HR+), oraz statusem HER2- (brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu). W większości analizowanych badań uwzględniono kobiety po menopauzie – jedynie w próbie *PALOMA-3* i *MONARCH-2* dopuszczono również udział kobiet w wieku przed lub okołomenopauzalnym (pacjentki takie uczestnicząc w badaniu otrzymywały dodatkowo goserelinę, w celu hamowania czynności endokrynnej jajników).

W niniejszej analizie poszukiwano danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji w populacji pacjentek po wcześniejszej hormonoterapii, otrzymujących oceniane schematy w ramach 1 linii choroby zaawansowanej – i wszystkie odnalezione badania obejmowały takie populacje, choć zastosowane kryteria włączenia najczęściej pozwalały na uwzględnienie w badaniach szerszej populacji.

W badaniu *FLIPPER* uwzględniono pacjentki diagnozowane *de novo* w stadium choroby zaawansowanej lub pacjentki po wcześniejszej hormonoterapii uzupełniającej, u których nawrót wystąpił w późniejszym okresie (tzw. późny nawrót) – po przynajmniej 12 miesiącach od zakończenia leczenia (pacjentki hormonowrażliwe).

Z kolei, w badaniu *PALOMA-3* uwzględniono pacjentki z nawrotem w trakcie lub w ciągu pierwszego roku od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej (wczesny nawrót) lub z progresją w trakcie terapii hormonalnej stosowanej w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej (pacjentki hormonooporne). W ramach badania dopuszczono zastosowanie co najwyżej 1 linii chemioterapii stosowanej w ramach leczenia choroby zaawansowanej, co odróżniało to podanie od pozostałych prób, gdzie nie zezwalano na takie leczenie; potencjalnie kryterium to mogło umożliwić udział w badaniu bardziej obciążonych chorobą pacjentek niż w pozostałych badaniach.

W badaniu *MONALEESA-3* kryteria włączenia umożliwiły ocenę bardzo szerokiej populacji, zarówno pacjentek hormonowrażliwych, jak i hormonoopornych. W kryteriach włączenia wyróżniono osoby nieleczone w ramach 1 linii choroby zaawansowanej i w obrębie tej grupy kwalifikowano pacjentów diagnozowanych *de novo*, lub chorych z późnym nawrotem (po roku lub później od zakończenia terapii neo/adjuwantowej). Wyróżniono również grupę chorych otrzymujących najwyżej 1 linię leczenia w ramach choroby zaawansowanej: w ramach tej grupy, włączono chore z nawrotem w trakcie lub w ciągu roku od zakończenia terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, oraz chore z progresją na hormonoterapii stosowanej w ramach 1 linii leczenia choroby zaawansowanej (ta grupa obejmowała również pacjentki diagnozowane *de novo* lub z późnym nawrotem po terapii adjuwantowej, które następnie otrzymywały hormonoterapię w ramach leczenia 1 linii choroby zaawansowanej).

W badaniach *MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS* (w kohorcie „B”, w ramach której pacjentki otrzymywały abemacyklib skojarzony z fulwestrantem) uwzględniono pacjentki z nawrotem po wcześniejszym leczeniu hormonalnym – ogółem, populacja tych badań była zgodna z populacją badania *PALOMA-3*, i uwzględniano w nich pacjentki z wczesnym nawrotem w trakcie lub w ciągu roku od zakończenia hormonoterapii neo/adjuwantowej, lub pacjentki z progresją w trakcie terapii hormonalnej stosowanej w ramach 1 linii leczenia choroby zaawansowanej. Dodatkowo, w badaniu *MONARCH-2* początkowo rekrutowano pacjentki, które nie otrzymywały wcześniej leczenia hormonalnego, jednak w wyniku zmiany protokołu zaprzestano rekrutacji takich chorych, i badanie skupiło się na pacjentach hormonoopornych. Niemniej jednak, w dokumencie *EPAR 2018* przedstawiono wyniki dla tej początkowej kohorty (44 osoby), którą stanowiły pacjentki nie otrzymujące wcześniej leczenia hormonalnego, i dane te wykorzystano w niektórych wariantach prowadzonego porównania pośredniego. Ponadto, w badaniu *MONARCH-2*, podobnie jak w próbie *PALOMA-3* uwzględniono pacjentki ze statusem przed i okołomenopauzalnym (u takich pacjentek stosowano dodatkowo agonistę hormonu uwalniającego gonadotropiny, w celu supresji czynności endokrynnej jajników), oraz po menopauzalnym, podczas gdy w próbie *MONARCH-PLUS* uwzględniono jedynie pacjentki po menopauzie.

Ogółem, pomimo różnic w ogólnej populacji badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim, autorzy często raportowali wyniki w podgrupach, w tym takich, które były bardzo zbliżone do tych poszukiwanych w ramach niniejszej analizy. W związku z możliwością wykorzystania wyników w podgrupach w różnym zakresie dla różnych punktów końcowych, w rozdziale poświęconym ocenianym w porównaniu pośrednim punktom końcowym zestawiono informacje na temat dostępności danych w określonych podgrupach, i wyróżniono, które konkretnie wyniki zostały ostatecznie wykorzystane w poszczególnych wariantach oceny porównania pośredniego.

Podsumowanie najważniejszych kryteriów włączenia pacjentów do badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej przedstawiono w tabeli poniżej (szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do poszczególnych badań przedstawiono w tabelach z podsumowaniem danego badania, zamieszczonych w załączniku do niniejszej analizy).

Tabela 14. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim.

	FLIPPER	PALOMA-3	MONALEESA-3	MONARCH-2	MONARCH-PLUS
Charakterystyka nowotworu	▪ LABC lub MBC ▪ HER2- ▪ HR+	▪ LABC lub MBC ▪ HER2- ▪ HR+ ▪ choroba mierzalna wg RECIST lub obecność zmian w kościach (lityczne lub blastyczne)	▪ LABC lub MBC ▪ HER2- ▪ HR+ ▪ Pacjentki z przerzutami wyłącz- nie do kości muszą mieć ≥ 1 zmianę lityczną lub mieszaną, możliwą do oceny (<i>assessable</i>) w badaniu tomografii kompute- rowej (CT) lub rezonansu ma- gnetycznego (MRI).	▪ LABC lub MBC ▪ HER2- ▪ HR+	▪ LABC lub MBC ▪ HER2- ▪ HR+
Wcześniejsze le- czenie	▪ nowo zdiagnozowany (<i>de novo</i>) zaawansowany rak piersi ▪ nawrót po wcześniejszej hormonoterapii (ET): • Nawrót choroby >12 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego • do badania kwalifi- kowały się również pacjentki, które dobrowolnie prze- rwały terapię adju- wantową ET po 3 latach (zaplano- wana na 5 lat), pod warunkiem, że pozostawały wolne od choroby przez >3 lata po	▪ kobiety po menopauzie: PD po HTH Als: • w trakcie lub ≤ 1 mies. po terapii w ABC • ≤ 12 mies. od zakończe- nia lub przerwania tera-pii adj ▪ kobiety przed lub w trakcie me- nopauzy: PD po HTH: • w trakcie lub ≤ 1 mies. po HTH w ABC • ≤ 12 mies. od zakończe- nia lub przerwania TAM adj ▪ dozwolono 1 linię CTH w ABC ▪ nie wymagano, by kwalifikująca terapia HTH była ostatnim stos. schematem leczenia przed ran- domizacją, ale wymagano by PD wyst. w trakcie ostatniego lecze- nia stos. przed randomizacją	▪ 1) nowo zdiagnozowany (<i>de novo</i>) zaawansowany rak piersi, ▪ nawrót >12 miesięcy od zakoń- czenia neo-/adjuwantowej tera-pii hormonalnej bez leczenia za- awansowanej lub przerzutowej choroby (kryteria 1 i 2 okre- ślane dalej jako „nieleczeni” w zaawansowanym stadium cho- roby), ▪ 2) nawrót w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia neo-/adjuwantowej terapii hor- monalnej bez leczenia zaawan- sowanej lub przerzutowej cho- roby (wczesny nawrót), ▪ 3) nawrót >12 miesięcy od za- kończenia neo-/adjuwantowej terapii z późniejszą progresją choroby po jednej linii terapii hormonalnej w zaawansowanej lub przerzutowej chorobie oraz	▪ Nawrót choroby: • w trakcie neo/adjuwan- towej ET • ≤ 12 mies. po adjuwan- towej ET • Progresja w trakcie le- czenia ET w 1 linii ABC. ▪ Przed modyfikacją protokołu uwzględniano również pacjentki bez wcześniejszego leczenia hormonalnego, których osta- tecznie nie uwzględniono w głównej analizie badania (wyniki dla tej populacji podano osobno w <i>EPAR 2018</i>) ▪ nie dozwolono CTH w ABC	▪ Kohorta B (ABEMA+FULV vs PBO+FULV): progresja wcze- śniejszej ET • progresja choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończe- nia terapii adjuwantowej, lub • progresja podczas tera-pii hormonalnej w 1 linii leczenia ABC (dotyczy pacjentek diagnozowa- nych <i>de novo</i> i pacjen- tek bez progresji w trak- cie lub w ciągu 12 mie- sięcy od zakończenia te- rapii adjuwantowej) ▪ nie dozwolono CTH w ABC

	FLIPPER	PALOMA-3	MONALEESA-3	MONARCH-2	MONARCH-PLUS
	zaprzestaniu leczenia ET.		▪ 4) zaawansowany lub przerzutowy rak piersi w chwili rozpoznania, który uległ progresji po jednej linii terapii hormonalnej w zaawansowanej chorobie bez wcześniejszego neo-/adjuwantowego leczenia choroby wczesnej (kryteria 3 do 5 określone dalej jako „otrzymanie ≤1 linii terapii hormonalnej w zaawansowanej chorobie”). ▪ Kryteria 1 i 2 obejmują pacjentów otrzymujących leczenie w ramach pierwszej linii; kryteria 3–5 obejmują pacjentów otrzymujących leczenie w ramach drugiej linii lub z wczesnym nawrotem choroby.		
Status menopauzalny/płeć	▪ kobiety po menopauzie	▪ kobiety przed i po menopauzie	▪ kobiety po menopauzie i mężczyźni	▪ kobiety przed i po menopauzie	▪ kobiety po menopauzie

5.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane charakterystyki wyjściowe chorych uczestniczących w badaniach włączonych do analizy porównania pośredniego. W analizowanych badaniach charakterystyki wyjściowe prezentowano najczęściej dla całej analizowanej populacji (ITT), więc zestawienie dotyczy takiej właśnie populacji (szczegółowe charakterystyki pacjentów w podgrupach, które wykorzystano w porównaniu pośrednim, nie były prezentowane w opisywanych badaniach).

Tabela 15. Podsumowanie wybranych charakterystyk wyjściowych osób włączonych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Interwencja	Kontrola (FULV+PBO)
Liczba ocenianych osób		
FLIPPER (PALBO+FULV)	94	95
PALOMA-3 (PALBO+FULV)	347	174
MONALEESA-3 (RYBO+FULV)	484	242
MONARCH-2 (ABEMA+FULV)	446	223
MONARCH-PLUS (ABEMA+FULV)	104	53
Mediana wieku (zakres) [lata]		
FLIPPER (PALBO+FULV)	64,0 (38,0; 81,0)	64,0 (42,0; 82,0)
PALOMA-3 (PALBO+FULV)	57,0 (30,0; 88,0)	56,0 (29,0; 80,0)
MONALEESA-3 (RYBO+FULV)	63,0 (31,0; 89,0)	63,0 (34,0; 86,0)
MONARCH-2 (ABEMA+FULV)	59,0 (32,0; 91,0)	62,0 (32,0; 87,0)
MONARCH-PLUS (ABEMA+FULV)	60,0 (36,0; 80,0)	60,0 (30,0; 80,0)
Stan sprawności ECOG: 0, n (%)		
FLIPPER (PALBO+FULV)	49 (52,1%)	53 (55,8%)
PALOMA-3 (PALBO+FULV)	206 (59,0%)	116 (67,0%)
MONALEESA-3 (RYBO+FULV)	310 (64,0%)	158 (65,3%)
MONARCH-2 (ABEMA+FULV)	264 (59,2%)	136 (61,0%)
MONARCH-PLUS (ABEMA+FULV)	56/157 (35,7%)	
Stan sprawności ECOG: 1, n (%)		
FLIPPER (PALBO+FULV)	41 (43,6%)	40 (42,1%)
PALOMA-3 (PALBO+FULV)	141 (41,0%)	58 (33,0%)
MONALEESA-3 (RYBO+FULV)	173 (35,7%)	83 (34,3%)
MONARCH-2 (ABEMA+FULV)	176 (39,5%)	87 (39,0%)
MONARCH-PLUS (ABEMA+FULV)	101/157 (64,3%)	

Badanie	Interwencja	Kontrola (FULV+PBO)
Stan sprawności ECOG: 2, n (%)		
FLIPPER (PALBO+FULV)	4 (4,3%)	2 (2,1%)
PALOMA-3 (PALBO+FULV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
MONALEESA-3 (RYBO+FULV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
MONARCH-2 (ABEMA+FULV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
MONARCH-PLUS (ABEMA+FULV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Udział pacjentek diagnozowanych <i>de novo</i> z chorobą zaawansowaną, n (%)		
FLIPPER (PALBO+FULV)	44 (46,8%)	42 (44,2%)
PALOMA-3 (PALBO+FULV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
MONALEESA-3 (RYBO+FULV)	97 (20,0%)	42 (17,4%)
MONARCH-2 (ABEMA+FULV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
MONARCH-PLUS (ABEMA+FULV)	bd.	
Wcześniejsza chemioterapia: neoadjuwant/adjuwant, n (%)		
FLIPPER (PALBO+FULV)	41 (43,6%)	44 (46,3%)
PALOMA-3 (PALBO+FULV)	139 (40,0%)	74 (43,0%)
MONALEESA-3 (RYBO+FULV)	274 (56,6%)	131 (54,1%)
MONARCH-2 (ABEMA+FULV)	267 (59,9%)	134 (60,1%)
MONARCH-PLUS (ABEMA+FULV)	84 (80,8%)	45 (84,9%)
Wcześniejsza chemioterapia: choroba zaawansowana, n (%)		
FLIPPER (PALBO+FULV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
PALOMA-3 (PALBO+FULV)	113 (33,0%)	64 (37,0%)
MONALEESA-3 (RYBO+FULV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
MONARCH-2 (ABEMA+FULV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
MONARCH-PLUS (ABEMA+FULV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Status przed lub okołomenopauzalny, n (%)		
FLIPPER (PALBO+FULV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
PALOMA-3 (PALBO+FULV)	72 (21,0%)	36 (21,0%)
MONALEESA-3 (RYBO+FULV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
MONARCH-2 (ABEMA+FULV)	72 (16,1%)	42 (18,8%)
MONARCH-PLUS (ABEMA+FULV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Oceniane badania były stosunkowo dużymi próbami klinicznymi – oceniano w nich od kilkudziesięciu do kilkuset osób w każdym z ocenianych ramion. Najmniejszymi badaniami były próby *FLIPPER* (94 vs 95 chorych, PALBO+FULV vs FULV) oraz *MONARCH-PLUS* (104 vs 53 chorych, ABEMA-FULV vs FULV), z kolei największym badaniem była próba *MONALEESA-3*, w której uwzględniono 484 pacjentki w grupie RYBO+FULV oraz 242 pacjentki w grupie fulwestrantu. Liczebność podgrup, dla których prezentowano

wyniki wykorzystywane w porównaniu pośrednim przedstawiono w tabelach z danymi wyjściowymi, wykorzystywanymi w ocenie danego punktu końcowego.

Poszczególne badania uwzględnione w porównaniu pośrednim oceniały pacjentki w zbliżonym wieku – mediany wynosiły od 57 do 64 lat w grupach interwencji, oraz od 56 do 64 w grupach kontrolnych (fulwestrant). Zaznaczyć należy, że badanie *FLIPPER* uwzględniało najstarsze pacjentki (mediana wieku 64 lata w obu grupach), natomiast badanie *PALOMA-3* – najmłodsze (mediany 57 lat w grupie palbocyklibu oraz 56 w grupie kontrolnej). Ogółem, zakres wiekowy uwzględnianych pacjentek był dość szeroki, obejmując osoby w wieku od 29 do 91 lat.

Większość analizowanych badań uwzględniała osoby z dobrym stanem sprawności, wynoszącym 0 lub 1 w skali ECOG – jedynie w badaniu *FLIPPER* dopuszczano pacjentki w stopniu sprawności 2, ale liczba osób z takim stanem sprawności była niewielka, wynosząc 4 (4,3%) w grupie PALBO+FULV oraz 2 (2,1%) w grupie kontrolnej (fulwestrant). Ogółem, w badaniach przeważała liczba osób z bardzo dobrym stopniem sprawności (0 w ocenie ECOG), od 52% w grupie interwencji badania *FLIPPER*, do 67% w grupie fulwestrantu badania *PALOMA-3* – wyjątek stanowiło badanie *MONARCH-PLUS*, gdzie większość pacjentek (64,3%) miała gorszy stopień sprawności (ECOG 1). Stanowiło to istotną różnicę względem pozostałych badań, a w szczególności względem badania *MONARCH-2*, które również oceniało abemacyklib (wyniki obu tych badań były uśredniane w sieci porównania pośredniego), gdzie pacjentek ze stopniem sprawności 1 wg ECOG było około 39%. Różnice te mogły być źródłem heterogeniczności, jednak w przeprowadzonych analizach nie obserwowano dużej heterogeniczności analizowanych badań, więc ewentualny wpływ tych różnic na oceniane punkty końcowe mógł być niewielki.

W badaniach, które uwzględniały pacjentki wrażliwe (odpowiadające) na terapię hormonalną (*FLIPPER*, *MONALEESA-3*) uwzględniano również pacjentki diagnozowane *de novo* w stadium choroby zaawansowanej – takie pacjentki nie otrzymywały wcześniej terapii hormonalnej i nie stanowiły populacji docelowej ocenianej w niniejszym raporcie. Ogółem, w badaniu *FLIPPER* uwzględniono 41 (43,6%) pacjentek diagnozowanych *de novo* w grupie PALBO+FULV, oraz 42 (44,2%) w grupie FULV, natomiast w badaniu *MONALEESA-3* takich pacjentek było 97 (20,0%) w grupie RYBO+FULV oraz 42 (17,4%) w grupie FULV. W przypadku badania *FLIPPER*, wyniki dla oceny PFS zostały podane w podziale na podgrupy chorych diagnozowanych *de novo* oraz z nawrotem, więc można było uzyskać oddzielnie wyniki dla populacji docelowej; z kolei, w próbie *MONALEESA-3* populacja pacjentek hormonowrażliwych sama w sobie stanowiła podgrupę badania i nie wyróżniano w jej obrębie kolejnych podgrup, więc obejmowała zarówno pacjentki nowo diagnozowane, jak i te z późnym nawrotem, co mogło stanowić ograniczenie (dodatkowo, nieznany jest udział pacjentek nowo diagnozowanych w podgrupie chorych hormonowrażliwych).

W badaniu *MONARCH-PLUS* zaznaczono, że kobiety diagnozowane *de novo* mogły się znaleźć w obu analizowanych kohortach, ale ostatecznie nie podano informacji, ile takich kobiet znalazło się w uwzględnianej w niniejszej analizie kohorcie „B” – ponieważ ta kohorta uwzględniała pacjentki hormonalnooporne, jest bardzo mało prawdopodobne, by znalazło się w niej dużo takich pacjentek.

W analizowanych badaniach raportowano również odsetek pacjentek otrzymujących wcześniej chemioterapię. Ogółem, wcześniejszą chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego otrzymywało od 40 do 60% pacjentek w większości badań – wyjątek stanowiła próba *MONARCH-PLUS*, gdzie pacjentek otrzymujących wcześniej chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego było 80,8% w grupie interwencji (ABEMA+FULV) oraz 84,9% w grupie kontrolnej (FULV). Z kolei tylko w badaniu *PALOMA-3* dopuszczono udział pacjentek otrzymujących chemioterapię w ramach leczenia choroby zaawansowanej (maksymalnie 1 linia takiego leczenia), i ogółem uwzględniono 113 (33,0%) takich pacjentek w grupie PALBO+FULV, w porównaniu do 64 (37,0%) w grupie FULV – w pozostałych badaniach uwzględnianych w analizie porównania pośredniego nie włączono pacjentek otrzymujących chemioterapię w ramach leczenia choroby zaawansowanej.

Tylko w dwóch badaniach (*PALOMA-3*, *MONARCH-2*) umożliwiono udział pacjentek ze statusem przed lub około menopauzalnym – w pozostałych badaniach uwzględniano jedynie pacjentki po menopauzie. W badaniu *PALOMA-3* uwzględniono 72 (21,0%) takich pacjentek w grupie PALBO+FULV oraz 36 (21,0%) w grupie FULV, natomiast w badaniu *MONARCH-2* pacjentek takich było 72 (16,1%) w grupie ABEMA+FULV vs 42 (18,8%) w grupie FULV.

5.1.2.3 Dostępność danych dla zgodnych populacji analizowanych badań

Analiza prowadzona w ramach niniejszego raportu miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem względem wybranych komparatorów (abemacyklib oraz rybocyklib, skojarzone z fulwestrantem), stosowanych w 1 linii leczenia zaawansowanego raka piersi. Obecnie, według zapisów programu lekowego oraz opinii ekspertów, pacjentki mogą otrzymać palbocyklib skojarzony z fulwestrantem w 2 linii leczenia choroby zaawansowanej, po niepowodzeniu terapii hormonalnej stosowanej w ramach 1 linii leczenia choroby zaawansowanej. Planowane jest więc poszerzenie dostępności tego leczenia o zastosowanie w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej. Z uwagi na zapisy rejestracyjne dla palbocyklibu, które wprowadzają wymóg stosowania wcześniej hormonoterapii, populacja otrzymująca leczenie skojarzone palbocyklibem oraz fulwestrantem w 1 linii leczenia obejmowałyby pacjentki:

- wrażliwe na hormonoterapię prowadzoną w ramach leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego – chore z późnym nawrotem (powyżej 12 miesięcy od zakończenia terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej)
- odporne na hormonoterapię prowadzoną w ramach leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego – chore z szybką progresją podczas terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia

Ogółem, w odnalezionych badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim, w żadnym przypadku cała oceniana populacja (populacja ITT) nie była w pełni zgodna z docelowymi populacjami – badania oceniały szersze populacje, uwzględniające w przypadku chorych wrażliwych na hormonoterapię również chore diagnozowane *de novo* w zaawansowanym stadium choroby (które nie otrzymywały wcześniej hormonoterapii), a w przypadku chorych opornych na hormonoterapię – również chore z progresją choroby na hormonoterapii stosowanej w ramach 1 linii leczenia choroby zaawansowanej (w praktyce, chore te otrzymywały więc terapię palbocyklibem i fulwestrantem w ramach 2 linii leczenia choroby zaawansowanej).

W ramach uwzględnionych badań prezentowano jednak (w różnym zakresie) wyniki w podgrupach pacjentek, i podgrupy te często reprezentowały docelowe populacje oceniane w niniejszej analizie. W prowadzonej metaanalizie sieciowej przyjęto, że w pierwszej kolejności analizowane będą wyniki w docelowych populacjach, zgodnych pomiędzy badaniami. W przypadku braku takich danych, przyjmowano wynik z szerszej populacji, ale zawsze starano się porównywać wyniki w obrębie jak najbardziej zbliżonych (spójnych) populacji, aby uniknąć potencjalnej heterogeniczności analizowanych wyników.

W tabeli poniżej zestawiono informacje odnośnie populacji, dla których dostępne były wyniki poszczególnych punktów końcowych w badaniach oceniających populację chorych wrażliwych na terapię hormonalną.

Tabela 16. Zestawienie dostępności danych dla danej populacji rozpatrywanej w poszczególnych badaniach dotyczących pacjentek wrażliwych na terapię hormonalną.

Punkt końcowy	FLIPPER	MONALEESA-3	MONARCH-2	
PFS	▪ de novo + późny nawrót ▪ de novo ▪ późny nawrót	▪ de novo + późny nawrót ▪ de novo ▪ późny nawrót	▪ brak wcześniejszej terapii hormonalnej	
OS – analizy końcowe	brak danych	▪ de novo + późny nawrót		
OS – analizy z najdłuższego FU				
ORR	▪ de novo + późny nawrót			

Punkt końcowy	FLIPPER	MONALEESA-3	MONARCH-2
Jakość życia		1 i 2 linia, de novo + późny nawrót + szybka progresja	brak danych
Bezpieczeństwo			

W badaniu *FLIPPER*, oceniającym palbocyklib skojarzony z fulwestrantem, cała oceniana populacja obejmowała chore z późnym nawrotem po wcześniejszej terapii hormonalnej, oraz chore diagnozowane *de novo* w stadium choroby zaawansowanej. Wyniki oceny PFS w tym badaniu przedstawiono zarówno dla całej analizowanej populacji, jak również osobno dla pacjentek diagnozowanych *de novo*, oraz chorych z późnym nawrotem po terapii hormonalnej. Wyników OS w badaniu nie raportowano (z uwagi na niedojrzałość oceny – zbyt małą liczbę odnotowanych zgonów), natomiast pozostałe rozpatrywane w porównaniu pośrednim punkty końcowe takie jak ORR, jakość życia czy bezpieczeństwo, raportowano jedynie dla całej analizowanej populacji badania.

Z kolei, badanie *MONALEESA-3* obejmowało szeroką populację pacjentek, zarówno hormonowrażliwych, jak i hormonoopornych – populacja tego badania obejmowała więc pacjentki leczone w ramach 1 i 2 linii leczenia choroby zaawansowanej: chore diagnozowane *de novo* na etapie choroby zaawansowanej, chore z późnym nawrotem po wcześniejszej terapii adjuwantowej/neoadjuwantowej, chore z szybką progresją w trakcie terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, oraz chore z progresją podczas hormonoterapii stosowanej jako 1 linia leczenia choroby zaawansowanej. W ramach populacji pacjentek wrażliwych na terapię hormonalną, wyniki PFS raportowano ogólnie w podgrupie chorych diagnozowanych *de novo* + chorych z późnym nawrotem – dodatkowo, dostępne były również dane odnośnie PFS osobno dla pacjentek diagnozowanych *de novo*, oraz osobno dla pacjentek z późnym nawrotem po terapii hormonalnej. W ramach badania dysponowano danymi odnośnie OS zarówno z końcowej analizy tego punktu końcowego, jak i z uaktualnionej, eksploracyjnej analizy w dłuższym okresie obserwacji – w obu przypadkach, dane dotyczyły populacji chorych diagnozowanych *de novo* + chorych z późnym nawrotem. Z kolei, odpowiedź na leczenie, jakość życia oraz ocena bezpieczeństwa dotyczyły całej analizowanej populacji badania.

Badanie *MONARCH-2* ogółem dotyczyło pacjentek hormonoopornych, jednak początkowo rekrutowano do niego również pacjentki nie otrzymujące wcześniej leczenia hormonalnego – w wyniku zmiany protokołu, rekrutacja w tej populacji nie była kontynuowana, a populacja pacjentek bez wcześniejszego leczenia hormonalnego nie była uwzględniana w analizie wyników tego badania. Niemniej jednak, w ramach analizy EPAR sponsor badania *MONARCH-2* dostarczył wyniki dla tych pacjentek, i zostały one opublikowane w ramach dokumentu *EPAR 2018*. Dane te pozwoliły na ocenę PFS, OS oraz ORR w

populacji pacjentek nie otrzymujących wcześniejszego leczenia hormonalnego (a więc chore zbliżone do populacji pacjentek diagnozowanych *de novo* w stadium choroby zaawansowanej).

Biorąc pod uwagę dostępność danych, zaplanowano 2 analizy PFS w przypadku pacjentek hormonowrażliwych. W pierwszej analizie uwzględniono dane z badań *FLIPPER* oraz *MONALEESA-3* w podgrupie chorych z późnym nawrotem po leczeniu hormonalnym, a więc w populacji zgodnej z docelową populacją niniejszej analizy. W drugiej analizie w sieci uwzględniono wyniki badania *MONARCH-2* dla populacji pacjentek diagnozowanych *de novo*, zestawiając je z ogólnymi wynikami (dla populacji *de novo* + późny nawrót) badań *FLIPPER* oraz *MONARCH-2*, dzięki czemu analizowana populacja obejmowała zarówno podgrupę docelową (późny nawrót), oraz populację zgodną z tą, dla której dostępne były wyniki dla oceny abemacyklibu (pacjentki diagnozowane *de novo*). Z uwagi na brak danych odnośnie oceny OS w badaniu *FLIPPER*, nie udało się stworzyć sieci porównania pośredniego z badań, w których komparator stanowiła terapia fulwestrantem – przeprowadzono jednak dodatkową, eksploracyjną analizę, w której w ramach wieloetapowej sieci porównania pośredniego podjęto próbę porównania pośredniego OS dla palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem w stosunku do pozostałych komparatorów – szczególnie odnośnie tej analizy podano w rozdziale poświęconym ocenie przeżycia całkowitego w populacji pacjentek wrażliwych na hormonoterapię. Z uwagi na zbyt ogólny charakter całej populacji badania *MONALEESA-3* (uwzględnienie, oprócz populacji docelowych, zarówno pacjentek diagnozowanych *de novo*, jak i chorych otrzymujących leczenie 2 linii choroby zaawansowanej), nie uwzględniono danych z tego badania w analizie odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia. Z uwagi na założenie podobnego bezpieczeństwa terapii niezależnie od leczonej populacji, dane dla całej populacji badania *MONALEESA-3* zostały wykorzystane w analizie bezpieczeństwa.

Informacje odnośnie dostępności danych dla poszczególnych punktów końcowych w populacjach pacjentek ogólnie klasyfikowanych jako odporne na terapię hormonalną przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zestawienie dostępności danych dla danej populacji rozpatrywanej w poszczególnych badaniach dotyczących pacjentek opornych na terapię hormonalną.

Punkt końcowy	<i>PALOMA-3</i>	<i>MONALEESA-3</i>	<i>MONARCH-2</i>	<i>MONARCH-PLUS</i>
PFS	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC ■ szybka progresja po neo/adjuwancie	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC ■ szybka progresja po neo/adjuwancie	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC ■ szybka progresja po neo/adjuwancie	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC
OS – analizy końcowe	■ szybka progresja po neo/adjuwancie +	■ szybka progresja po neo/adjuwancie +	■ szybka progresja po neo/adjuwancie +	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii

Punkt końcowy	<i>PALOMA-3</i>	<i>MONALEESA-3</i>	<i>MONARCH-2</i>	<i>MONARCH-PLUS</i>
	progresja na 1 linii hormonoterapii ABC ■ szybka progresja po neo/adjuwancie	progresja na 1 linii hormonoterapii ABC	progresja na 1 linii hormonoterapii ABC ■ szybka progresja po neo/adjuwancie	hormonoterapii ABC
OS – analizy z najdłuższego FU	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC	■ nie uwzględniano w ocenie (brak długoterminowych wyników OS)
ORR	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC	■ 1 i 2 linia, de novo + późny nawrót + szybka progresja (nie uwzględniano w ocenie)	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC
Jakość życia	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC	■ 1 i 2 linia, de novo + późny nawrót + szybka progresja (nie uwzględniano w ocenie)	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC
Bezpieczeństwo	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC	■ 1 i 2 linia, de novo + późny nawrót + szybka progresja	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC	■ szybka progresja po neo/adjuwancie + progresja na 1 linii hormonoterapii ABC

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniach *PALOMA-3*, *MONALEESA-3* oraz *MONARCH-2* raportowano dla podgrupy chorych z szybką progresją w trakcie lub do 12 miesięcy po terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, co pozwoliło na analizę tego punktu końcowego w jednej z docelowych populacji niniejszej analizy. Dodatkowo, wyniki tych badań raportowano też ogólnie dla pacjentek z szybką progresją w trakcie lub do 12 miesięcy po terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej oraz pacjentek z progresją podczas terapii hormonalnej stosowanej w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej, co umożliwiło poszerzoną ocenę – populacja ta stanowiła również populację badania *MONARCH-PLUS*, co umożliwiło uwzględnienie tego badania w wariacie oceny prowadzonym w szerszej populacji.

Z kolei, wyniki oceny przeżycia całkowitego w bardziej ogólnej populacji pacjentek z szybką progresją w trakcie lub do 12 miesięcy po terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej oraz pacjentek z progresją podczas terapii hormonalnej stosowanej w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej raportowano w każdym z analizowanych badań, natomiast wyniki dla tego punktu końcowego w węższej populacji pacjentek otrzymujących leczenie w ramach 1 linii choroby zaawansowanej (tzn. bez pacjentek leczonych uprzednio terapią hormonalną w ramach 1 linii leczenia choroby zaawansowanej) raportowano jedynie w badaniach *PALOMA-3* oraz *MONARCH-2*.

Podobnie jak miało to miejsce w przypadku pacjentek hormonowrażliwych, ocenę odpowiedzi na leczenie, jakości życia oraz bezpieczeństwa oceniano w całych analizowanych populacjach, które w przypadku badań *PALOMA-3*, *MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS* obejmowały pacjentki z szybką progresją w trakcie lub do 12 miesięcy po terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej oraz pacjentki z progresją podczas terapii hormonalnej stosowanej w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej. Ponieważ populacja ogólna badania *MONALEESA-3* obejmowała zarówno pacjentki hormonowrażliwe, jak i chore hormonooporne (uwzględnienie zarówno pacjentek diagnozowanych *de novo*, jak i chorych otrzymujących leczenie 1 lub 2 linii choroby zaawansowanej), nie uwzględniono danych z tego badania w analizie odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia, ale wykorzystano je w ocenie bezpieczeństwa.

5.1.3 Interwencje

Interwencją ocenianą w niniejszej metaanalizie sieciowej był palbocyklib stosowany raz na dobę w dawce 125 mg, w ramach 28 dniowych cykli (podawanie leku przez 3 tygodnie po czym następował 1 tydzień przerwy), wraz z fulwestrantem stosowanym w dawce 500 mg domięśniowo 1, 14 oraz 28 dnia 1 cyklu, a następnie co 28 dni. W obu badaniach oceniających palbocyklib, które uwzględniano w głównej analizie NMA (*FLIPPER*, *PALOMA-3*) stosowano takie dawkowanie ocenianych interwencji (komparatorem w tych badaniach był fulwestrant, podawany w takim samym schemacie jak w grupie interwencji). Opisany schemat dawkowania był zgodny z tym zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego *Ibrance* (*ChPL Ibrance 2025*).

Komparatorami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim były rybocyklib oraz abemacyklib, również stosowane w skojarzeniu z fulwestrantem. Rybocyklib oceniano w badaniu *MONALEESA-3*, i lek ten stosowano doustnie w dawce 600 mg, w podobnym cyklu jak palbocyklib (3 tygodnie stosowania, 1 tydzień przerwy, w ramach 28 dniowych cykli), w skojarzeniu z fulwestrantem 500 mg, podawanym standardowo, jak w badaniach z palbocyklibem (w 1 cyklu co 14 dni, następnie raz na miesiąc). Abemacyklib oceniano w badaniach *MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS* i obecnie zalecanym schematem stosowania tego leku (*ChPL Verzenio 2025*) jest podawanie 150 mg doustnie, dwa razy dziennie, w 28 dniowych cyklach (podawanie każdego dnia cyklu). Taki schemat podawania zastosowano w badaniu *MONARCH-PLUS*, natomiast w przypadku badania *MONARCH-2* początkowo stosowano lek w większej dawce (200 mg) – dawkę zmniejszono do standardowej (150 mg) po analizie danych bezpieczeństwa, wprowadzając zmianę do protokołu badania (nowi pacjenci otrzymywali już dawkę 150 mg, natomiast osoby już uczestniczące w badaniu miały redukcję dawki do 150 mg). W przypadku początkowo kwalifikowanych do badania *MONARCH-2* pacjentek bez wcześniejszego leczenia hormonalnego ($n = 44$), dla których wyniki dostępne były w dokumencie EPAR (*EPAR 2018*) podano, że 78% tych pacjentek otrzymywało lek w

dawce 200 mg (34/44), jednak jak wnioskują autorzy raportu EPAR, mediana intensywności dawki u tych pacjentek była jedynie nieznacznie wyższa, niż w populacji ITT badania *MONARCH-2* (283,4 vs 273,1 mg/dzień), w związku z czym nie uznano tego faktu za istotny czynnik ograniczający. W obu badaniach oceniano schemat skojarzenia abemacyklibu z fulwestrantem (przy czym w badaniu *MONARCH-PLUS* oceniano również skojarzenie z inhibitorem aromatazy, które nie stanowiło komparatora w niniejszej analizie), i fulwestrant stosowano w tych badaniach w standardowym schemacie, jak w pozostałych próbach uwzględnionych w porównaniu pośrednim (500 mg, w 1 cyklu co 14 dni, następnie co 28 dni).

Podsumowanie interwencji stosowanych w poszczególnych badaniach włączonych do głównej analizy NMA podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Podsumowanie schematów leczenia stosowanych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
<i>FLIPPER</i>	▪ PALBO – palbocyklib w dawce 125 mg dziennie, doustnie; w schemacie 3 tygodnie podawania, 1 tydzień przerwy (cykl 28 dni) ▪ FULV – fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo, w 1 cyklu co 14 dni, następnie co 28 dni	▪ Placebo dopasowane do palbocyklibu ▪ FULV – fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo, w 1 cyklu co 14 dni, następnie co 28 dni	▪ Leczenie kontynuowano do momentu wykazania progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu ▪ W przypadku wystąpienia AEs dozwolone było przerwanie dawkowania i do 2 redukcji dawki palbocyklibu/placebo. ▪ Modyfikacje dawkowania fulwestrantu nie były dozwolone, ale można było opóźnić podanie leku w przypadku wystąpienia AEs związanych z fulwestrantem lub palbocyklibem/placebo
<i>PALOMA-3</i>	▪ PALBO – palbocyklib w dawce 125 mg dziennie, doustnie; w schemacie 3 tygodnie podawania, 1 tydzień przerwy (cykl 28 dni) ▪ FULV – fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo, w 1 cyklu co 14 dni, następnie co 28 dni	▪ Placebo dopasowane do palbocyklibu ▪ FULV – fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo, w 1 cyklu co 14 dni, następnie co 28 dni	▪ Goserelina stosowana u pacjentek przed lub w trakcie menopauzy, terapię tym lekiem rozpoczynano na przynajmniej 4 tygodnie przed randomizacją i kontynuowano podawanie co 28 dni (nie przedstawiono szczegółów odnośnie dawkowania) ▪ Leczenie kontynuowano do momentu wykazania progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu ▪ Zmiana interwencji pomiędzy grupami (<i>cross-over</i>) nie była dozwolona ▪ Palbocyklib (PAL): dozwolono zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, kolejno do 100 mg, 75 mg

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
			oraz do 75 mg w schemacie 2 tygodnie po-dawania/2 tygodnie przerwy ▪ Redukcja dawki fulwestrantu – zabroniona
MONALEESA-3	▪ RYBO – rybocyklib w dawce 600 mg dziennie, doustnie; w schemacie 3 tygodnie podawania, 1 tydzień przerwy (cykl 28 dni) ▪ FULV – fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo, w 1 cyklu co 14 dni, następnie co 28 dni	▪ Placebo dopasowane do rybocyklibu ▪ FULV – fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo, w 1 cyklu co 14 dni, następnie co 28 dni	▪ Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub zakończenia z jakiegokolwiek przyczyny. ▪ W przypadku wystąpienia AEs dozwolona modyfikacja dawkowania rybocyklibu, w tym czasowe wstrzymanie podawania leku i do 2 redukcji dawki ▪ Modyfikacja dawkowania fulwestrantu była zabroniona.
MONARCH-2	▪ ABEMA – abemacyklib w dawce 150 mg 2 razy dziennie w każdym 28-dniowym cyklu ▪ FULV – fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo, w 1 cyklu co 14 dni, następnie co 28 dni	▪ Placebo dopasowane do abemacyklibu ▪ FULV – fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo, w 1 cyklu co 14 dni, następnie co 28 dni	▪ Na początku badania pacjenci w grupie abemacyklibu otrzymywali 200 mg 2 razy dziennie. Po przeglądzie danych dotyczących bezpieczeństwa i wskaźników redukcji dawki protokół zmniejszono, i zmniejszono dawkę początkową do 150 mg dla nowych pacjentów, a wszyscy pacjenci, którzy otrzymywali 200 mg, przeszli obowiązkową redukcję dawki do 150 mg ▪ Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia PD, zgonu lub wycofania pacjenta ▪ Przerwanie dawkowania i zmniejszenie dawki abemacyklibu lub placebo było dozwolone zgodnie z wcześniej określonymi procedurami w protokole ▪ Zmniejszenie dawki fulwestrantu było dozwolone, zgodnie z zaleceniami ▪ Dozwolone było zakończenie ABEMA/PBO lub FULV i kontynuowanie drugiego leku ▪ Zmiana interwencji pomiędzy grupami (<i>crossover</i>) była zabroniona
MONARCH-PLUS	▪ Abemacyklib w dawce 150 mg 2 razy dziennie w każdym 28-dniowym cyklu ▪ FULV – fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo, w 1 cyklu co 14 dni, następnie co 28	▪ Placebo dopasowane do abemacyklibu ▪ FULV – fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo, w 1 cyklu co 14 dni, następnie co 28	▪ Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia PD, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub wycofania pacjenta ▪ Przerwanie dawkowania i zmniejszenie dawki abemacyklibu lub placebo było

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe informacje
			dozwolone zgodnie z wcześniej określonymi procedurami w protokole ▪ Zmniejszenie dawki fulwestrantu było dozwolone, zgodnie z zaleceniami ▪ Dozwolone było zakończenie ABEMA/PBO lub FULV i kontynuowanie drugiego leku

Ogółem, w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej terapię fulwestrantem, która stanowiła element łączący wszystkie badania w sieci porównania pośredniego, stosowano w takim samym schemacie dawkowania, który był zgodny z zalecanym schematem w ramach poszczególnych Charakterystyk Produktów Leczniczych. Jedyne różnice w terapii fulwestrantem odnotowano w zakresie możliwości modyfikowania dawki tego leku – w badaniach dotyczących abemacyklibu (*MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS*) dozwolono modyfikowanie dawki fulwestrantu, według lokalnych zapisów w zatwierdzonych ulotkach dla tego leku, podczas gdy w pozostałych badaniach modyfikowanie dawkowania fulwestrantu nie było dozwolone.

Pozostałe schematy oceniane w uwzględnianych badaniach stosowano zgodnie z zaleceniami wyszczególnionymi w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych – wyjątek stanowiło badanie *MONARCH-2*, gdzie początkowo stosowano abemacyklib w większej niż zalecana obecnie dawka, jednak po uwzględnieniu nowych danych dotyczących bezpieczeństwa wprowadzono modyfikację protokołu, zmniejszającą dawkę tego leku do standardowego, zlecanego obecnie poziomu.

5.2 Skuteczność kliniczna

5.2.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

5.2.1.1 Pacjentki wrażliwe na hormonoterapię

5.2.1.1.1 Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwa na hormonoterapię (późny nawrót, z wykluczeniem chorych diagnozowanych *de novo*)

W ramach badań *FLIPPER* oraz *MONALEESA-3* raportowano wyniki osobno dla pacjentek hormonowrażliwych, u których nastąpił późny nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym (z wykluczeniem pacjentek nowo diagnozowanych w stadium zaawansowanym lub przerzutowym choroby). Pozwoliło to na porównanie schematu PALBO+FULV vs RYBO+FULV w I linii leczenia choroby

zaawansowanej. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim dla takiej populacji podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię (późny nawrót, z wykluczeniem chorych diagnozowanych *de novo*).

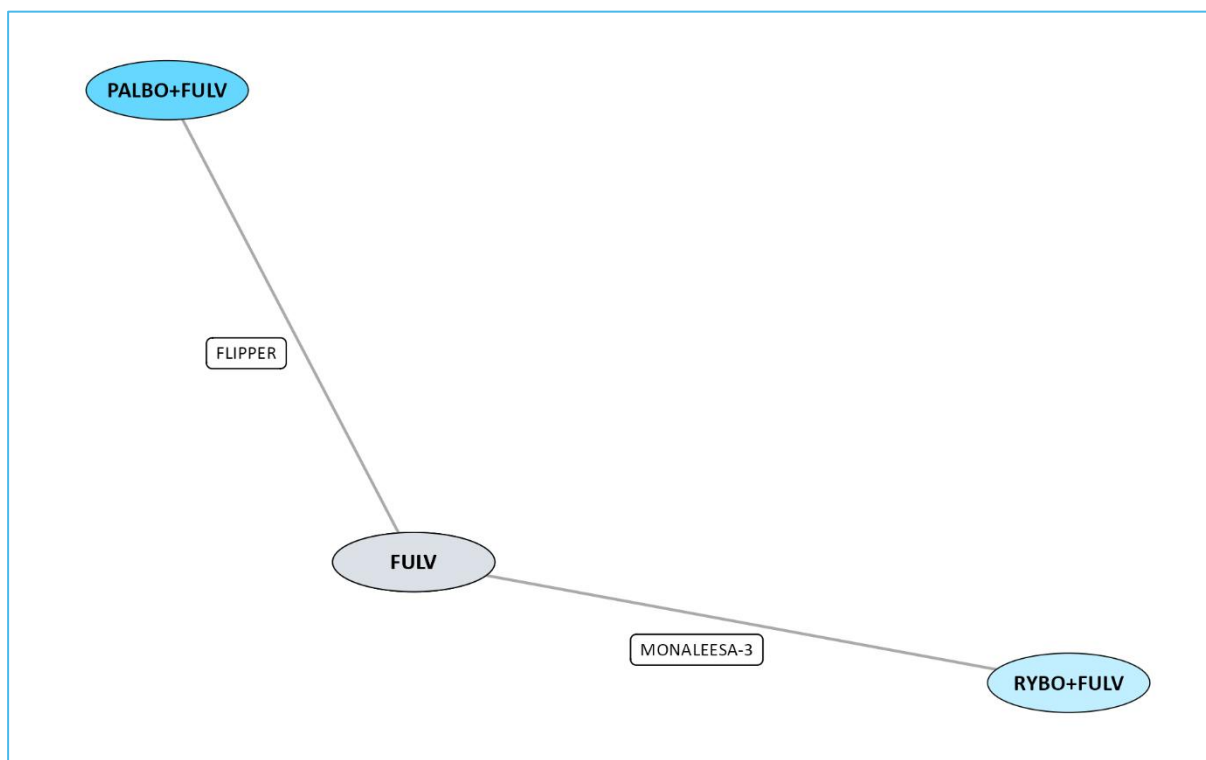
Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	slnHR*
FLIPPER	PALBO+FULV vs FULV	Albanell 2022	1 linia, późny nawrót	28,6	30,5 (80% CI: 27,6; 33,4) vs 27,3 (80% CI: 24,5; 33,8)	0,77 (0,43; 1,36)^	-0,2608	0,1909
MONALEESA-3	RYBO+FULV vs FULV	De Laurentiis 2022	1 linia, późny nawrót	bd.	35,8 (20,0; 44,4) vs 22,0 (16,5; 27,7)	0,60 (0,40; 0,89)	-0,5164	0,2040

^ przedstawiono wartość HR z 95% CI, obliczoną na podstawie danych z publikacji; w publikacji raportowano HR z 80% CI: 0,53; 1,12.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 3. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię (późny nawrót, z wykluczeniem chorych diagnozowanych *de novo*).



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość

parametru DIC. Wyniki (mediany HR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu PALBO+FULV z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

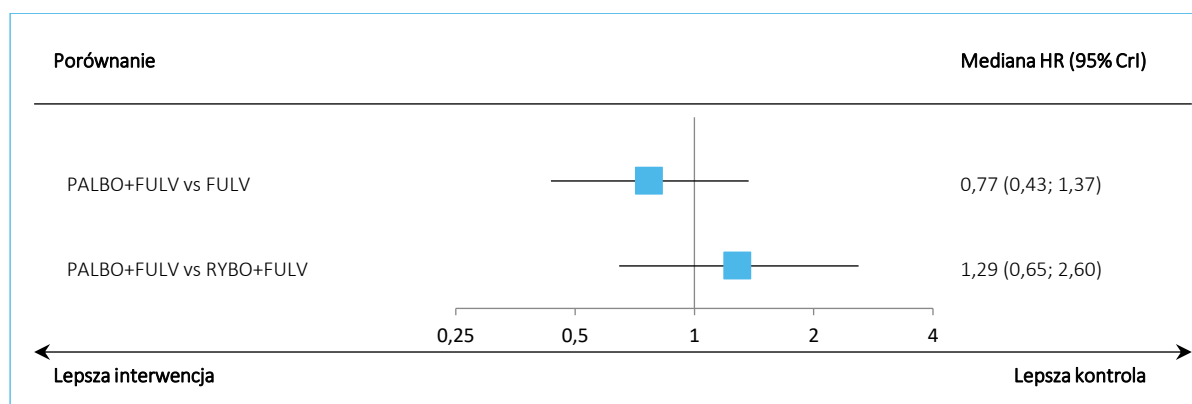
Tabela 20. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię (późny nawrót, z wykluczeniem chorych diagnozowanych *de novo*); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed (DIC = 3,986)</u>	Model random (DIC = 3,984)
PALBO+FULV vs FULV	0,77 (0,43; 1,37)	0,76 (0,33; 1,78)
PALBO+FULV vs RYBO+FULV	1,29 (0,65; 2,60)	1,28 (0,43; 3,96)

W porównaniu schematów PALBO+FULV vs RYBO+FULV, nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby pomiędzy analizowanymi grupami: HR = 1,29 (95% CrI: 0,65; 2,60).

Wyniki (dla modelu *fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 4. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię (późny nawrót, z wykluczeniem chorych diagnozowanych *de novo*); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *fixed*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny przeżycia pacjentek. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 21. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię (późny nawrót, z wykluczeniem chorych diagnozowanych *de novo*); model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
RYBO+FULV	75,96%	23,47%	0,56%	87,70%
PALBO+FULV	23,95%	57,60%	18,45%	52,75%
FULV	0,09%	18,92%	80,99%	9,55%

Ogółem schemat leczenia PALBO+FULV miał największe prawdopodobieństwo uzyskania 2 miejsca w prowadzonym rankingu skuteczności (SUCRA = 52,75%).

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 22. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model *fixed*.

RYBO_FULV	1,29 (0,65; 2,60)	1,67 (1,12; 2,49)
0,78 (0,39; 1,55)	PALBO_FULV	1,30 (0,73; 2,30)
0,60 (0,40; 0,89)	0,77 (0,43; 1,37)	FULV

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

5.2.1.1.2 Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwa na hormonoterapię ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie *de novo*)

Informacje odnośnie przeżycia wolnego od progresji choroby w ogólnej populacji pacjentek wrażliwych na hormonoterapię (pacjentki z późnym nawrotem oraz pacjentki z nowo diagnozowaną chorobą zaawansowaną) odnaleziono w badaniach *FLIPPER*, *MONALEESA-3* oraz *MONARCH-2*, co umożliwiło przeprowadzenie porównania z obydwoma zakładanymi komparatorami (schematy RYBO+FULV oraz ABEMA+FULV). Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwe na hormonoterapię, ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie *de novo*).

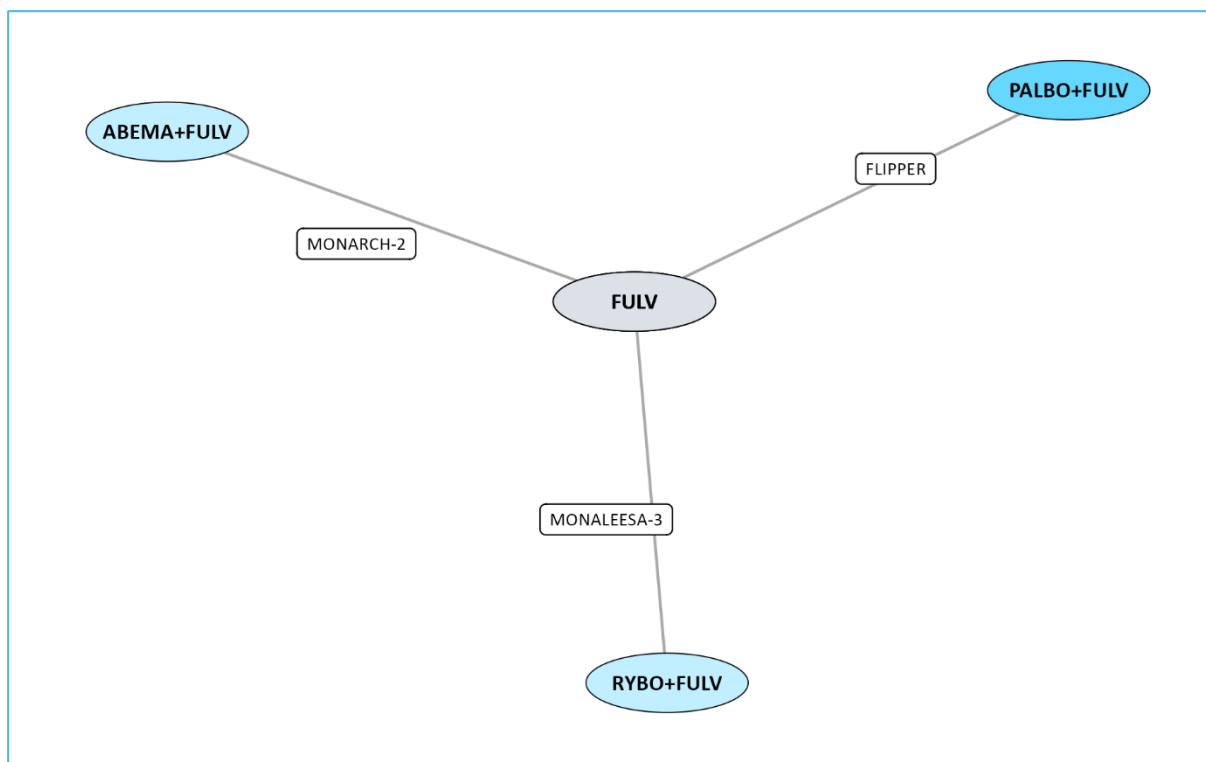
Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	slnHR*
FLIPPER	PALBO+FULV vs FULV	Albanell 2022	1 linia, późny nawrót + <i>de novo</i>	28,6	31,8 (80% CI: 30,3; 33,4) vs 22 (80% CI: 18,5; 2,51)	0,48 (0,32; 0,73)^	-0,7340	0,2138
MONALE-ESA-3	RYBO+FULV vs FULV	Slamon 2018	1 linia, późny nawrót + <i>de novo</i>	20,4	bd.	0,58 (0,42; 0,80)	-0,5501	0,1681
MONARCH-2	ABEMA+FULV vs FULV	EPAR 2018	1 linia, brak wcześniejszej hormonoterapii	20,4	NO (19,7; NO) vs 23,1 (2,01; NO)	0,45 (0,18; 1,15)	-0,7886	0,4754

^ przedstawiono wartość HR z 95% CI, obliczoną na podstawie danych z publikacji; w publikacji raportowano HR z 80% CI: 0,37; 0,64.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 5. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwe na hormonoterapię, ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie *de novo*).



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC. Wyniki (mediany HR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu PALBO+FULV z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

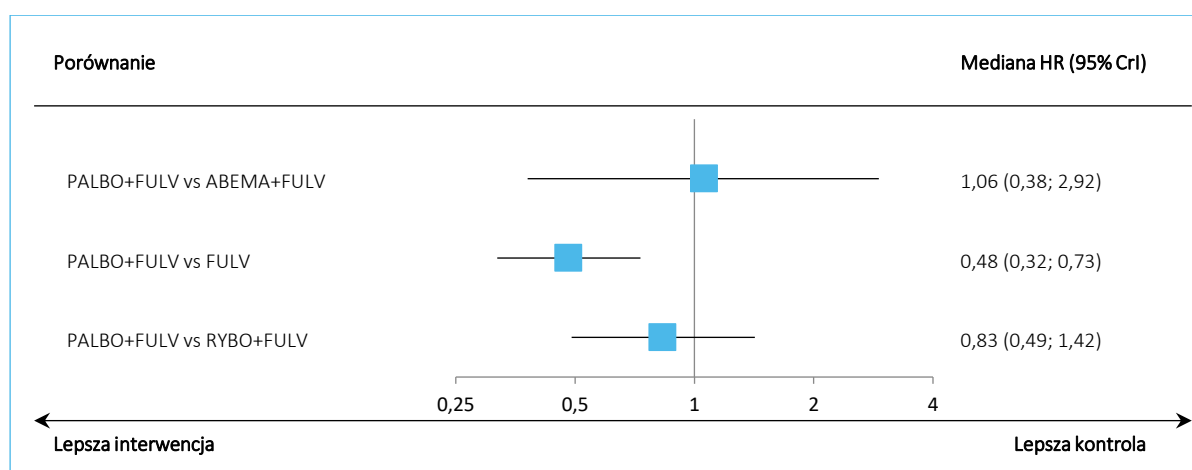
Tabela 24. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwe na hormonoterapię, ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie *de novo*); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed (DIC = 5,990)</u>	Model random (DIC = 5,960)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	1,06 (0,38; 2,92)	1,05 (0,20; 5,57)
PALBO+FULV vs FULV	0,48 (0,32; 0,73)	0,49 (0,17; 1,41)
PALBO+FULV vs RYBO+FULV	0,83 (0,49; 1,42)	0,84 (0,19; 3,69)

Ogółem, obserwowano podobne przeżycie wolne od progresji choroby w przypadku wszystkich trzech ocenianych schematów leczenia. W porównaniu PALBO+FULV vs ABEMA+FULV, hazard względny dla progresji lub zgonu wynosił 1,06 (95% CrI: 0,38; 2,92) i nie był znamieny statystycznie. Z kolei, hazard względny progresji lub zgonu dla porównania PALBO+FULV vs RYBO+FULV wynosił 0,83 (95% CrI: 0,49; 1,42) i również nie był istotny statystycznie.

Na wykresie poniżej podsumowano dodatkowo wyniki uzyskane dla modelu *fixed*.

Wykres 6. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwe na hormonoterapię, ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie *de novo*); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *fixed*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny przeżycia pacjentek wolnego od progresji choroby. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także

wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 25. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwe na hormonoterapię, ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie *de novo*); model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
PALBO+FULV	38,32%	44,22%	17,45%	0,02%	73,61%
ABEMA+FULV	51,40%	19,66%	23,95%	4,99%	72,49%
RYBO+FULV	10,28%	36,12%	53,54%	0,05%	52,21%
FULV	0,00%	0,00%	5,06%	94,94%	1,69%

Wskaźnik SUCRA wskazywał, że schemat PALBO+FULV był najlepszą opcją spośród ocenianych, z wartością wynoszącą 73,61%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 26. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwe na hormonoterapię, ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie *de novo*); model *fixed*.

PALBO+FULV	0,94 (0,34; 2,63)	1,20 (0,70; 2,04)	2,08 (1,37; 3,14)
1,06 (0,38; 2,92)	ABEMA+FULV	1,27 (0,47; 3,41)	2,21 (0,86; 5,59)
0,83 (0,49; 1,42)	0,78 (0,29; 2,14)	RYBO+FULV	1,73 (1,24; 2,41)
0,48 (0,32; 0,73)	0,45 (0,18; 1,16)	0,58 (0,41; 0,80)	FULV

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

5.2.1.2 Pacjentki odporne na hormonoterapię

5.2.1.2.1 Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporna na hormonoterapię (wczesny nawrót)

W opisywanym wariancie oceny PFS uwzględniono wyniki dla pacjentek opornych na hormonoterapię, które otrzymały leczenie palbocyklibem w ramach 1 linii leczenia choroby zaawansowanej – podgrupy takie raportowano w badaniu *PALOMA-3*, *MONALEESA-3* oraz *MONARCH-2*, i w praktyce obejmowały one pacjentki z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w ciągu roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej. Dostępność danych pozwoliła więc na porównanie w tym zakresie schematów PALBO+FULV vs FULV oraz RYBO+FULV oraz ABEMA+FULV vs FULV.

Tabela 27. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót).

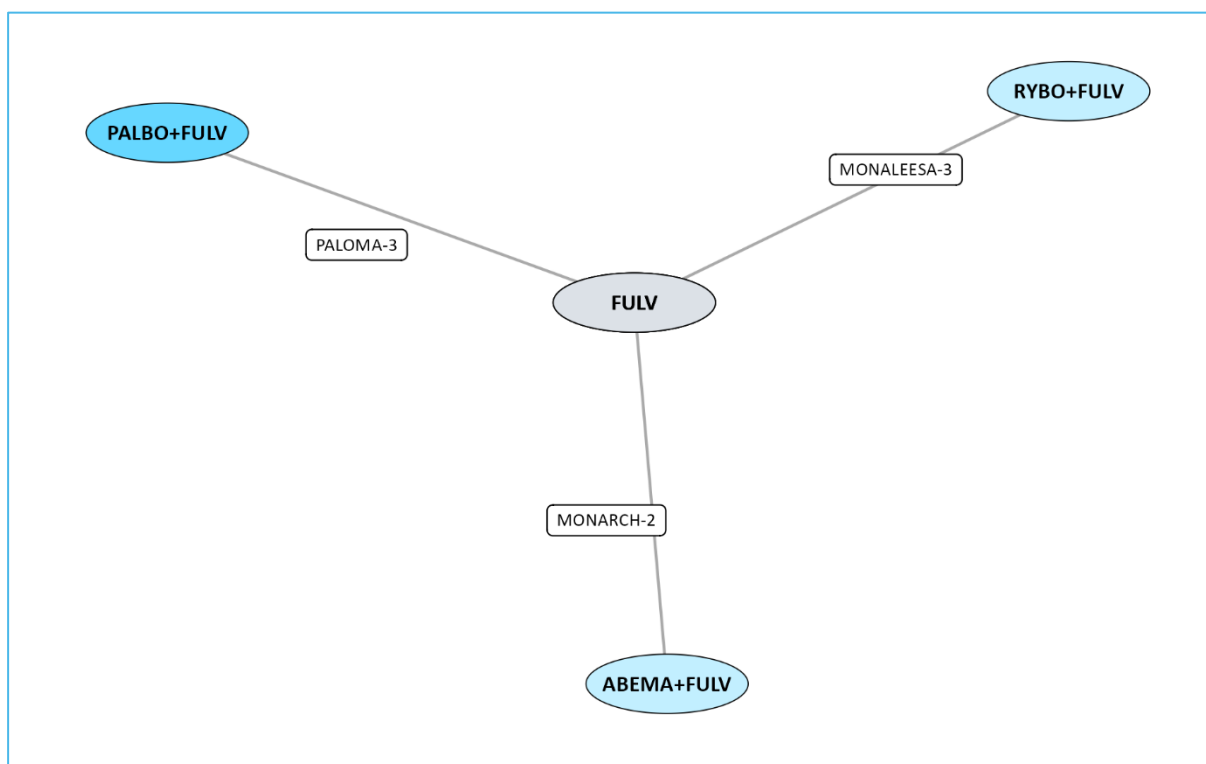
Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	selnHR*
<i>PALOMA-3</i>	PALBO+FULV vs FULV	<i>Cristofanilli 2016</i> [^]	1 linia, szybka progresja 74 vs 40	8,9	9,5 (7,4; NO) vs 5,4 (2,1; 10,9)	0,55 (0,32; 0,92)	-0,6114	0,2694
<i>MONALEESA-3</i>	RYBO+FULV vs FULV	<i>Jerusalem 2018</i>	1 linia, szybka progresja 137 vs 71	20,4	13,1 (bd.) vs 8,6 (bd.)	0,59 (0,42; 0,83)	-0,5245	0,1726
<i>MONARCH-2</i>	ABEMA+FULV vs FULV	<i>Neven 2021</i>	1 linia, szybka progresja 265 vs 133	47,7	15,45 (bd.) vs 11,24 (bd.)	0,57 (0,45; 0,73)	-0,5576	0,1218

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

[^] w ramach analizy wrażliwości, testowano również wariant analizy wykorzystujący dane z publikacji *Turner 2015*: HR = 0,40 (95% CI: 0,23; 0,70).

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 7. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót).



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego w zakresie oceny całkowitego przeżycia pacjentów w populacji ITT. Ponieważ wskaźnik DIC dla obu ocenianych modeli był podobny, wybrano model *fixed* jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 28. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

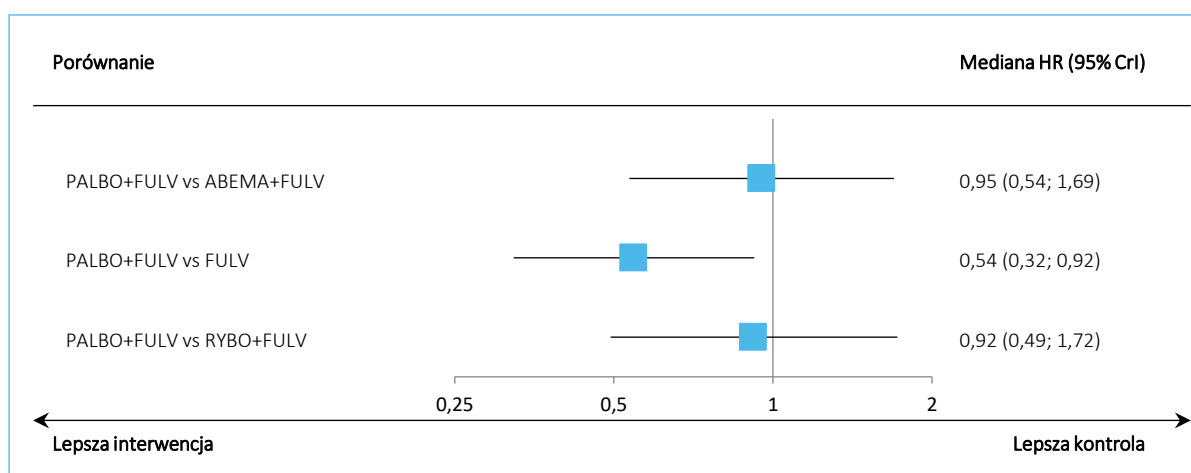
Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed (DIC = 5,992)</u>	Model random (DIC = 5,994)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	0,95 (0,54; 1,69)	0,95 (0,28; 3,14)
PALBO+FULV vs FULV	0,54 (0,32; 0,92)	0,55 (0,21; 1,36)
PALBO+FULV vs RYBO+FULV	0,92 (0,49; 1,72)	0,93 (0,27; 3,24)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie obserwowano znamienych statystycznie różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby u pacjentek otrzymujących PALBO+FULV, RYBO+FULV oraz ABEMA+FULV. W porównaniu schematu opartego na palbocyklibie ze schematem opartym na abemacyklibie, hazard względny dla zdarzenia progresji lub zgonu wynosił 0,95 (95% CrI: 0,54; 1,69) i nie był znamieny statystycznie. W porównaniu ze schematem opartym na rybocyklibem wynik był zbliżony i również nieistotny statystycznie: HR = 0,92 (95% CrI: 0,49; 1,72). Przeprowadzona analiza wrażliwości

z wykorzystaniem po stronie palbocyklibu danych z publikacji *Turner 2015* (alternatywna końcowa analiza PFS) nie zmieniała wnioskowania: HR = 0,70 (95% CrI: 0,39; 1,29) vs ABEMA+FULV, HR = 0,68 (95% CrI: 0,36; 1,30) vs RYBO+FULV.

Wyniki dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 8. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *fixed*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny przeżycia pacjentek wolnego od progresji choroby. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 29. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
PALBO+FULV	47,60%	21,96%	29,23%	1,21%	71,98%
ABEMA+FULV	28,37%	43,19%	28,44%	0,00%	66,65%
RYBO+FULV	24,02%	34,85%	41,01%	0,12%	60,93%
FULV	0,00%	0,00%	1,33%	98,67%	0,44%

Schemat palbocyklibu stosowanego wraz z fulwestranem był najlepszą pod względem skuteczności interwencją według parametru SUCRA (71,98%), przy czym prawdopodobieństwo uzyskania przez ten schemat pierwszej rangi skuteczności wynosiło 47,6%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 30. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); model *fixed*.

PALBO+FULV	1,05 (0,59; 1,87)	1,09 (0,58; 2,03)	1,84 (1,08; 3,09)
0,95 (0,54; 1,69)	ABEMA+FULV	1,04 (0,68; 1,57)	1,75 (1,37; 2,22)
0,92 (0,49; 1,72)	0,97 (0,64; 1,47)	RYBO+FULV	1,69 (1,20; 2,37)
0,54 (0,32; 0,92)	0,57 (0,45; 0,73)	0,59 (0,42; 0,83)	FULV

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

5.2.1.2.2 Populacja oporna na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej)

W opisywanym wariantcie oceny przeżycia wolnego od progresji choroby uwzględniono wyniki dla pacjentek opornych na hormonoterapię, w bardziej ogólnej populacji obejmującej pacjentki z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w ciągu roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej, lub pacjentki z progresją podczas hormonoterapii stosowanej w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej. Taka bardziej ogólna populacja stanowiła najczęściej populację ITT analizowanych badań dotyczących pacjentek opornych na hormonoterapię i pozwoliła na porównanie w szerszym zakresie (uwzględnienie dodatkowo w analizie badania *MONARCH-PLUS*) palbocyklibu zarówno z rybocyklibem, jaki i abemacyklibem. Dane dla takiej populacji odnośnie PFS odnaleziono w badaniach *PALOMA-3*, *MONALEESA-3*, *MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS* (kohorta B tego badania)

Dane wyjściowe, wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).

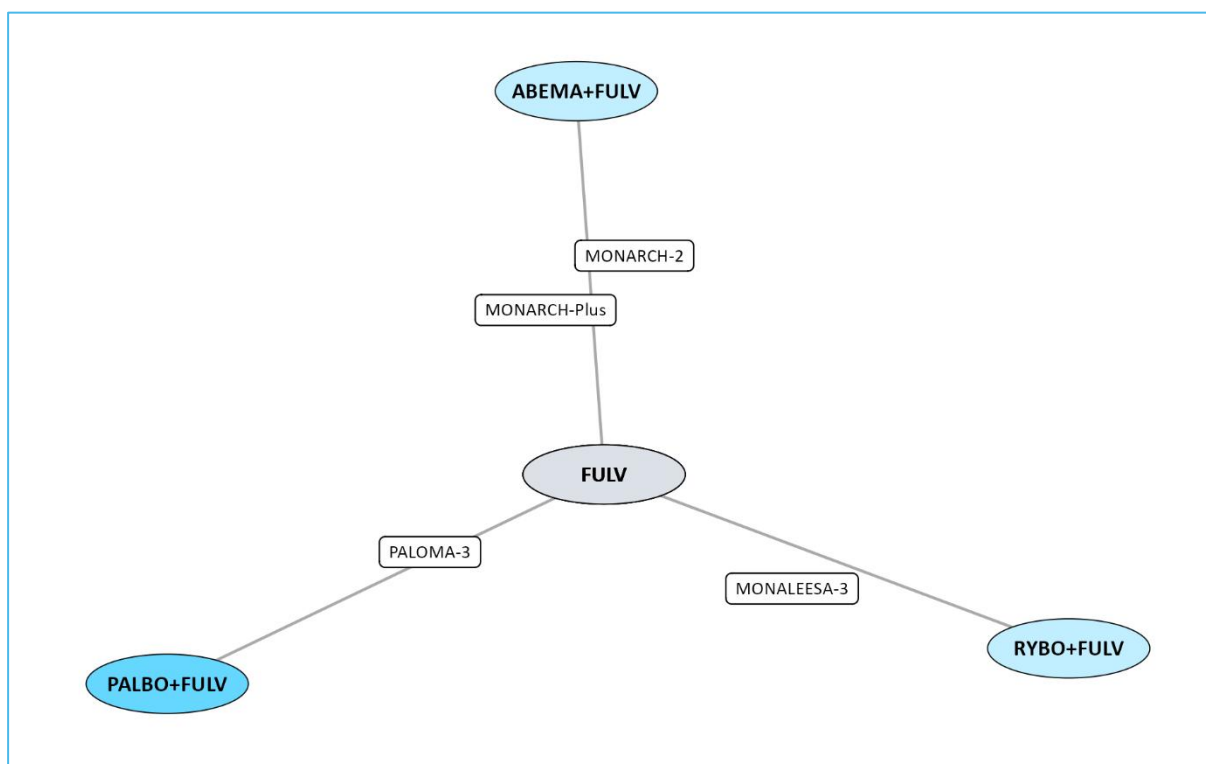
Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	selnHR*
PALOMA-3	PALBO+FULV vs FULV	Cristofanilli 2016 [^]	1 + 2 linia, szybka progresja 347 vs 174	8,9	9,5 (9,2; 11,0) vs 4,6 (3,5; 5,6)	0,46 (0,36; 0,59)	-0,7746	0,1260
MONALE-ESA-3	RYBO+FULV vs FULV	Slamon 2018	1 + 2 linia, szybka progresja 236 vs 109	20,4	bd.	0,57 (0,43; 0,74)	-0,5722	0,1411
MONARCH-2	ABEMA+FULV vs FULV	Sledge 2017	1 + 2 linia, szybka progresja 446 vs 223	19,5	16,4 (bd.) vs 9,3 (bd.)	0,55 (0,45; 0,68)	-0,5925	0,1063
MONARCH-PLUS	ABEMA+FULV vs FULV	Hu 2025	1 + 2 linia, szybka progresja 104 vs 53	26,0 vs 25,1	11,41 (bd.) vs 5,59 (bd.)	0,48 (0,32; 0,72)	-0,7343	0,2035

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

[^] w ramach analizy wrażliwości, testowano również wariant analizy wykorzystujący dane z publikacji Turner 2015: HR = 0,42 (95% CI: 0,32; 0,56).

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 9. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim PFS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego w zakresie oceny całkowitego przeżycia pacjentów w populacji ITT. Wskaźnik DIC był niższy w przypadku modelu *fixed*, dlatego wybrano go jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

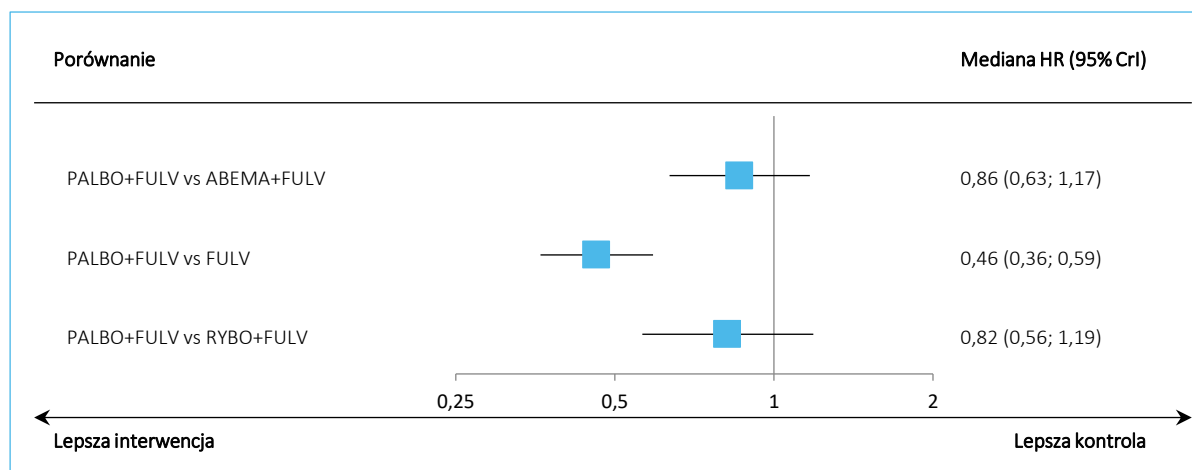
Tabela 32. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 6,376)	Model random (DIC = 7,331)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	0,86 (0,63; 1,17)	0,88 (0,32; 2,53)
PALBO+FULV vs FULV	0,46 (0,36; 0,59)	0,46 (0,20; 1,09)
PALBO+FULV vs RYBO+FULV	0,82 (0,56; 1,19)	0,82 (0,25; 2,71)

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi schematami leczenia w przeżyciu wolnym od progresji, zarówno w porównaniu PALBO+FULV vs ABEMA+FULV, HR = 0,86 (95% CI: 0,63; 1,17), jak i w porównaniu PALBO+FULV vs RYBO+FULV, HR = 0,82 (95% CI: 0,56; 1,19). Przeprowadzona analiza wrażliwości z wykorzystaniem po stronie palbocyklibu danych z publikacji *Turner 2015* (alternatywna końcowa analiza PFS) nie zmieniała wnioskowania: HR = 0,79 (95% CrI: 0,57; 1,10) vs ABEMA+FULV, HR = 0,75 (95% CrI: 0,51; 1,12) vs RYBO+FULV.

Wyniki dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 10. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *fixed*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny przeżycia pacjentek wolnego od progresji choroby. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 33. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena PFS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
PALBO+FULV	74,98%	18,53%	6,49%	0,00%	89,50%
ABEMA+FULV	13,51%	52,13%	34,36%	0,00%	59,71%
RYBO+FULV	11,51%	29,34%	59,15%	0,00%	50,79%
FULV	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%

Schemat oparty na palbocyklibie skojarzonym z fulwestranem miał największe prawdopodobieństwa uzyskania pierwszego miejsca w rankingu skuteczności względem przeżycia wolnego od progresji choroby (SUCRA 89,5%).

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w

kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 34. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena PFS, pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model *fixed*.

PALBO+FULV	1,16 (0,86; 1,58)	1,22 (0,84; 1,77)	2,17 (1,69; 2,77)
0,86 (0,63; 1,17)	ABEMA+FULV	1,05 (0,75; 1,47)	1,87 (1,55; 2,24)
0,82 (0,56; 1,19)	0,95 (0,68; 1,33)	RYBO+FULV	1,77 (1,34; 2,34)
0,46 (0,36; 0,59)	0,54 (0,45; 0,65)	0,57 (0,43; 0,75)	FULV

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

5.2.2 Przeżycie całkowite (OS)

5.2.2.1 Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwa na hormonoterapię

Z uwagi na brak danych odnośnie przeżycia całkowitego w badaniu *FLIPPER*, które porównywało palbocyklib skojarzony z fulwestrantem z samym fulwestrantem, umożliwiając tym samym porównanie pośrednie przez tą interwencję (fulwestrant stanowił komparator również w badaniach oceniających rybocyklib oraz abemacyklib), nie udało się ocenić tego punktu końcowego w podstawowym wariancie sieci porównania pośredniego. Odnaleziono inne badanie z randomizacją, oceniające schemat PALBO+FULV (badanie *PARSIFAL*), ale grupą kontrolną tego badania był schemat PALBO+AI (inhibitorem aromatazy skojarzonym z palbocyklibem był w tym badaniu letrozol). W badaniu tym raportowano OS, ale dane były niedojrzałe (do momentu końcowej analizy PFS, w ramach której oceniano również przeżycie całkowite, zaobserwowano ogółem 21% zakładanej do oceny OS liczby zgonów). Ponieważ w programie badań *PALOMA* obecne były próby kliniczne, które oceniały schematy PALBO+AI vs AI (*PALOMA-1* oraz *PALOMA-2*), a także z uwagi na fakt, że w prowadzonym wyszukiwaniu zidentyfikowano badanie kliniczne porównujące fulwestrant z inhibitorami aromatazy (próbę *FALCON*), możliwe było utworzenie sieci porównania pośredniego palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem z komparatorami: rybocyklibem skojarzonym z fulwestrantem oraz abemacyklibem skojarzonym z fulwestrantem. Biorąc jednak pod uwagę szereg ograniczeń takiego porównania (niedojrzałe dane z badania *PARSIFAL*, wieloetapowe porównanie przez badania z nie do końca zgodną populacją [część badań oceniała jedynie populację *de novo*, część jedynie populację z późnym nawrotem, część obie te populacje łącznie], założenie efektu inhibitorów aromatazy jako grupy [badania oceniały letrozol oraz anastrozol]), wyniki nie mogły

stanowić wiarygodnego źródła informacji odnośnie wzajemnej efektywności poszczególnych schematów leczenia. Dlatego przyjęto, że taka analiza będzie miała charakter eksploracyjny, a uzyskane wyniki należy traktować jedynie poglądowo.

Podstawowe dane dotyczące badań uwzględnionych w tym dodatkowym wariancie porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej (w podsumowaniu pominięto badania *MONALEESA-3* oraz *MONARCH-2*, które szczegółowo opisano w ramach podstawowego wariantu porównania pośredniego).

Tabela 35. Podsumowanie badań wykorzystanych w eksploracyjnym wariancie porównania pośredniego OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja
<i>PARSIFAL</i>	- Badanie RCT II fazy, bez zaślepienia, N = 486 - FU: mediana 32 (IQR: 24,2; 39,7) miesięcy (87,6 miesięcy dla najdłuższej dostępnej analizy OS)	- Pacjentki z późnym nawrotem lub diagnozowane <i>de novo</i>, nie leczone wcześniej w ramach terapii choroby zaawansowanej - Brak osobnych wyników w podgrupie chorych z późnym nawrotem	- PALBO+FULV vs PALBO+AI - Inhibitorem aromatazy (AI) stosowanym w badaniu był letrozol - Randomizacja: 243 vs 243
<i>PALOMA-1</i>	- Badanie RCT II fazy, bez zaślepienia, N = 486 - FU: mediana 64,7 miesięcy (końcowa ocena OS)	- Ogółem, pacjentki nie otrzymujące wcześniej leczenia w ramach terapii choroby zaawansowanej (pacjentki diagnozowane <i>de novo</i>, z późnym nawrotem, lub z wczesnym nawrotem) - Przedstawiono wyniki w podgrupie z późnym nawrotem	- PALBO+AI vs AI - Inhibitorem aromatazy (AI) stosowanym w badaniu był letrozol - Randomizacja: 84 vs 81 - Podgrupa z późnym nawrotem: 25 vs 30
<i>PALOMA-2</i>	- Badanie RCT III fazy, z podwójnym zaślepieniem, N = 666 - FU: mediana 90,1 miesięcy (końcowa ocena OS)	- Ogółem, pacjentki nie otrzymujące leczenia w ramach terapii choroby zaawansowanej (pacjentki diagnozowane <i>de novo</i>, z późnym nawrotem, lub z wczesnym nawrotem) - Przedstawiono wyniki w podgrupie z późnym nawrotem	- PALBO+AI vs AI - Inhibitorem aromatazy (AI) stosowanym w badaniu był letrozol - Randomizacja: 444 vs 222 - Podgrupa z późnym nawrotem: 179 vs 93
<i>FALCON</i>	- Badanie RCT III fazy, z podwójnym zaślepieniem, N = 666 - FU: mediana 37,1 miesięcy (końcowa ocena OS)	Pacjentki nie otrzymujące wcześniej żadnego leczenia hormonalnego	- FULV vs AI - Inhibitorem aromatazy (AI) stosowanym w badaniu był anastrozol - Randomizacja: 230 vs 232

Wszystkie uwzględniane badania były próbami klinicznymi RCT, przy czym badania *PARSIFAL* oraz *PALOMA-1* były próbami klinicznymi II fazy, prowadzonymi bez zaślepienia, natomiast badania *PALOMA-2* oraz *FALCON* były próbami RCT III fazy, prowadzonymi z podwójnym zaślepieniem. Badania różniły się dość istotnie pod względem okresu obserwacji: w próbie *PARSIFAL* mediana okresu obserwacji w podstawowej analizie wynosiła 32 miesiące (87,6 miesięcy dla najdłuższego dostępnego wyniku oceny OS, w ramach analizy prowadzonej po formalnym zakończeniu okresu badania podstawowego [*PARSIFAL*-

LONG]], natomiast w badaniach *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2* mediany FU wynosiły odpowiednio 64,7 oraz 90,1 miesięcy dla końcowych analiz OS. O ile najdłuższe okresy obserwacji, w których raportowano OS dla badań *PARSIFAL*, *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2* były w miarę zbliżone, o tyle mediana okresu obserwacji dla końcowej analizy OS w badaniu *FALCON* była dużo niższa, wynosząc jedynie 37 miesięcy. Badania dość istotnie różniły się ocenianą populacją: w próbie *PARSIFAL* uwzględniono chore opisane jako hormonowrażliwe, nie otrzymujące dotychczas leczenia w ramach terapii choroby zaawansowanej – populacja ta obejmowała pacjentki diagnozowane *de novo* w stadium zaawansowanym oraz chore z późnym nawrotem po wcześniejszej terapii hormonalnej; w badaniu nie przedstawiono analizy OS osobno w podgrupie chorych z późnym nawrotem. Badania *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2* z kolei oceniały ogólnie pacjentki nieleczone wcześniej systemowo w ramach terapii choroby zaawansowanej, i grupy te obejmowały chore diagnozowane *de novo*, chore z późnym nawrotem, ale również chore z szybką progresją (a więc odporne na hormonoterapię). Wyniki podawano osobno dla tych trzech kategorii, więc w analizie uwzględniono chore z późnym nawrotem, które znajdowały się również w populacji ocenianej w badaniu *PARSIFAL* i stanowiły jedną z populacji docelowych niniejszej analizy. Badanie *FALCON* było niezbędnym elementem tworzonej sieci porównania pośredniego, gdyż umożliwiało połączenie badań porównujących oceniane interwencje z inhibitorami aromatazy z badaniami porównującymi oceniane interwencje do fulwestrantu, niemniej jednak uwzględniono w nim jedynie pacjentki nie otrzymujące wcześniej leczenia hormonalnego, co mogło bardzo ograniczać przeprowadzone porównania. Ogółem, w tworzonej sieci porównania zakładano wiele etapów porównania pośredniego – najpierw porównanie PALBO+FULV vs AI przez badania *PARSIFAL*, *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2* (wspólny komparator dla tych badań stanowił schemat PALBO+AI), następnie porównanie PALBO+FULV vs FULV przez badanie *FALCON* przez wspólny komparator – AI (inhibitor aromatazy). Porównanie na tym etapie było jednak ograniczone, z uwagi na fakt, że inhibitorem aromatazy w badaniach *PARSIFAL*, *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2* był letrozol, natomiast w badaniu *FALCON* – anastrozol, co wymagało założenia takiego samego efektu dla tych dwóch inhibitorów aromatazy. Na końcu, uwzględnione w sieci badania *MONALEESA-3* oraz *MONARCH-2* pozwoliły na porównanie z PALBO+FULV przez fulwestrant, będący grupą kontrolną w tych badaniach.

Wyniki dwóch wariantów analizy: podstawowego oraz wrażliwości (w ramach którego wykorzystano najdłuższe dostępne okresy obserwacji dla oceny OS) przedstawiono w rozdziałach poniżej.

5.2.2.1.1 Wariant podstawowy analizy

W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe, które wykorzystano w obliczeniach porównania pośredniego.

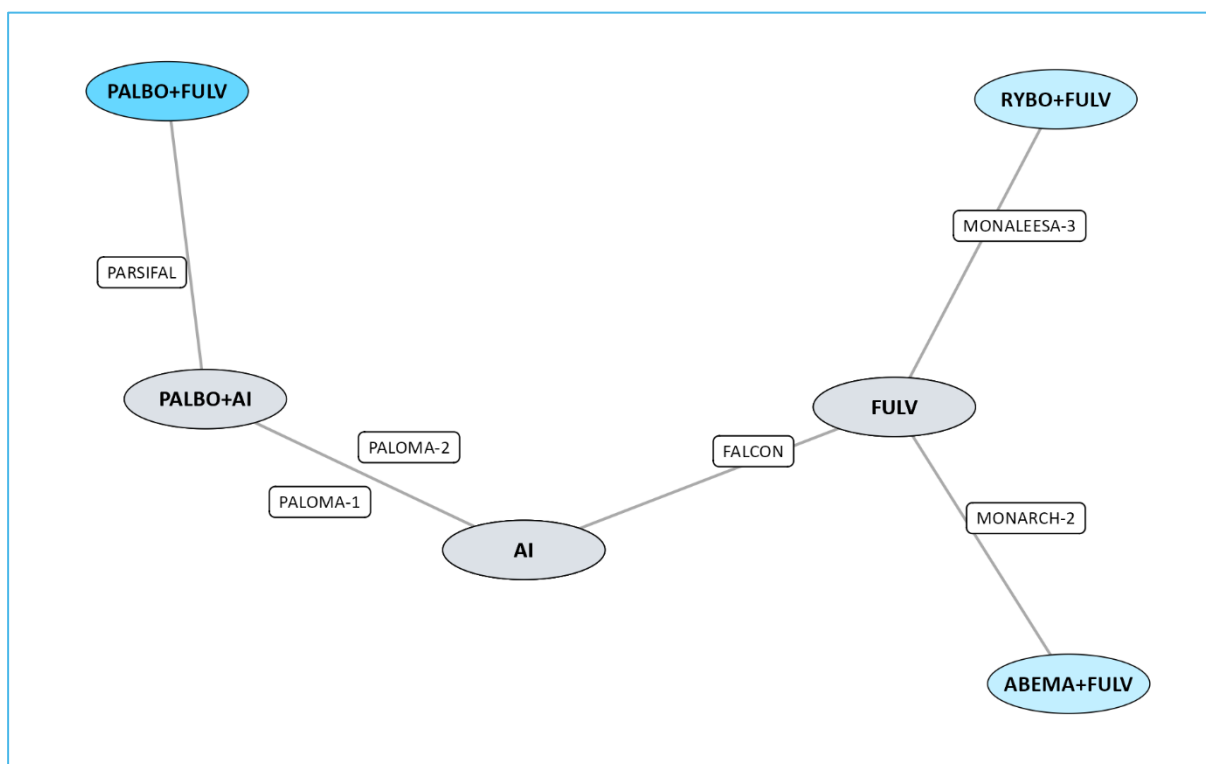
Tabela 36. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, wariant podstawowy.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	selnHR*
PARSIFAL	PALBO+FULV vs PALBO+AI	Llombart-Cussac 2021	1 linia, późny nawrót + <i>de novo</i> 243 vs 243	32,0	NO	1,00 (0,68; 1,48)	0,0032	0,1984
MONALE-ESA-3	RYBO+FULV vs FULV	Slamon 2020	1 linia, późny nawrót + <i>de novo</i> 237 vs 128	39,4	bd.	0,70 (0,48; 1,02)	-0,3571	0,1923
PALOMA-1	PALBO+AI vs AI	Finn 2020	1 linia, późny nawrót 25 vs 30	64,7	37,5 (28,1; 75,5) vs 31,5 (26,0; 50,5)	0,77 (0,40; 1,46)	-0,2689	0,3303
PALOMA-2	PALBO+AI vs AI	Slamon 2024	1 linia, późny nawrót 179 vs 93	90,1	66,3 (52,1; 79,7) vs 47,4 (37,7; 57,0)	0,73 (0,53; 1,01)	-0,3125	0,1645
FALCON	FULV vs AI	Robertson 2025	1 linia, bez wcześniejszej terapii hormonalnej (<i>de novo</i>) 230 vs 232	37,1	44,8 (37,8; 57,6) vs 42,7 (36,6 vs 50,1)	0,97 (0,77; 1,21)	-0,0354	0,1153
MONARCH-2	ABEMA+FULV vs FULV	EPAR 2018	1 linia, bez wcześniejszej terapii hormonalnej (<i>de novo</i>) 28 vs 16	bd.	NO	0,71 (0,19; 2,69)	-0,3457	0,6818

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 11. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, wariant podstawowy.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC. Wyniki (mediana HR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu PALBO+FULV z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, wariant podstawowy; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

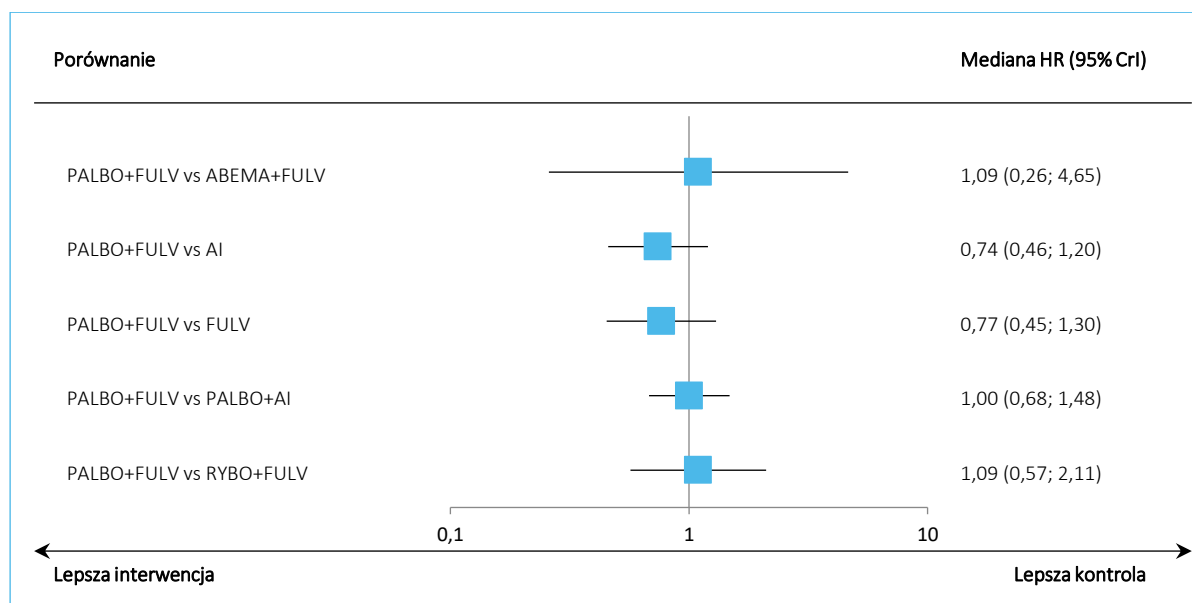
Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 9,965)	Model random (DIC = 10,419)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	1,09 (0,26; 4,65)	1,02 (0,22; 5,57)
PALBO+FULV vs AI	0,74 (0,46; 1,20)	0,75 (0,37; 1,48)
PALBO+FULV vs FULV	0,77 (0,45; 1,30)	0,77 (0,33; 1,77)
PALBO+FULV vs PALBO+AI	1,00 (0,68; 1,48)	1,00 (0,58; 1,73)
PALBO+FULV vs RYBO+FULV	1,09 (0,57; 2,11)	1,10 (0,41; 2,96)

W przeprowadzonej analizie nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie przeżycia całkowitego pacjentek. W porównaniu schematów PALBO+FULV vs ABEMA+FULV, hazard względny dla zgonu wynosił 1,09 (95% CrI: 0,26; 4,65) – wynik nie

był więc znamienno statystycznie. Z kolei, w porównaniu schematu PALBO+FULV ze schematem RYBO+FULV, hazard względny dla zgonu wyniósł 1,09 (95% CrI: 0,57; 2,11).

Na wykresie poniżej podsumowano dodatkowo wyniki uzyskane dla modelu *fixed*.

Wykres 12. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, wariant podstawowy; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *fixed*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny przeżycia pacjentek. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 38. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, wariant podstawowy; model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	5	6	SUCRA
RYBO+FULV	28,88%	31,77%	20,84%	14,59%	2,58%	1,35%	73,15%
PALBO+AI	9,73%	30,61%	37,18%	19,06%	2,85%	0,57%	64,72%
PALBO+FULV	17,59%	25,68%	24,63%	17,16%	7,79%	7,16%	61,33%
ABEMA+FULV	43,75%	9,95%	6,80%	8,17%	4,22%	27,11%	59,90%
FULV	0,05%	1,70%	7,43%	23,68%	43,30%	23,84%	24,00%

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	5	6	SUCRA
AI	0,01%	0,28%	3,12%	17,36%	39,26%	39,98%	16,90%

W przeprowadzonej sieci porównania pośredniego, schemat PALBO+FULV miał największe prawdopodobieństwo uzyskania 3 miejsca w rankingu skuteczności, według parametru SUCRA, który wynosił 61,3%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 39. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, wariant podstawowy; model *fixed*.

RYBO+FULV	1,09 (0,65; 1,84)	1,09 (0,57; 2,11)	1,00 (0,25; 4,00)	1,42 (0,98; 2,07)	1,47 (0,95; 2,28)
0,92 (0,54; 1,54)	PALBO+AI	1,00 (0,68; 1,48)	0,92 (0,23; 3,69)	1,31 (0,91; 1,88)	1,35 (1,02; 1,80)
0,91 (0,48; 1,76)	1,00 (0,68; 1,47)	PALBO+FULV	0,91 (0,22; 3,86)	1,31 (0,77; 2,21)	1,35 (0,83; 2,18)
1,00 (0,25; 3,96)	1,09 (0,27; 4,34)	1,09 (0,26; 4,65)	ABEMA+FULV	1,42 (0,37; 5,33)	1,48 (0,38; 5,62)
0,70 (0,48; 1,02)	0,77 (0,53; 1,10)	0,77 (0,45; 1,30)	0,70 (0,19; 2,67)	FULV	1,04 (0,82; 1,30)
0,68 (0,44; 1,05)	0,74 (0,55; 0,98)	0,74 (0,46; 1,20)	0,68 (0,18; 2,64)	0,97 (0,77; 1,21)	AI

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

5.2.2.1.2 Wariant analizy wrażliwości - przeżycie całkowite (OS) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji

W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe, które wykorzystano w obliczeniach porównania pośredniego dodatkowego wariantu analizy, w ramach którego wykorzystano dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla oceny przeżycia całkowitego w populacji pacjentek wrażliwych na wcześniejszą hormonoterapię.

Tabela 40. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, analiza wrażliwości – maksymalny FU.

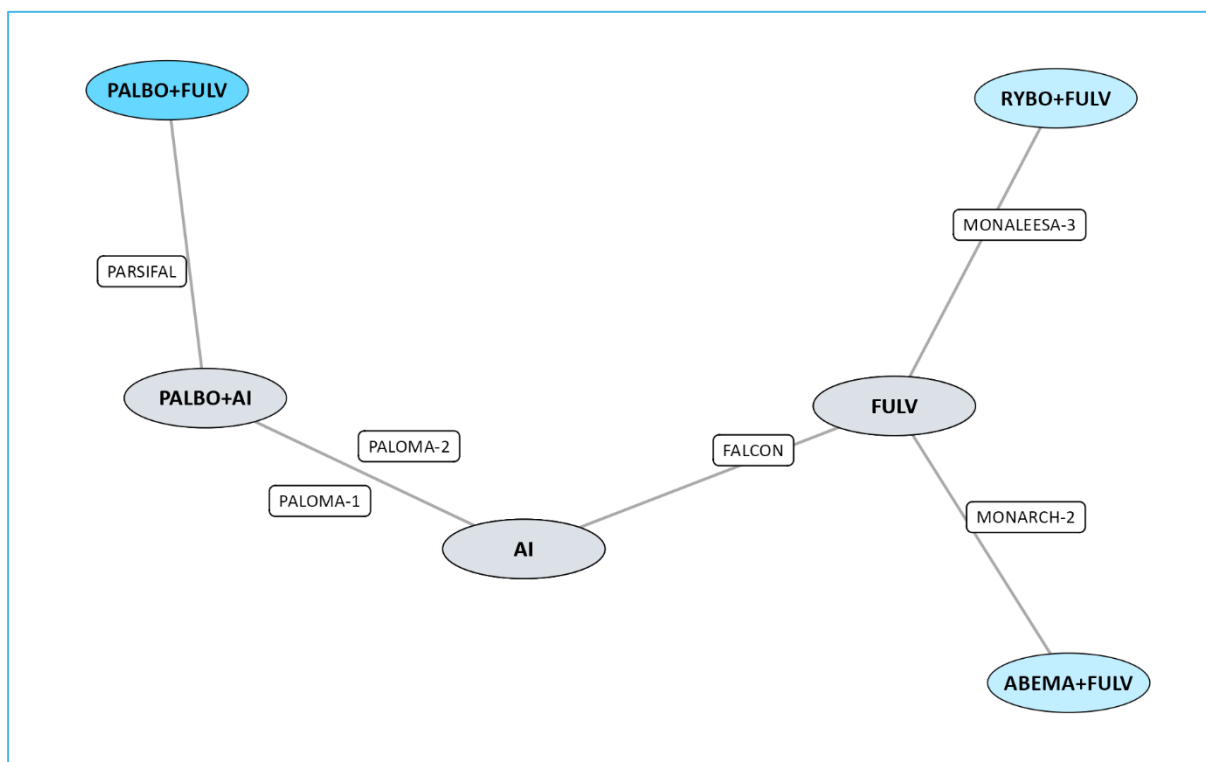
Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	selnHR*
PARSIFAL	PALBO+FULV vs PALBO+AI	Llombart-Cussac 2025	1 linia, późny nawrót + <i>de novo</i> 210 vs 209	87,6	65,6 (52,9; 73,2) vs 61,6 (55,7; 66,4)	1,01 (0,80; 1,28)	0,0119	0,1199
MONALE-ESA-3	RYBO+FULV vs FULV	Neven 2023	1 linia, późny nawrót + <i>de novo</i> 237 vs 128	70,8	67,6 vs 51,8	0,67 (0,50; 0,90)	-0,3958	0,1476
PALOMA-1	PALBO+AI vs AI	Finn 2020	1 linia, późny nawrót 25 vs 30	64,7	37,5 (28,1; 75,5) vs 31,5 (26,0; 50,5)	0,77 (0,40; 1,46)	-0,2689	0,3303
PALOMA-2	PALBO+AI vs AI	Slamon 2024	1 linia, późny nawrót 179 vs 93	90,1	66,3 (52,1; 79,7) vs 47,4 (37,7; 57,0)	0,73 (0,53; 1,01)	-0,3125	0,1645
FALCON	FULV vs AI	Robertson 2025	bez wcześniejszej terapii hormonalnej 232 vs 230	37,1	44,8 (37,8; 57,6) vs 42,7 (36,6 vs 50,1)	0,97 (0,77; 1,21)	-0,0354	0,1153
MONARCH-2	ABEMA+FULV vs FULV	EPAR 2018	bez wcześniejszej terapii hormonalnej 28 vs 16	bd.	NO	0,71 (0,19; 2,69)	-0,3457	0,6818

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 13. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na

hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, analiza wrażliwości – maksymalny FU.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC. Wyniki (mediana HR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu PALBO+FULV z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, analiza wrażliwości – maksymalny FU; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

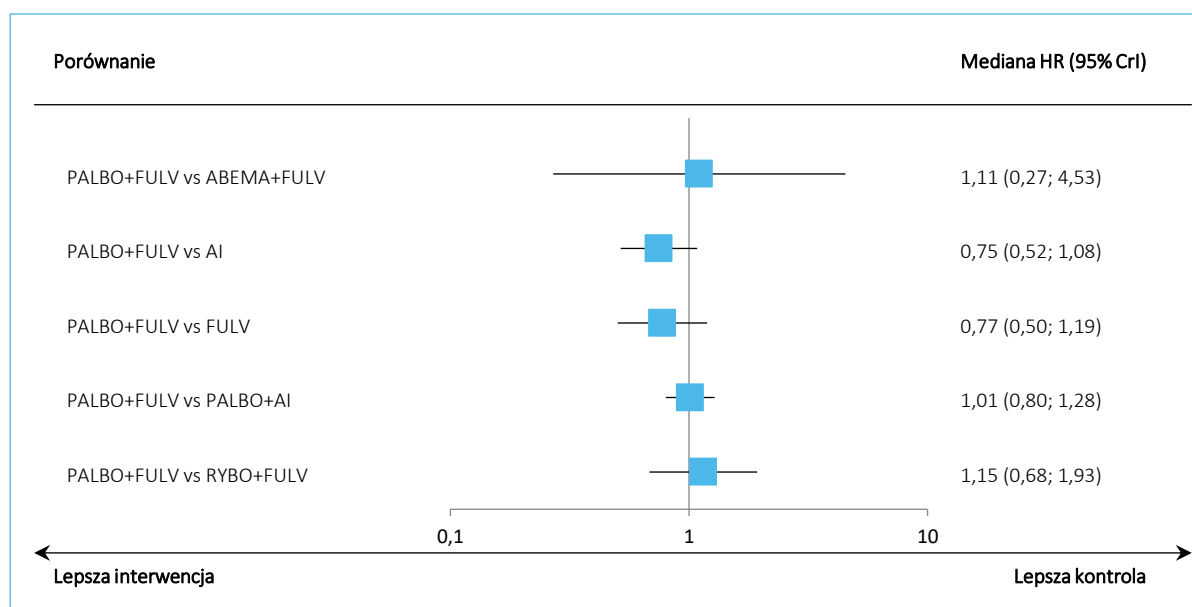
Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 9,975)	Model random (DIC = 10,564)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	1,11 (0,27; 4,53)	1,05 (0,22; 5,61)
PALBO+FULV vs AI	0,75 (0,52; 1,08)	0,75 (0,38; 1,46)
PALBO+FULV vs FULV	0,77 (0,50; 1,19)	0,78 (0,34; 1,77)
PALBO+FULV vs PALBO+AI	1,01 (0,80; 1,28)	1,01 (0,60; 1,67)
PALBO+FULV vs RYBO+FULV	1,15 (0,68; 1,93)	1,15 (0,44; 3,05)

W porównaniu palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem z abemacyklibem również skojarzonym z fulwestrantem, nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w przeżyciu całkowitym pacjentów: HR = 1,11 (95% CrI: 0,27; 4,53). Podobnie, nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic względem rybocyklibu skojarzonego z fulwestrantem, HR = 1,15 (95% CrI: 0,68; 1,93). Uwzględnienie danych z

dłuższego okresu obserwacji nie wpłynęło więc istotnie na wyniki prowadzonego porównania pośredniego.

Wyniki dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 14. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, analiza wrażliwości – maksymalny FU; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *fixed*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny przeżycia pacjentek. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 42. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, analiza wrażliwości – maksymalny FU; model *fixed*.

Ranking, model: <i>fixed</i>	1	2	3	4	5	6	SUCRA
RYBO+FULV	34,92%	34,84%	17,11%	12,33%	0,65%	0,15%	78,12%
PALBO+AI	8,70%	29,07%	38,83%	20,06%	2,83%	0,52%	63,84%
PALBO+FULV	12,00%	24,62%	31,04%	22,12%	6,48%	3,74%	60,47%
ABEMA+FULV	44,36%	9,62%	5,12%	9,30%	4,18%	27,42%	59,68%

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	5	6	SUCRA
FULV	0,01%	1,69%	6,24%	20,78%	45,85%	25,44%	22,58%
AI	0,00%	0,17%	1,66%	15,41%	40,02%	42,74%	15,30%

W rankingu skuteczności uszeregowanych według malejącej skuteczności w wydłużaniu życia pacjentek, schemat PALBO+FULV znajdował się na 3 miejscu, z parametrem SUCRA wynoszącym 60,47%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 43. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, analiza wrażliwości – maksymalny FU; model *fixed*.

RYBO_FULV	1,13 (0,72; 1,81)	1,15 (0,68; 1,93)	1,04 (0,27; 4,08)	1,48 (1,11; 1,97)	1,53 (1,06; 2,20)
0,88 (0,55; 1,39)	PALBO_AI	1,01 (0,80; 1,28)	0,92 (0,23; 3,69)	1,31 (0,91; 1,88)	1,35 (1,02; 1,80)
0,87 (0,52; 1,46)	0,99 (0,78; 1,25)	PALBO_FULV	0,90 (0,22; 3,71)	1,29 (0,84; 1,99)	1,34 (0,92; 1,93)
0,96 (0,25; 3,76)	1,09 (0,27; 4,35)	1,11 (0,27; 4,53)	ABEMA_FULV	1,42 (0,37; 5,34)	1,48 (0,38; 5,64)
0,67 (0,51; 0,90)	0,77 (0,53; 1,10)	0,77 (0,50; 1,19)	0,70 (0,19; 2,67)	FULV	1,04 (0,82; 1,30)
0,65 (0,45; 0,94)	0,74 (0,55; 0,98)	0,75 (0,52; 1,08)	0,68 (0,18; 2,64)	0,97 (0,77; 1,21)	AI

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

5.2.2.2 Pacjentki odporne na hormonoterapię

5.2.2.2.1 Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporna na hormonoterapię (wczesny nawrót)

W opisywanym wariancie oceny przeżycia całkowitego uwzględniono wyniki dla pacjentek opornych na hormonoterapię, które otrzymały leczenie palbocyklibem w ramach 1 linii leczenia choroby zaawansowanej – podgrupy takie raportowano w badaniu PALOMA-3 oraz MONARCH-2, i w praktyce obejmowały one pacjentki z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w

ciągu roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej. Dostępność danych pozwoliła więc na porównanie w tym zakresie jedynie schematów PALBO+FULV vs FULV oraz ABEMA+FULV vs FULV.

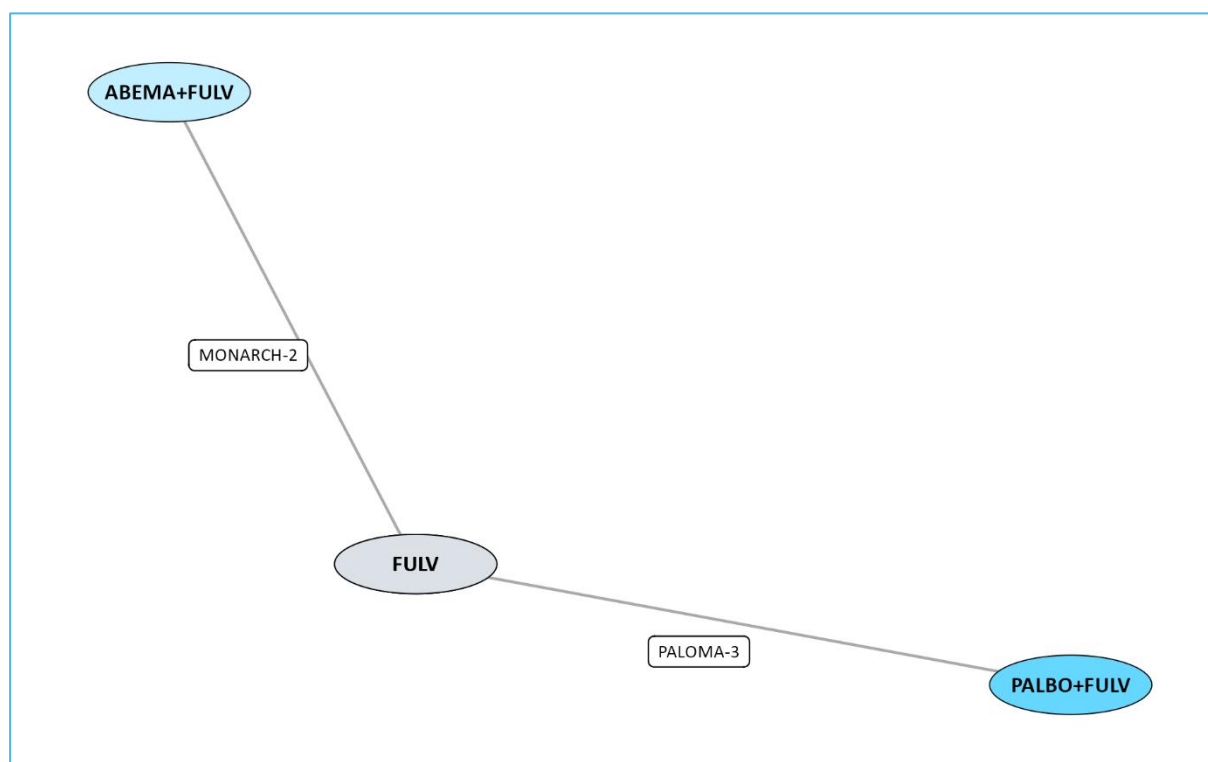
Tabela 44. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporne na hormonoterapię (wczesny nawrót).

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	slnHR*
PALOMA-3	PALBO+FULV vs FULV	Turner 2018	1 linia, szybka progresja 74 vs 40	44,8	36,1 (27,6; 43,7) vs 24,7 (19,5; 34,6)	0,70 (0,43; 1,14)	-0,3565	0,2487
MONARCH-2	ABEMA+FULV vs FULV	Neven 2021	1 linia, szybka progresja 265 vs 133	47,7	43,6 (bd.) vs 37,25 (bd.)	0,85 (0,64; 1,14)	-0,1614	0,1470

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 15. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporne na hormonoterapię (wczesny nawrót).



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego w zakresie oceny całkowitego przeżycia pacjentów w populacji ITT. Ponieważ wskaźnik DIC dla obu ocenianych modeli był podobny, wybrano model *fixed* jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

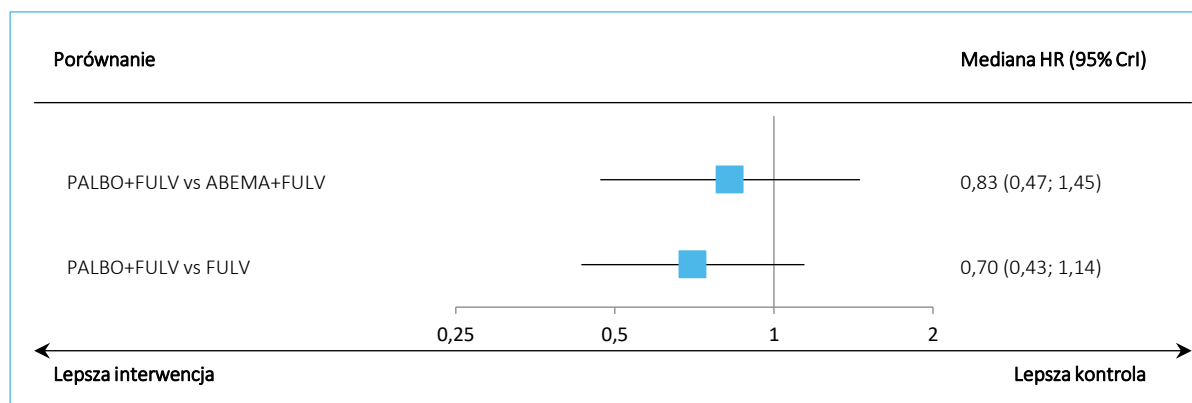
Tabela 45. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 3,984)	Model random (DIC = 3,977)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	0,83 (0,47; 1,45)	0,83 (0,37; 1,86)
PALBO+FULV vs FULV	0,70 (0,43; 1,14)	0,70 (0,37; 1,33)

W przeprowadzonej analizie porównania pośredniego obserwowano podobne przeżycie całkowite pacjentek otrzymujących schemat oparty na palbocyklibie oraz schemat oparty na abemacyklibie: HR = 0,83 (95% CrI: 0,47; 1,45).

Wyniki dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 16. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *fixed*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny przeżycia pacjentek. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 46. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
PALBO+FULV	74,36%	18,35%	7,29%	83,53%
ABEMA+FULV	24,60%	62,62%	12,78%	55,91%
FULV	1,04%	19,03%	79,93%	10,56%

Schemat palbocyklibu podawanego razem z fulwestrantem miał największe prawdopodobieństwo uzyskania 1 miejsca w rankingu (74,36%), natomiast parametr SUCRA dla tego schematu wynosił 83,53%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 47. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); model *fixed*.

PALBO+FULV	1,21 (0,69; 2,13)	1,43 (0,88; 2,31)
0,83 (0,47; 1,45)	ABEMA+FULV	1,18 (0,88; 1,57)
0,70 (0,43; 1,14)	0,85 (0,64; 1,14)	FULV

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

5.2.2.2.1 Populacja oporna na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej)

W opisywanym wariancie oceny przeżycia całkowitego uwzględniono wyniki dla pacjentek opornych na hormonoterapię, w bardziej ogólnej populacji obejmującej pacjentki z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w ciągu roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej, lub pacjentki z progresją podczas hormonoterapii stosowanej w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej. Taka bardziej ogólna populacja stanowiła najczęściej populację ITT analizowanych badań dotyczących pacjentek opornych na hormonoterapię i pozwoliła na porównanie w szerszym zakresie palbocyklibu zarówno z rybocyklibem, jaki i abemacyklibem.

Dane wyjściowe, wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

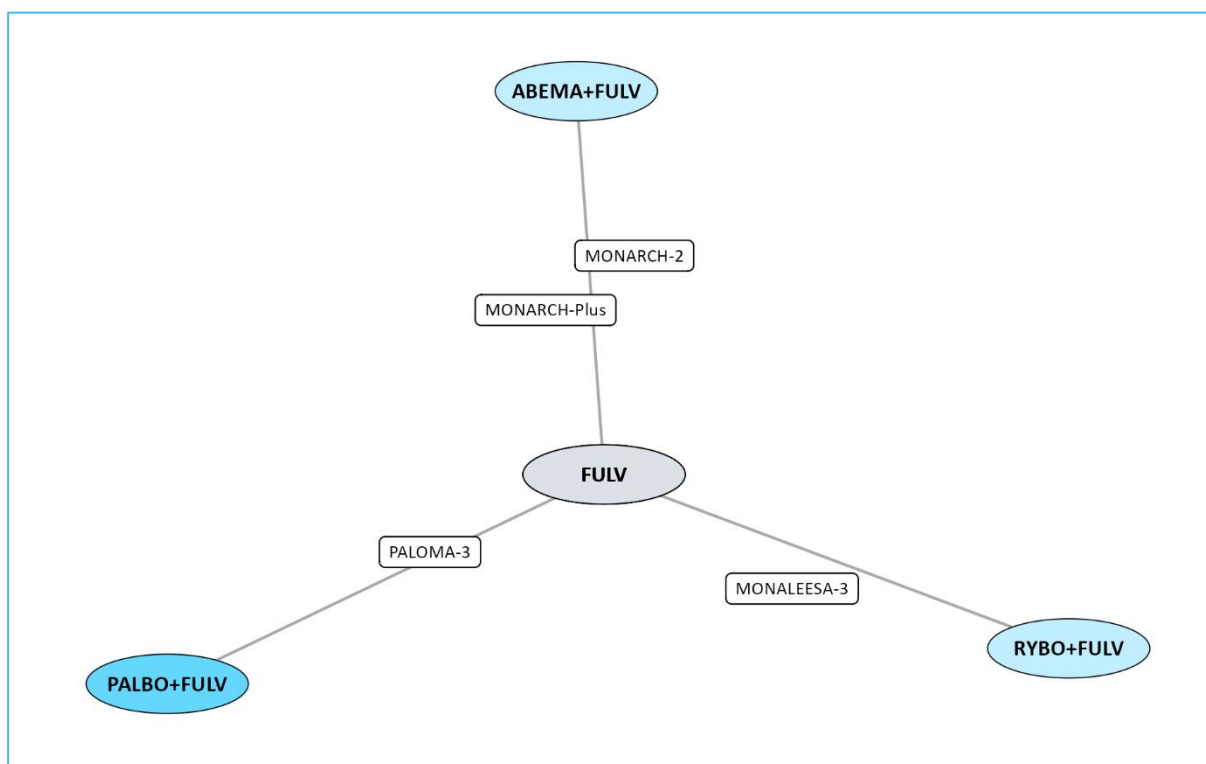
Tabela 48. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	selnHR*
PALOMA-3	PALBO+FULV vs FULV	Turner 2018	1 + 2 linia, szybka progresja 347 vs 174	44,8	34,9 (28,8; 40,0) vs 28,0 (23,6 vs 34,6)	0,81 (0,64; 1,03)	-0,2084	0,1214
MONALE-ESA-3	RYBO+FULV vs FULV	Slamon 2020	1 + 2 linia, szybka progresja 237 vs 109	39,4	bd.	0,73 (0,53; 1,00)	-0,3174	0,1620
MONARCH-2	ABEMA+FULV vs FULV	Sledge 2020	1 + 2 linia, szybka progresja 446 vs 223	47,7	46,7 (bd.) vs 37,3 (bd.)	0,76 (0,61; 0,95)	-0,2787	0,1133
MONARCH-PLUS	ABEMA+FULV vs FULV	Hu 2025	1 + 2 linia, szybka progresja 104 vs 53	26,0	NO	0,51 (0,28; 0,93)	-0,6704	0,3056

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 17. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim OS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego w zakresie oceny całkowitego przeżycia pacjentów w populacji ITT. Ponieważ wskaźnik DIC dla obu ocenianych modeli był podobny (nieco niższy w przypadku modelu *fixed*), wybrano model *fixed* jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

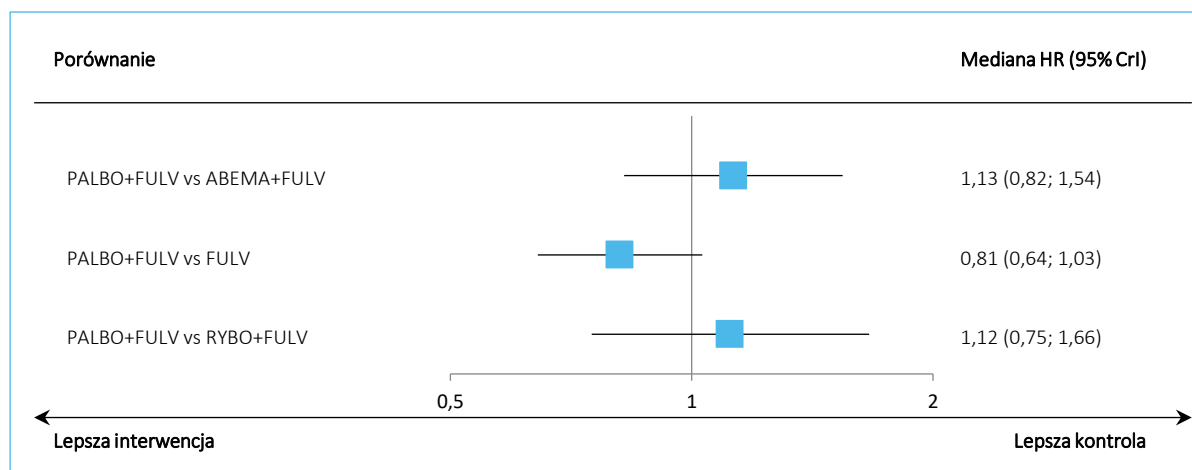
Tabela 49. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed (DIC = 7,438)</u>	Model random (DIC = 7,647)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	1,13 (0,82; 1,54)	1,19 (0,45; 3,49)
PALBO+FULV vs FULV	0,81 (0,64; 1,03)	0,81 (0,36; 1,85)
PALBO+FULV vs RYBO+FULV	1,12 (0,75; 1,66)	1,12 (0,35; 3,61)

W przeprowadzonej metaanalizie sieciowej obserwowano podobny wpływ ocenianych interwencji na przeżycie pacjentów. W porównaniu schematów PALBO+FULV vs ABEMA+FULV hazard względny dla zgonu wynosił 1,13 (95% CrI: 0,82; 1,54) i nie był znamieny statystycznie. Podobnie, w porównaniu PALBO+FULV vs RYBO+FULV hazard względny nie wskazywał na znamienne różnice: HR = 1,12 (95% CrI: 0,75; 1,66).

Wyniki dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 18. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *fixed*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny przeżycia pacjentek. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 50. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
ABEMA+FULV	44,93%	39,43%	15,52%	0,12%	76,39%
RYBO+FULV	43,16%	31,90%	22,42%	2,52%	71,90%
PALBO+FULV	11,91%	28,56%	55,37%	4,16%	49,41%
FULV	0,00%	0,10%	6,69%	93,21%	2,30%

W rankingu interwencji uwzględnionych w sieci porównania pośredniego schemat PALBO+FULV miał najwyższe prawdopodobieństwo uzyskania 3 miejsca (55,37%), z parametrem SUCRA wynoszącym 49,41%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w

kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model *fixed*.

ABEMA+FULV	1,01 (0,69; 1,48)	1,13 (0,82; 1,54)	1,39 (1,12; 1,71)
0,99 (0,68; 1,45)	RYBO+FULV	1,12 (0,75; 1,66)	1,37 (1,00; 1,89)
0,89 (0,65; 1,21)	0,90 (0,60; 1,33)	PALBO+FULV	1,23 (0,97; 1,56)
0,72 (0,59; 0,89)	0,73 (0,53; 1,00)	0,81 (0,64; 1,03)	FULV

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

5.2.2.2.1.1 Analiza wrażliwości – przeżycie całkowite (OS) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji

W ramach dodatkowego wariantu analizy porównania pośredniego rozpatrywano również wariant, gdzie dane odnośnie przeżycia całkowitego pochodziły z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. Analiza dotyczyła ogólnej populacji pacjentek opornych na hormonoterapię obejmującej pacjentki z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w ciągu roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej, lub pacjentki z progresją podczas hormonoterapii stosowanej w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej (leczonych w ramach 1 i 2 linii leczenia choroby zaawansowanej).

Dane wyjściowe, wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 52. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); analiza wrażliwości – maksymalny FU.

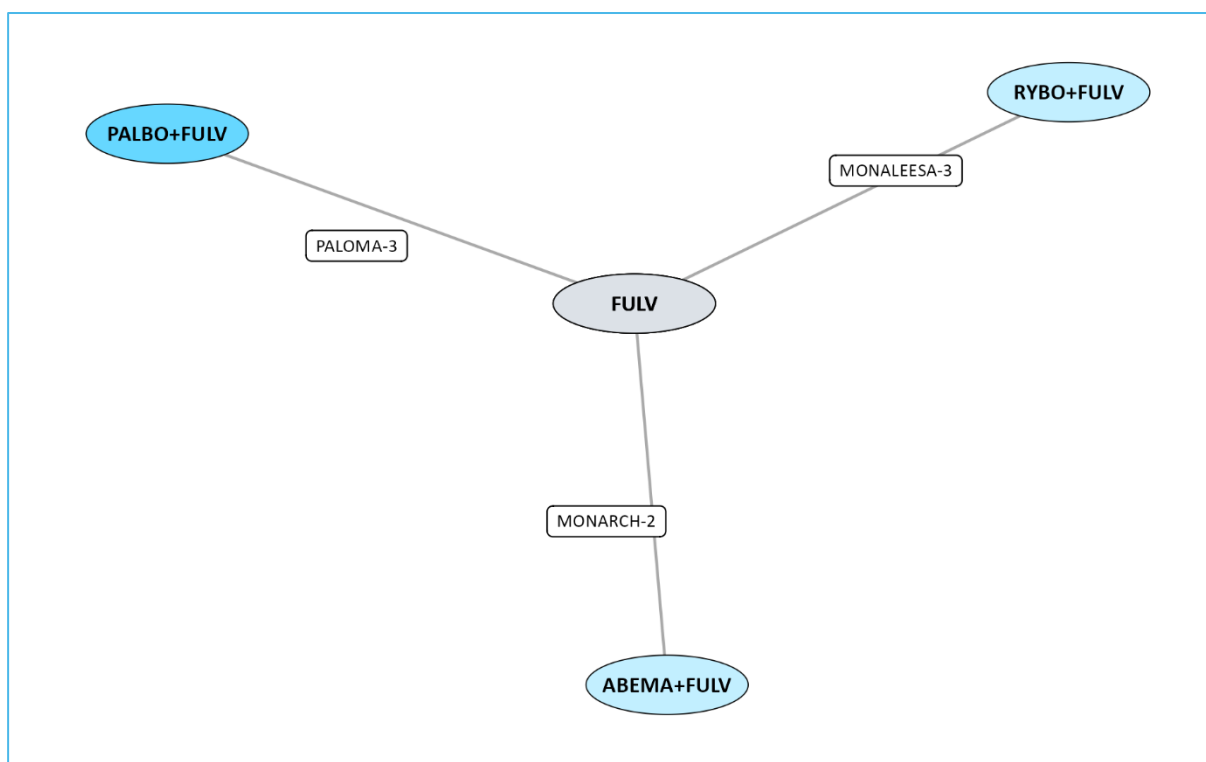
Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	selnHR*
PALOMA-3	PALBO+FULV vs FULV	Cristofanilli 2022	1 + 2 linia, szybka progresja 347 vs 174	73,3	34,8 (28,8; 39,9) vs 28,0 (23,5; 33,8)	0,81 (0,65; 0,99)	-0,2204	0,1073
MONALE-ESA-3	RYBO+FULV vs FULV	Neven 2023	1 + 2 linia, szybka progresja 237 vs 109	70,8	39,7 (bd.) vs 33,7 (bd.)	0,80 (0,61; 1,05)	-0,2214	0,1359

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	selnHR*
MONARCH-2	ABEMA+FULV vs FULV	Llombart-Cussac 2023	1 + 2 linia, szybka progresja 446 vs 223	80,0	45,8 (bd.) vs 37,2 (bd.)	0,78 (0,64; 0,96)	-0,2431	0,1005

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 19. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim OS; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); analiza wrażliwości – maksymalny FU.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego w zakresie oceny całkowitego przeżycia pacjentów w populacji ITT. Ponieważ wskaźnik DIC dla obu ocenianych modeli był podobny, wybrano model *fixed* jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

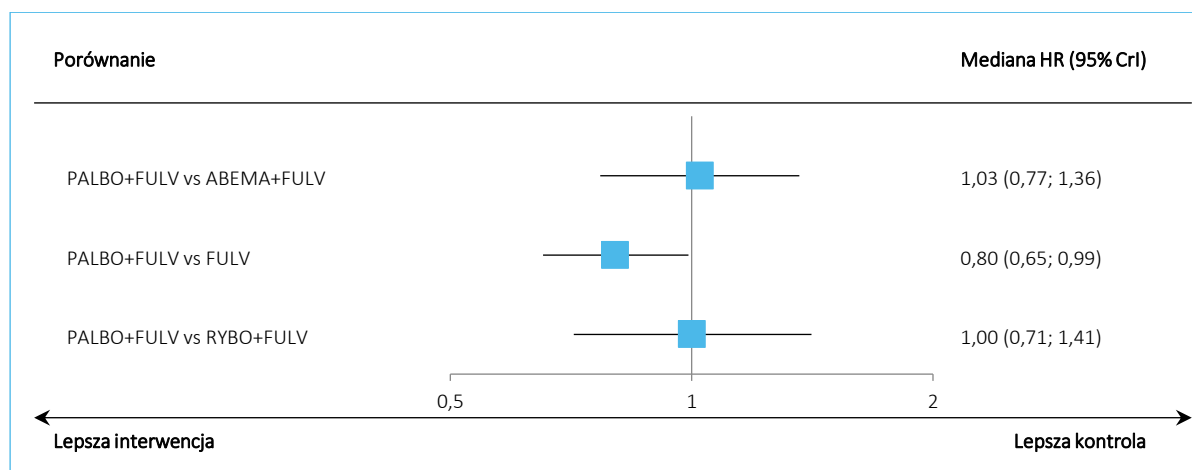
Tabela 53. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); analiza wrażliwości – maksymalny FU; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 5,989)	Model random (DIC = 5,923)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	1,03 (0,77; 1,36)	1,02 (0,61; 1,70)
PALBO+FULV vs FULV	0,80 (0,65; 0,99)	0,81 (0,56; 1,16)
PALBO+FULV vs RYBO+FULV	1,00 (0,71; 1,41)	1,00 (0,58; 1,72)

Wykorzystując dane z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla uwzględnianych w sieci badań, uzyskano zbliżone wyniki do tych odnotowanych w podstawowym wariancie analizy – nie obserwowano istotnych statystycznie różnic zarówno w porównaniu schematów PALBO+FULV vs ABEMA+FULV, HR = 1,03 (95% CrI: 0,77; 1,36), jak i schematów PALBO+FULV vs RYBO+FULV, HR = 1,00 (95% CrI: 0,71; 1,41).

Wyniki dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 20. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); analiza wrażliwości – maksymalny FU; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *fixed*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny przeżycia pacjentek. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 54. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena OS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); analiza wrażliwości – maksymalny FU; model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
ABEMA+FULV	38,20%	35,69%	25,30%	0,82%	70,42%
PALBO+FULV	28,83%	35,49%	33,76%	1,93%	63,74%
RYBO+FULV	32,98%	28,65%	33,23%	5,14%	63,15%
FULV	0,00%	0,17%	7,71%	92,12%	2,69%

W rankingu interwencji uwzględnionych w sieci porównania pośredniego schemat PALBO+FULV miał najwyższe prawdopodobieństwo uzyskania 2 miejsca, z parametrem SUCRA wynoszącym 63,74%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena OS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); analiza wrażliwości – maksymalny FU; model *fixed*.

ABEMA+FULV	1,03 (0,77; 1,36)	1,02 (0,73; 1,43)	1,28 (1,05; 1,55)
0,98 (0,73; 1,30)	PALBO+FULV	1,00 (0,71; 1,40)	1,24 (1,01; 1,53)
0,98 (0,70; 1,36)	1,00 (0,71; 1,41)	RYBO+FULV	1,25 (0,95; 1,63)
0,78 (0,64; 0,96)	0,80 (0,65; 0,99)	0,80 (0,61; 1,05)	FULV

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

5.2.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

5.2.3.1 Pacjentki wrażliwe na hormonoterapię

Informacje odnośnie obiektywnej odpowiedzi na leczenie w ocenianych badaniach były raportowane w najczęściej w całej populacji danego badania (ITT) i dane z badania *FLIPPER* dotyczyły populacji ogólnej pacjentek hormonowrażliwych (zarówno pacjentek z późnym nawrotem, jak i pacjentek diagnozowanych *de novo* w stadium choroby zaawansowanej). W populacjach ITT badań *MONALEESA-3* oraz *MONARCH-2* uwzględniano również pacjentki hormonooporne, więc danych z tych badań nie uwzględniono

w obliczeniach. W dokumencie *EPAR 2018* prezentowano jednak wyniki dla początkowej kohorty badania *MONARCH-2*, obejmującej pacjentki nie otrzymujące wcześniej leczenie hormonalnego (*de novo*), więc wykorzystano te dane jako najbardziej zbliżone do tych raportowanych w badaniu *FLIPPER*, co pozwoliło na porównanie schematu PALBO+FULV ze schematem ABEMA+FULV.

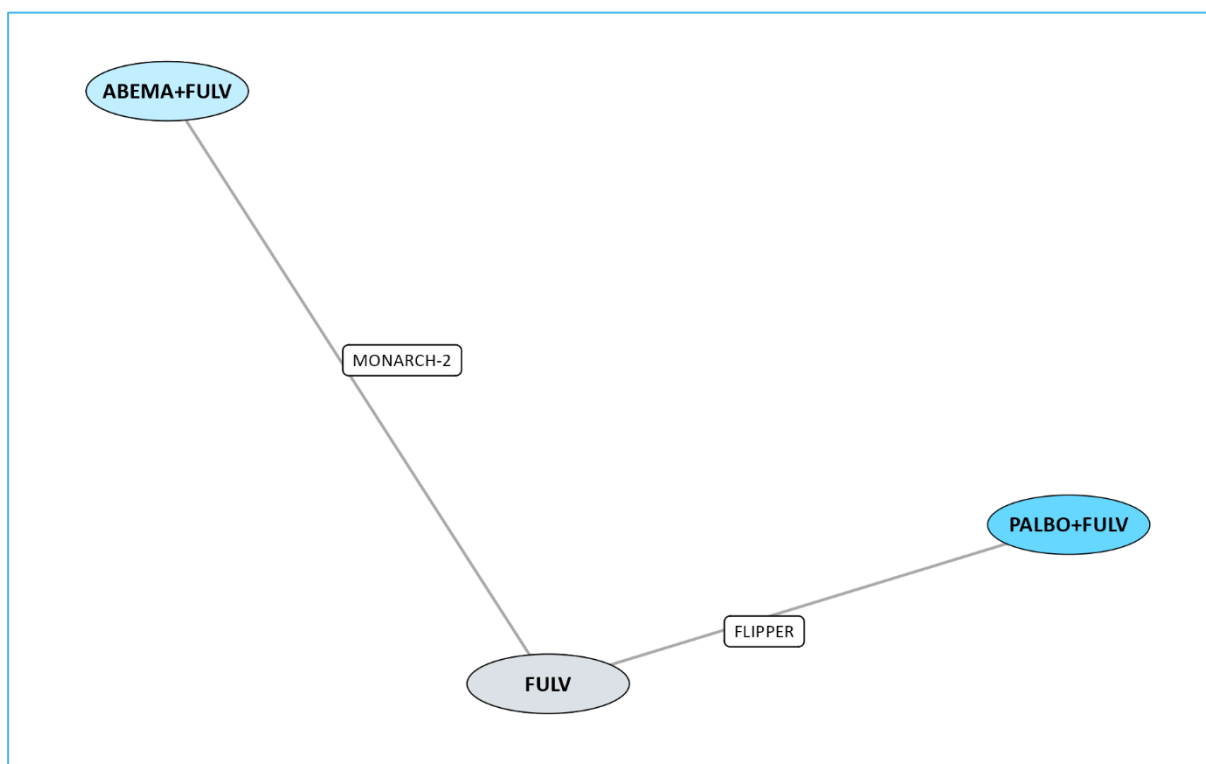
W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe (liczba oraz odsetek chorych, u których odnotowano całkowitą bądź częściową odpowiedź na leczenie), które wykorzystano w obliczeniach.

Tabela 56. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR); pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Populacja	Interwencja			Kontrola		
					n	N	%	n	N	%
<i>FLIPPER</i>	<i>Albanell 2022</i>	PALBO+FULV	FULV	1 linia, późny nawrót + <i>de novo</i>	43	63	68,3%	27	64	42,2%
<i>MONARCH-2</i>	<i>EPAR 2018</i>	ABEMA+FULV	FULV	1 linia, brak wcześniejszej hormonoterapii	12	28	42,9%	8	16	50,0%

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 21. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim oceny ORR; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC, a także z uwagi na bardziej spójne przedziały wiarygodności w tym modelu. Wyniki (mediana OR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu PALBO+FULV z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

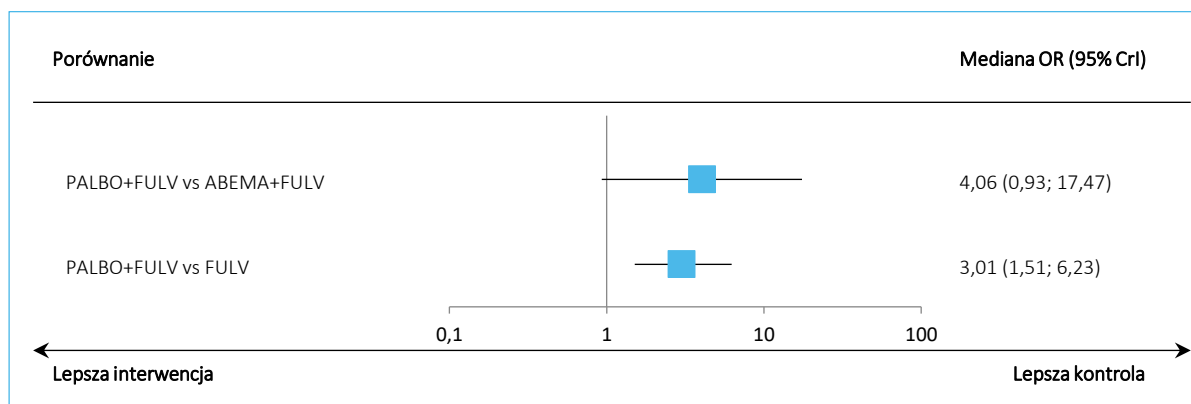
Tabela 57. Wyniki analizy porównania pośredniego: ORR; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 8,053)	Model random (DIC = 8,192)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	4,06 (0,93; 17,47)	4,06 (0,40; 43,11)
PALBO+FULV vs FULV	3,01 (1,51; 6,23)	3,01 (0,69; 13,46)

W porównaniu schematów PALBO+FULV oraz ABEMA+FULV, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w szansie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie: OR = 4,06 (95% CrI: 0,93; 17,47).

Wyniki uzyskane w modelu efektów stałych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 22. Wyniki analizy porównania pośredniego: ORR; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 58. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ORR, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię; model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
PALBO+FULV	96,87%	3,12%	0,02%	98,43%
FULV	0,09%	68,07%	31,84%	34,13%
ABEMA+FULV	3,04%	28,82%	68,14%	17,45%

Schemat PALBO+FULV uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią w sieci, według wskaźnika SUCRA, który wynosił dla tego schematu 98,43%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 59. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ORR, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię ogółem; model *fixed*.

PALBO+FULV	0,33 (0,16; 0,66)	0,25 (0,06; 1,07)
3,01 (1,51; 6,23)	FULV	0,74 (0,21; 2,64)
4,06 (0,93; 17,47)	1,35 (0,38; 4,76)	ABEMA+FULV

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

5.2.3.2 Pacjentki odporne na hormonoterapię

Informacje odnośnie odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentek opornych na hormonoterapię przedstawiono w badaniach *PALOMA-3* oraz *MONARCH-2* i *MONARCH-PLUS*. Dane dla tego punktu końcowego raportowano dla populacji ITT obu tych badań, co stanowiło ograniczenie, gdyż populacje te uwzględniały również pacjentki po niepowodzeniu hormonoterapii zastosowanej w ramach 1 linii leczenia choroby zaawansowanej (czyli ogółem, część pacjentek otrzymywała oceniane interwencje w ramach 2 linii leczenia choroby zaawansowanej).

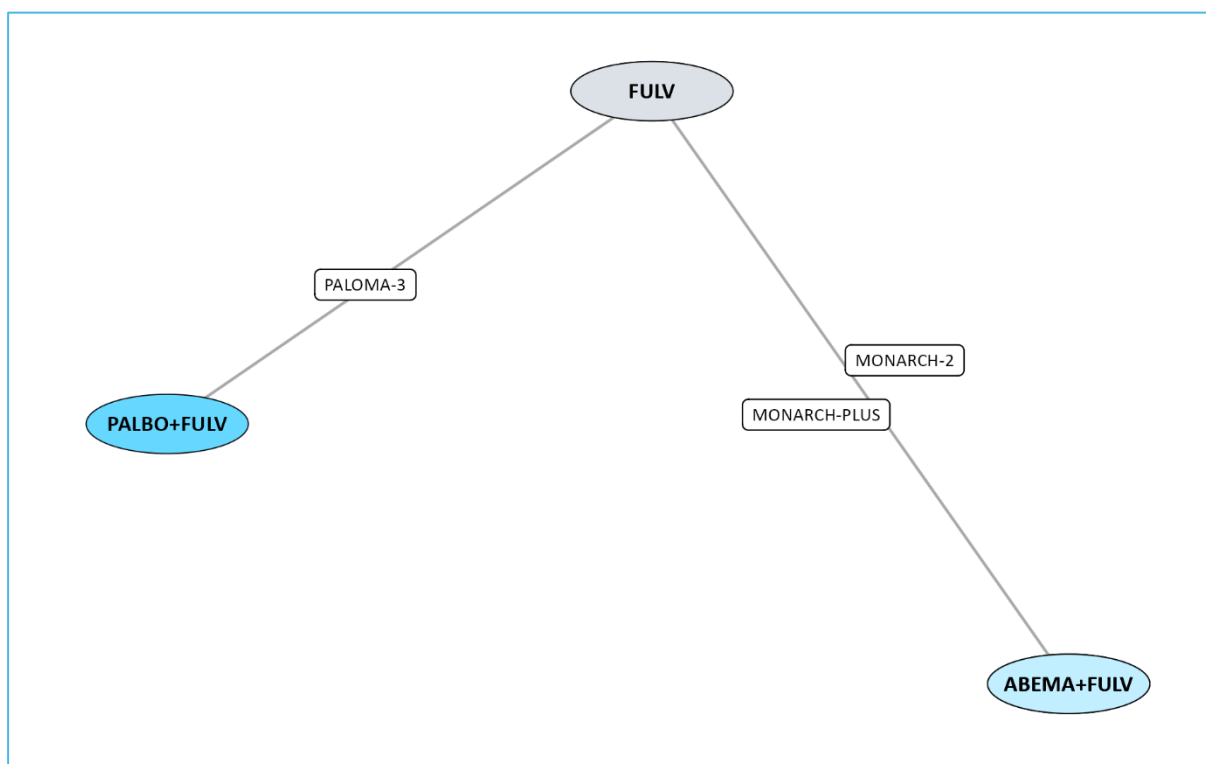
W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe (liczba oraz odsetek chorych, u których odnotowano całkowitą bądź częściową odpowiedź na leczenie), które wykorzystano w obliczeniach.

Tabela 60. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR); pacjentki odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Populacja	Interwencja			Kontrola		
					n	N	%	n	N	%
<i>PALOMA-3</i>	<i>Cristofanilli 2016</i>	PALBO+FULV	FULV	1 + 2 linia, szybka progresja	66	268	24,6%	15	138	10,9%
<i>MONARCH-2</i>	<i>Sledge 2017</i>	ABEMA+FULV	FULV	1 + 2 linia, szybka progresja	153	318	48,1%	35	164	21,3%
<i>MONARCH-PLUS</i>	<i>Hu 2025</i>	ABEMA+FULV	FULV	1 + 2 linia, szybka progresja	41	104	39,4%	6	53	11,3%

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 23. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim oceny ORR; pacjentki odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC, a także z uwagi na bardziej spójne przedziały wiarygodności w tym modelu. Wyniki (mediany OR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu PALBO+FULV z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

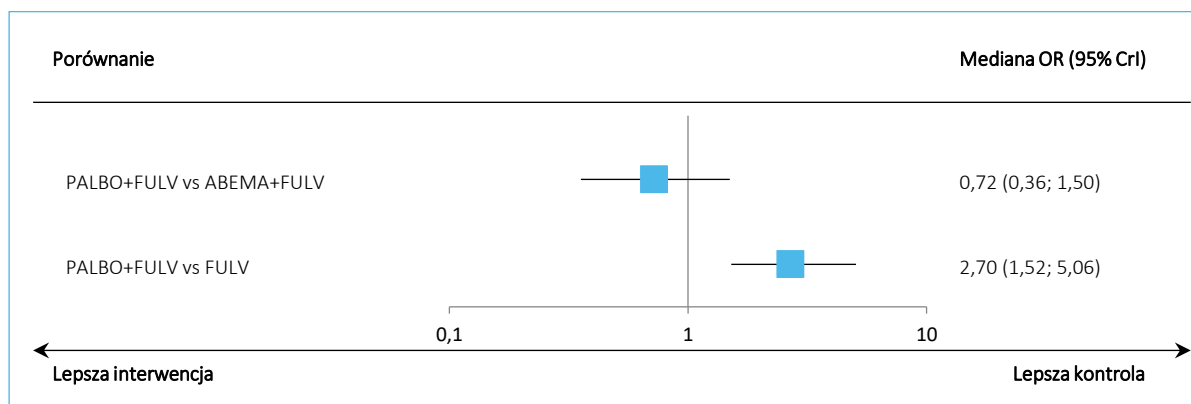
Tabela 61. Wyniki analizy porównania pośredniego: ORR; pacjentki odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed (DIC = 10,560)</u>	Model random (DIC = 11,512)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	0,72 (0,36; 1,50)	0,68 (0,07; 5,45)
PALBO+FULV vs FULV	2,70 (1,52; 5,06)	2,71 (0,44; 15,40)

W porównaniu pośrednim szansy uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy schematami PALBO+FULV vs ABEMA vs FULV: OR = 0,72 (95% CrI: 0,36; 1,50).

Wyniki uzyskane w modelu efektów stałych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 24. Wyniki analizy porównania pośredniego: ORR; pacjentki odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 62. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ORR, pacjentki odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
ABEMA+FULV	80,92%	19,08%	0,00%	90,46%
PALBO+FULV	19,08%	80,88%	0,04%	59,52%
FULV	0,00%	0,04%	99,96%	0,02%

W ramach rozpatrywanej sieci terapii, schemat PALBO+FULV miał największe prawdopodobieństwo uzyskania 2 miejsca w rankingu skuteczności, według parametru SUCRA (59,52%).

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ORR, pacjentki odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model *fixed*.

ABEMA+FULV	0,72 (0,36; 1,50)	0,27 (0,18; 0,39)
1,38 (0,67; 2,81)	PALBO+FULV	0,37 (0,20; 0,66)
3,73 (2,54; 5,60)	2,70 (1,52; 5,06)	FULV

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

5.3 Ocena jakości życia

5.3.1 Zmiana wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30

Porównanie pośrednie w zakresie oceny zmiany wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30 wykonano na podstawie danych z badań *PALOMA-3*, *MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS*. Dane te pozwoliły na porównanie schematu opartego na palbocyklibie, ze schematem leczenia opartym na abemacyklibie w ogólnej populacji odpornej na hormonoterapię. Wyjściowe dane, które wykorzystano w obliczeniach, zestawiono w tabeli poniżej.

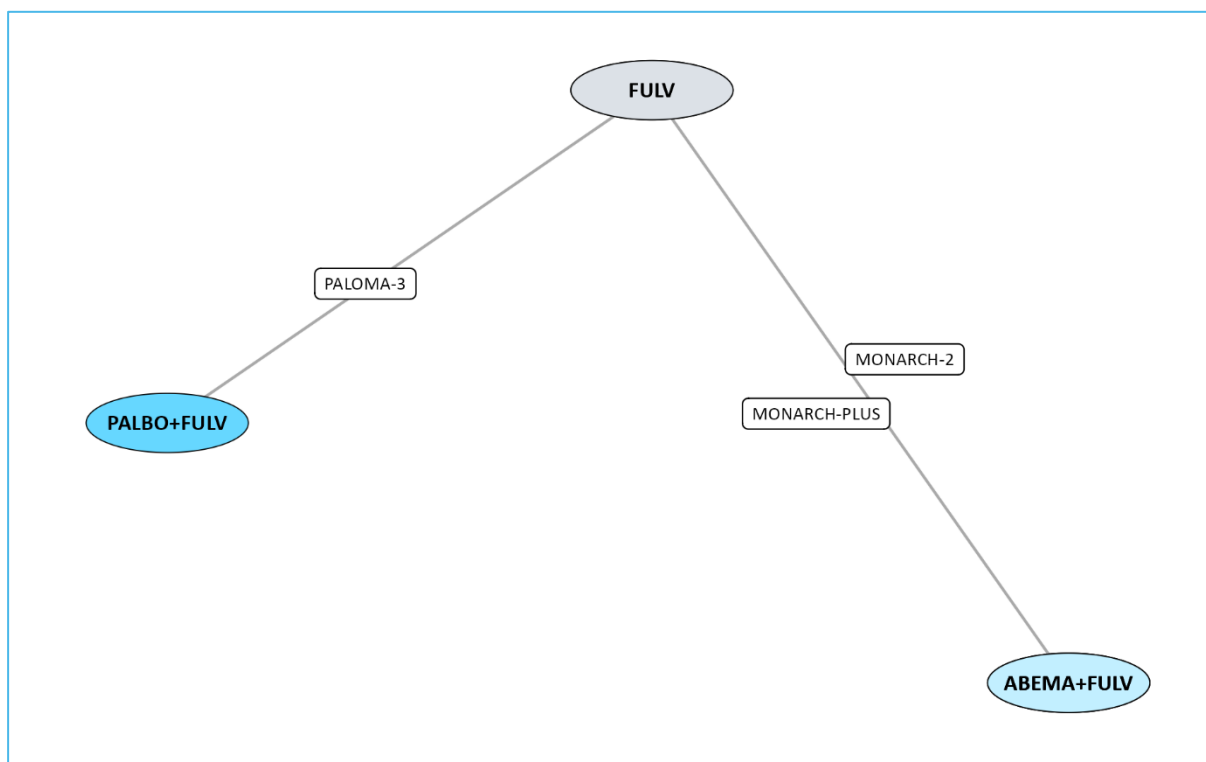
Tabela 64. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: zmiana wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Średnia zmiana (SE)
<i>PALOMA-3</i>	PALBO+FULV vs FULV	<i>Harbeck 2016</i>	1 + 2 linia, szybka progresja 335 vs 166	-0,9 (0,80) vs -4,0 (1,16)
<i>MONARCH-2</i>	ABEMA+FULV vs FULV	<i>Kaufman 2020</i>	1 + 2 linia, szybka progresja 441 vs 223	-1,4 (0,70) vs 0,10 (1,00)
<i>MONARCH-PLUS</i>	ABEMA+FULV vs FULV	<i>Hu 2025</i>	1 + 2 linia, szybka progresja 104 vs 53	-0,25 (1,53) vs 4,75 (2,39)

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 25. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim; ocena zmiana wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia

kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC, a także z uwagi na bardziej spójne przedziały wiarygodności w tym modelu. Wyniki (mediany MD wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu PALBO+FULV z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

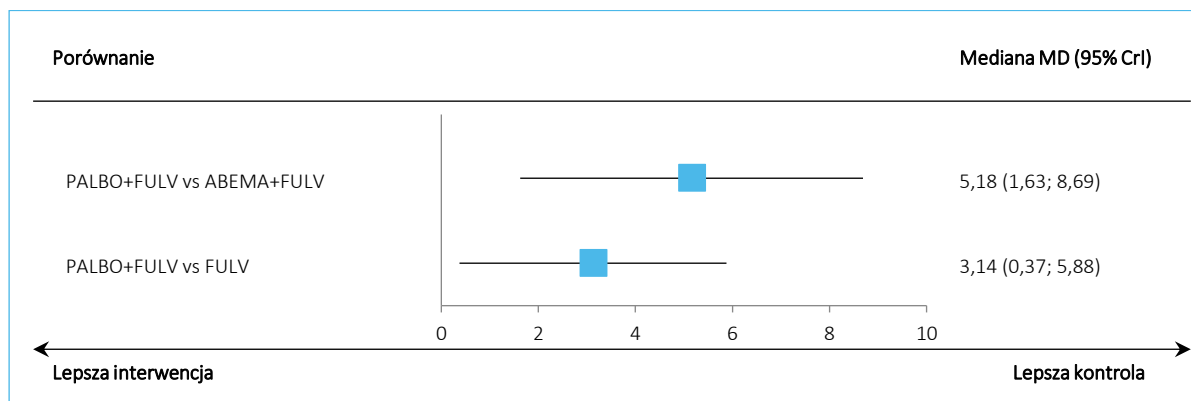
Tabela 65. Wyniki analizy porównania pośredniego: ocena zmiana wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed (DIC = 11,252)</u>	Model random (DIC = 11,389)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	5,18 (1,63; 8,69)	5,58 (-2,04; 14,19)
PALBO+FULV vs FULV	3,14 (0,37; 5,88)	3,11 (-3,49; 9,59)

Różnica średnich zmian od wartości wyjściowej wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30 pomiędzy schematami PALBO+FULV vs ABEMA+FULV wyniosła 5,18 (95% CrI: 1,63; 8,69), co wskazywało na korzystny, istotny statystycznie efekt terapii PALBO+FULV na jakość życia pacjentów.

Wyniki obliczeń dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 26. Wyniki analizy porównania pośredniego: ocena zmiana wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *fixed*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny wpływu na jakość życia pacjentów. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 66. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena zmiana wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
PALBO+FULV	98,69%	1,18%	0,13%	99,28%
FULV	1,18%	95,17%	3,65%	48,77%
ABEMA+FULV	0,13%	3,65%	96,22%	1,95%

W rankingu skuteczności interwencji uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, rozpatrywanym w kontekście korzystnego wpływu danej interwencji na jakość życia pacjentów, schemat PALBO+FULV miał największe prawdopodobieństwo uzyskania 1 miejsca, z parametrem SUCRA wynoszącym 99,28%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 67. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena zmiana wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model *fixed*.

PALBO+FULV	-3,14 (-5,88; -0,37)	-5,18 (-8,69; -1,63)
3,14 (0,37; 5,88)	FULV	-2,04 (-4,21; 0,20)
5,18 (1,63; 8,69)	2,04 (-0,20; 4,21)	ABEMA+FULV

5.3.2 Czas do pogorszenia ogólnej jakości życia

Porównanie pośrednie oceny czasu do pogorszenia ogólnej jakości życia według wskaźnika QLQ-C30 przeprowadzono na podstawie danych z 3 analizowanych badań: *PALOMA-3*, *MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS*, co pozwoliło na porównanie schematu PALBO+FULV ze schematem ABEMA+FULV. Wykorzystane w porównaniu pośrednim dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 68. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: czas do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).

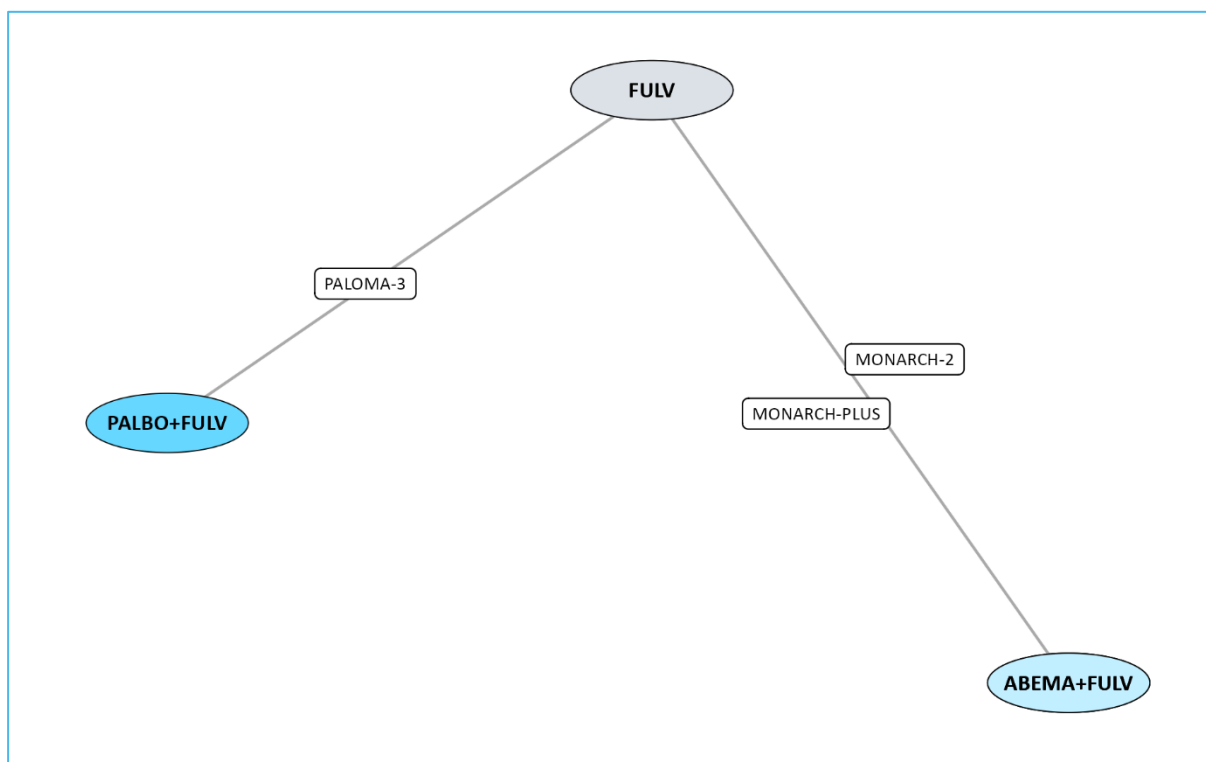
Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	seInHR*
<i>PALOMA-3</i>	PALBO+FULV vs FULV	<i>Harbeck 2016</i>	1 + 2 linia, szybka progresja 335 vs 166	8,9	NO vs NO (5,7; NO)	0,64 (0,45; 0,91)	-0,4453	0,1791
<i>MONARCH-2</i>	ABEMA+FULV vs FULV	<i>Kaufman 2020</i>	1 + 2 linia, szybka progresja 441 vs 223	bd.	bd.	0,80 (0,63; 1,02)	-0,2211	0,1229
<i>MONARCH-PLUS</i>	ABEMA+FULV vs FULV	<i>Hu 2025</i>	1 + 2 linia, szybka progresja 104 vs 53	26,0 vs 25,1	bd.	0,90 (0,49; 1,66)	-0,1033	0,3113

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 27. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim: czas do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika

kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na niższą wartość parametru DIC. Wyniki (mediany HR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu PALBO+FULV z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

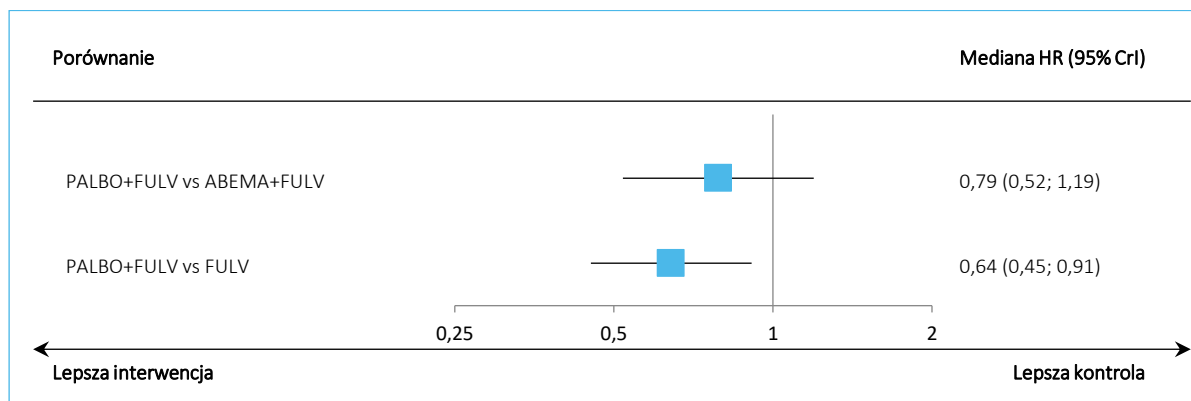
Tabela 69. Wyniki analizy porównania pośredniego: czas do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed (DIC = 4,112)</u>	Model random (DIC = 4,764)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	0,79 (0,52; 1,19)	0,79 (0,36; 1,62)
PALBO+FULV vs FULV	0,64 (0,45; 0,91)	0,65 (0,35; 1,17)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w porównaniu schematów PALBO+FULV oraz ABEMA+FULV w zakresie ryzyka pogorszenia jakości życia leczonych osób: HR = 0,79 (95% CrI: 0,52; 1,19).

Wyniki uzyskane w ramach modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 28. Wyniki analizy porównania pośredniego: czas do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *fixed*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny wpływu na jakość życia pacjentów. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 70. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; czas do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
PALBO+FULV	87,05%	12,28%	0,68%	93,19%
ABEMA+FULV	12,93%	83,53%	3,54%	54,69%
FULV	0,02%	4,20%	95,78%	2,12%

W prowadzonym rankingu skuteczności, schemat PALBO+FULV miał najwyższe prawdopodobieństwo uzyskania pierwszego miejsca w kontekście poprawy czasu do pogorszenia jakości życia leczonych chorych – wartość parametru SUCRA wynosiła 93,19%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 71. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, czas do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model *fixed*.

PALBO_FULV	1,27 (0,84; 1,92)	1,56 (1,10; 2,21)
0,79 (0,52; 1,19)	ABEMA_FULV	1,23 (0,98; 1,54)
0,64 (0,45; 0,91)	0,81 (0,65; 1,02)	FULV

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

5.3.3 Czas do pogorszenia objawu bólu

W tabeli poniżej podsumowano dane wyjściowe dotyczące oceny czasu do pogorszenia objawu bólu według kwestionariusza QLQ-C30. Dane odnośnie tego punktu końcowego odnaleziono w 3 ocenianych badaniach: *PALOMA-3*, *MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS*. Dane te pozwoliły na porównanie pośrednie schematów PALBO+FULV vs ABEMA+FULV.

Tabela 72. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: czas do pogorszenia jakości życia według podskali oceny bólu kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).

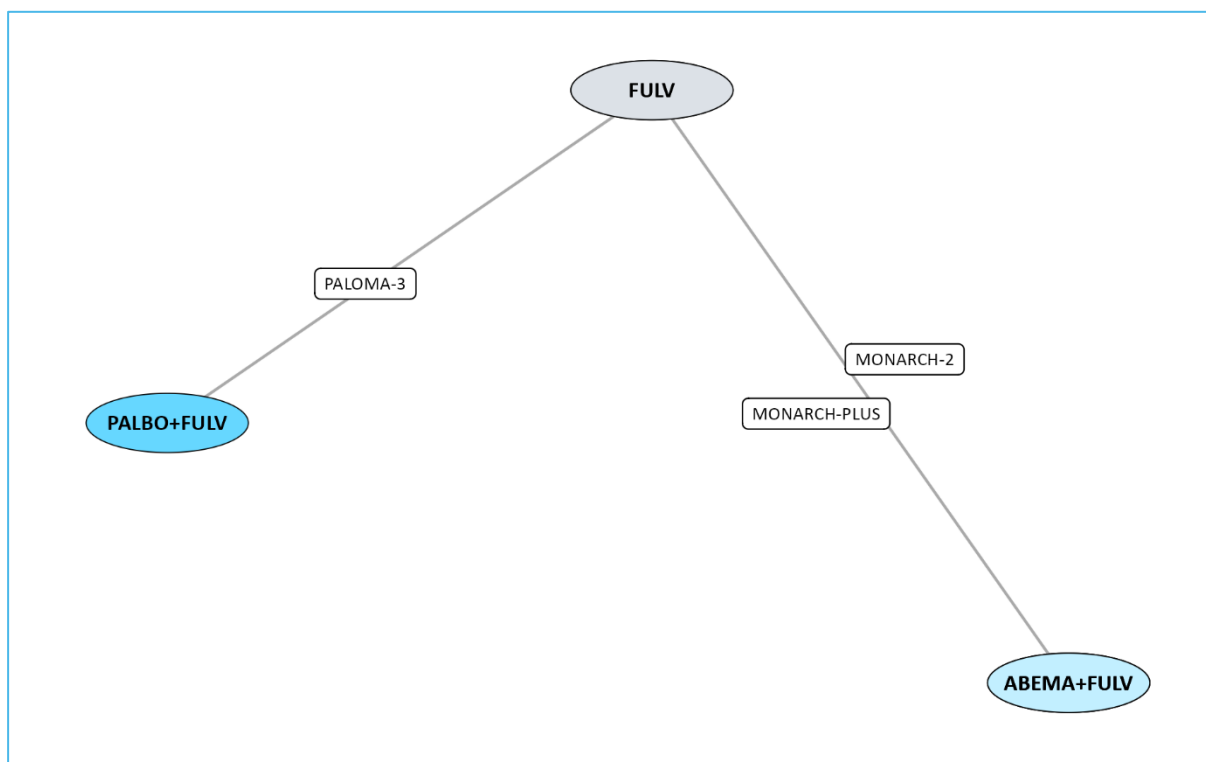
Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	selnHR*
<i>PALOMA-3</i>	PALBO+FULV vs FULV	<i>Harbeck 2016</i>	1 + 2 linia, szybka progresja 335 vs 166	8,9	8,0 (5,6; NO) vs 2,8 (2,3; 5,4)	0,64 (0,49; 0,85)	-0,4434	0,1409
<i>MONARCH-2</i>	ABEMA+FULV vs FULV	<i>Kaufman 2020</i>	1 + 2 linia, szybka progresja 441 vs 223	bd.	bd.	0,62 (0,48; 0,79)	-0,4848	0,1271
<i>MONARCH-PLUS</i>	ABEMA+FULV vs FULV	<i>Hu 2025</i>	1 + 2 linia, szybka progresja 104 vs 53	26,0 vs 25,1	bd.	0,47 (0,24; 0,89)	-0,7645	0,3317

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 29. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim: czas do pogorszenia jakości życia według podskali oceny bólu

kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na niższą wartość parametru DIC. Wyniki (mediany HR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu PALBO+FULV z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

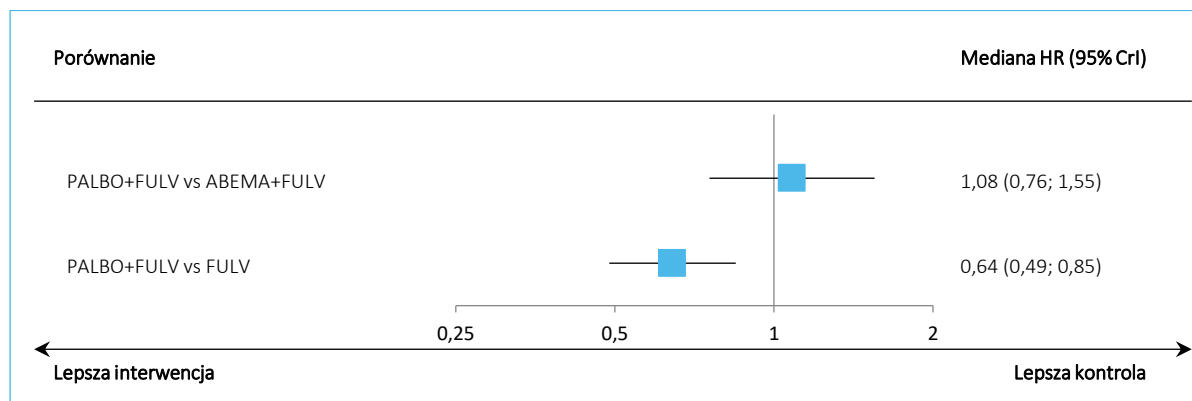
Tabela 73. Wyniki analizy porównania pośredniego: czas do pogorszenia jakości życia według podskali oceny bólu kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 4,609)	Model random (DIC = 5,310)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	1,08 (0,76; 1,55)	1,13 (0,39; 3,58)
PALBO+FULV vs FULV	0,64 (0,49; 0,85)	0,64 (0,26; 1,56)

W porównaniu palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem, z abemacyklibem również skojarzonym z fulwestrantem, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w ryzyku pogorszenia jakości życia w zakresie pogorszenia objawu bólu: HR = 1,08 (95% CrI: 0,76; 1,55).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* zostały dodatkowo podsumowane na wykresie poniżej.

Wykres 30. Wyniki analizy porównania pośredniego: czas do pogorszenia jakości życia według podskali oceny bólu kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *fixed*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny wpływu na jakość życia pacjentów. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 74. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; czas do pogorszenia jakości życia według podskali oceny bólu kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
ABEMA+FULV	66,49%	33,51%	0,00%	83,25%
PALBO+FULV	33,51%	66,42%	0,07%	66,72%
FULV	0,00%	0,07%	99,93%	0,04%

W analizowanej sieci porównania pośredniego, palbocyklib stosowany wraz z fulwestranem był kwalifikowany na 2 miejscu w rankingu skuteczności, z wartością parametru SUCRA wynoszącą 66,72%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, czas do pogorszenia jakości życia według podskali oceny bólu kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model *fixed*.

ABEMA_FULV	1,08 (0,76; 1,55)	1,68 (1,33; 2,12)
0,92 (0,64; 1,32)	PALBO_FULV	1,56 (1,18; 2,05)
0,59 (0,47; 0,75)	0,64 (0,49; 0,85)	FULV

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

5.4 Bezpieczeństwo

W ramach porównania bezpieczeństwa analizowanych schematów leczenia, uwzględniono ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych: zdarzenia niepożądane ogółem w 3 lub 4 stopniu nasilenia, ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs), oraz zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zakończenia leczenia. Oprócz tych kategorii, rozpatrywano również poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4: neutropenię, leukopenię oraz niedokrwistość. Zdarzenia te wybrano z uwagi na fakt, że były to najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu ciężkości w analizowanych badaniach (zdarzenia te wymieniane są jako częste również na stronach agencji EMA, podsumowujących informacje odnośnie danego leku). Ponadto, zdarzenia te mają istotne znaczenie kliniczne i ekonomiczne, z uwagi na istotny wpływ na ogólny stan zdrowia pacjenta oraz wysokie koszty leczenia takich zdarzeń.

5.4.1 Zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia

Dane odnośnie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia odnaleziono w trzech analizowanych badaniach: *FLIPPER* oraz *PALOMA-3* po stronie palbocyklibu, oraz w badaniu *MONARCH-2* i *MONARCH-PLUS* po stronie abemacyklibu (nie odnaleziono informacji odnośnie tego typu zdarzeń po stronie rybocyklibu).

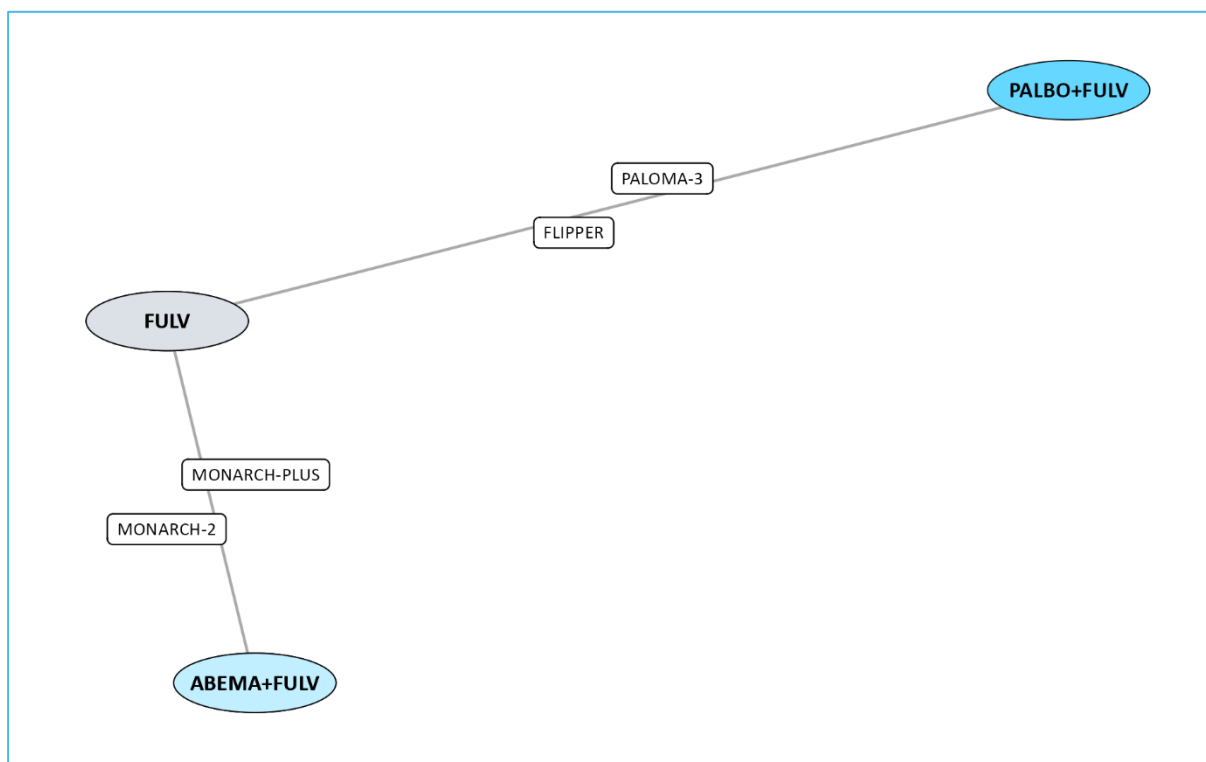
W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe (liczba oraz odsetek chorych, u których odnotowano ≥ 1 zdarzenie niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia), które wykorzystano w obliczeniach.

Tabela 76. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs w 3 lub 4 stopniu.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>FLIPPER</i>	<i>Albanell 2022</i>	PALBO+FULV	FULV	76	94	80,9%	36	95	37,9%
<i>PALOMA-3</i>	<i>Verma 2016</i>	PALBO+FULV	FULV	252	345	73,0%	38	172	22,1%
<i>MONARCH-2</i>	<i>Sledge 2017</i>	ABEMA+FULV	FULV	267	441	60,5%	51	223	22,9%
<i>MONARCH-PLUS</i>	<i>Hu 2025</i>	ABEMA+FULV	FULV	67	104	64,4%	9	53	17,0%

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 31. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs 3 lub 4 stopnia.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC, a także z uwagi na bardziej spójne przedziały wiarygodności w tym modelu. Wyniki (mediany OR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu PALBO+FULV z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

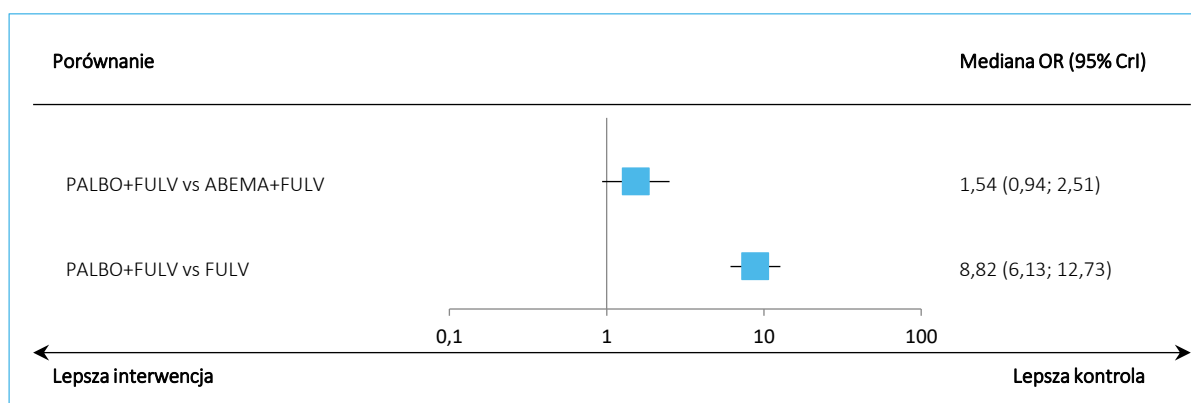
Tabela 77. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed (DIC = 14,055)</u>	Model random (DIC = 15,144)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	1,54 (0,94; 2,51)	1,39 (0,21; 6,74)
PALBO+FULV vs FULV	8,82 (6,13; 12,73)	8,66 (2,44; 27,59)

Ogółem, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie pojawienia się zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia po zastosowaniu schematu z palbocyklibem względem schematu ABEMA+FULV (uwzględnianego jako komparator w niniejszej analizie), OR = 1,54 (95% CrI: 0,94; 2,51).

Wyniki uzyskane w ramach metaanalizy sieciowej dla modelu *fixed* podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 32. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *fixed*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, w zakresie ryzyka wystąpienia opisywanego zdarzenia niepożądanego. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

Tabela 78. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem malejącego bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia; model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
FULV	100,00%	0,00%	0,00%	100,00%
ABEMA+FULV	0,00%	95,56%	4,44%	47,78%
PALBO+FULV	0,00%	4,44%	95,56%	2,22%

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazywały, że schemat PALBO+FULV miał najwyższe prawdopodobieństwo uzyskania trzeciego miejsca w rankingu bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Obliczona wartość parametru SUCRA dla tego schematu wynosiła 2,22%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs 3 lub 4 stopnia; model *fixed*.

FULV	5,74 (4,15; 8,07)	8,82 (6,13; 12,73)
0,17 (0,12; 0,24)	ABEMA+FULV	1,54 (0,94; 2,51)
0,11 (0,08; 0,16)	0,65 (0,40; 1,07)	PALBO+FULV

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

5.4.2 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

Dane odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych odnaleziono w czterech analizowanych badaniach: *FLIPPER* oraz *PALOMA-3* po stronie palbocyklibu, *MONALEESA-3* po stronie rybocyklibu, oraz w badaniu *MONARCH-2* po stronie abemacyklibu (nie odnaleziono informacji odnośnie tego typu zdarzeń po stronie rybocyklibu).

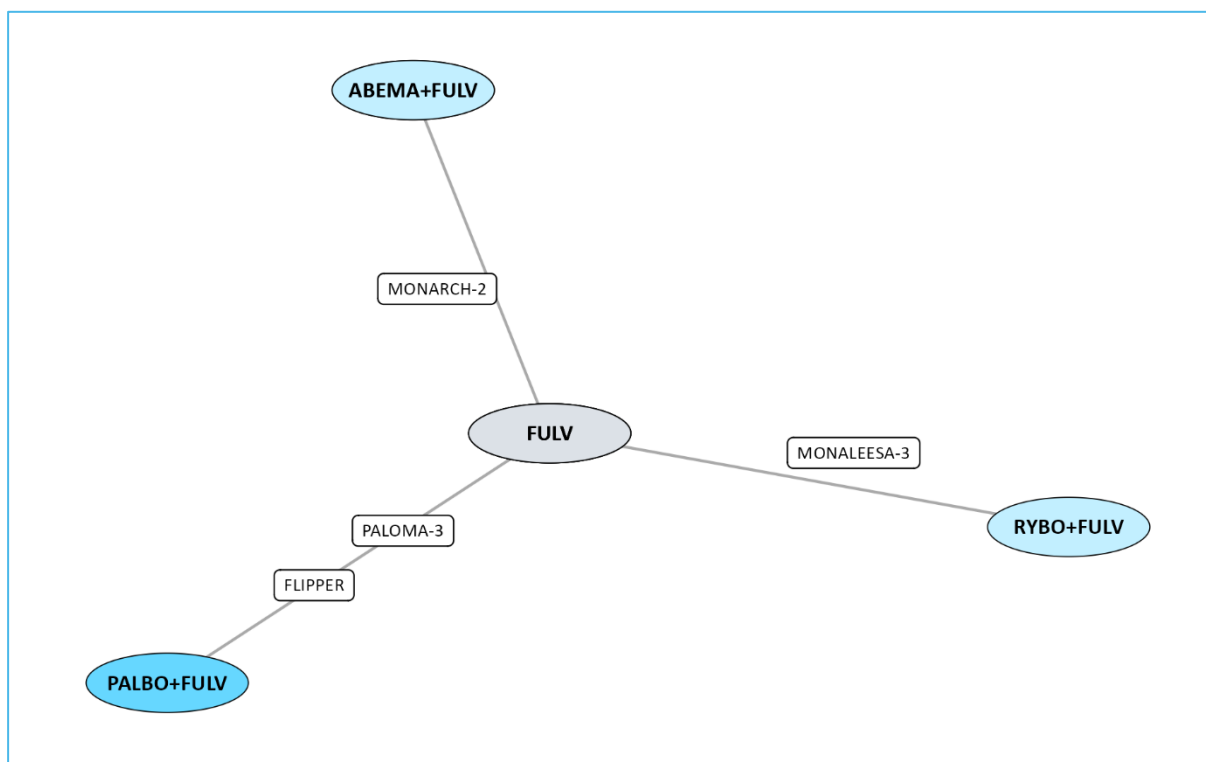
W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe (liczba oraz odsetek chorych, u których odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane), które wykorzystano w obliczeniach.

Tabela 80. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania SAEs.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>FLIPPER</i>	<i>Albanell 2022</i>	PALBO+FULV	FULV	25	94	26,6%	19	95	20,0%
<i>PALOMA-3</i>	<i>Cristofanilli 2016</i>	PALBO+FULV	FULV	44	345	12,8%	30	172	17,4%
<i>MONALEESA-3</i>	<i>Slamon 2018</i>	RYBO+FULV	FULV	138	483	28,6%	40	241	16,6%
<i>MONARCH-2</i>	<i>Sledge 2017</i>	ABEMA+FULV	FULV	99	441	22,4%	24	223	10,8%

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 33. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia SAEs.



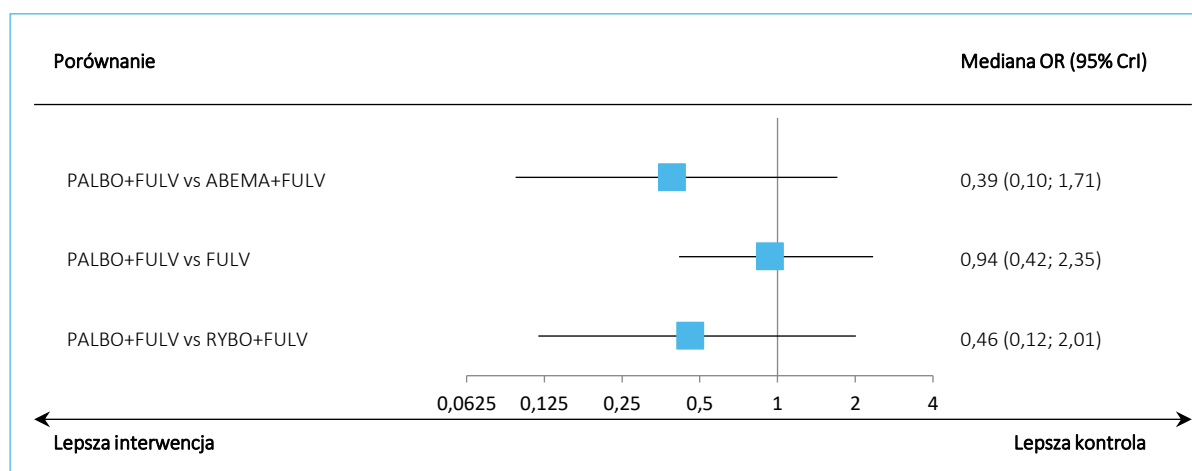
W przeprowadzonej analizie przyjęto, że modelem lepiej dopasowującym analizowane dane był model *random*, co wynikało z mniejszej wartości parametru DIC dla tego modelu, przy zachowaniu wąskich i spójnych z modelem *fixed* przedziałów wiarygodności. Wyniki (mediany OR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu PALBO+FULV z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia SAEs, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 17,177)	Model random (DIC = 16,110)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	0,37 (0,19; 0,69)	0,39 (0,10; 1,71)
PALBO+FULV vs FULV	0,90 (0,60; 1,35)	0,94 (0,42; 2,35)
PALBO+FULV vs RYBO+FULV	0,45 (0,25; 0,79)	0,46 (0,12; 2,01)

W ramach modelu efektów losowych, nie obserwowano znamienych różnic pomiędzy schematem PALBO+FULV oraz ocenianymi komparatorami w ryzyku wystąpienia SAEs: OR = 0,39 (95% CrI: 0,10; 1,71) vs ABEMA+FULV oraz OR = 0,46 (95% CrI: 0,12; 2,01) vs RYBO+FULV. Wyniki uzyskane w ramach metaanalizy sieciowej dla modelu *random* podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 34. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia SAEs, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *random*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, w zakresie ryzyka wystąpienia opisywanego zdarzenia niepożądanego. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

Tabela 82. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem malejącego bezpieczeństwa, ocena częstości występowania SAEs; model *random*.

Ranking, model: random	1	2	3	4	SUCRA
PALBO+FULV	54,11%	31,85%	11,07%	2,97%	79,03%
FULV	37,04%	55,90%	6,71%	0,35%	76,54%
RYBO+FULV	5,36%	7,22%	49,88%	37,54%	26,80%
ABEMA+FULV	3,48%	5,04%	32,34%	59,14%	17,62%

W rankingu bezpieczeństwa ocenianych schematów w kontekście ryzyka wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych podczas terapii, schemat PALBO+FUV miał największe prawdopodobieństwa uzyskania 1 miejsca (54,11%), z wartością parametru SUCRA wynoszącą 79,03%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 83. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania SAEs; model *random*.

PALBO+FULV	1,07 (0,43; 2,41)	2,17 (0,50; 8,44)	2,56 (0,59; 10,33)
0,94 (0,42; 2,35)	FULV	2,03 (0,67; 6,31)	2,41 (0,77; 7,73)
0,46 (0,12; 2,01)	0,49 (0,16; 1,50)	RYBO+FULV	1,18 (0,23; 5,93)
0,39 (0,10; 1,71)	0,42 (0,13; 1,30)	0,85 (0,17; 4,26)	ABEMA+FULV

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

5.4.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia

W czterech analizowanych badaniach (*FLIPPER* oraz *PALOMA-3* po stronie palbocyklibu, w badaniu *MONALEESA-3* po stronie rybocyklibu oraz w badaniach *MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS* po stronie abemacyklibu) przedstawiono dane pozwalające porównać ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.

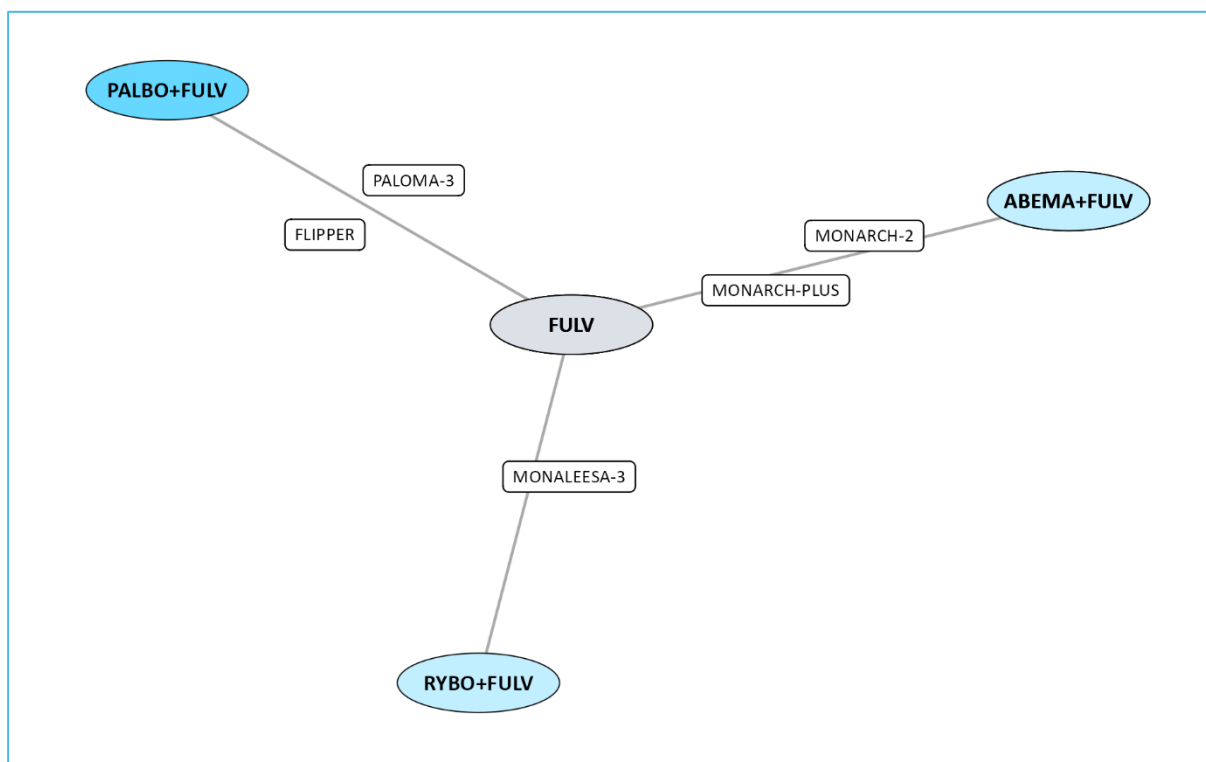
W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe (liczba oraz odsetek chorych, u których odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia), które wykorzystano w obliczeniach.

Tabela 84. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>FLIPPER</i>	<i>Albanell 2022</i>	PALBO+FULV	FULV	19	94	20,2%	5	95	5,3%
<i>PALOMA-3</i>	<i>Cristofanilli 2016</i>	PALBO+FULV	FULV	14	345	4,1%	3	172	1,7%
<i>MONALEESA-3</i>	<i>Slamon 2018</i>	RYBO+FULV	FULV	41	483	8,5%	10	241	4,1%
<i>MONARCH-2</i>	<i>Sledge 2017</i>	ABEMA+FULV	FULV	70	441	15,9%	7	223	3,1%
<i>MONARCH-PLUS</i>	<i>Hu 2025</i>	ABEMA+FULV	FULV	11	104	10,6%	2	53	3,8%

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 35. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC, a także z uwagi na bardziej spójne przedziały wiarygodności w tym modelu. Wyniki (mediany OR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu PALBO+FULV z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

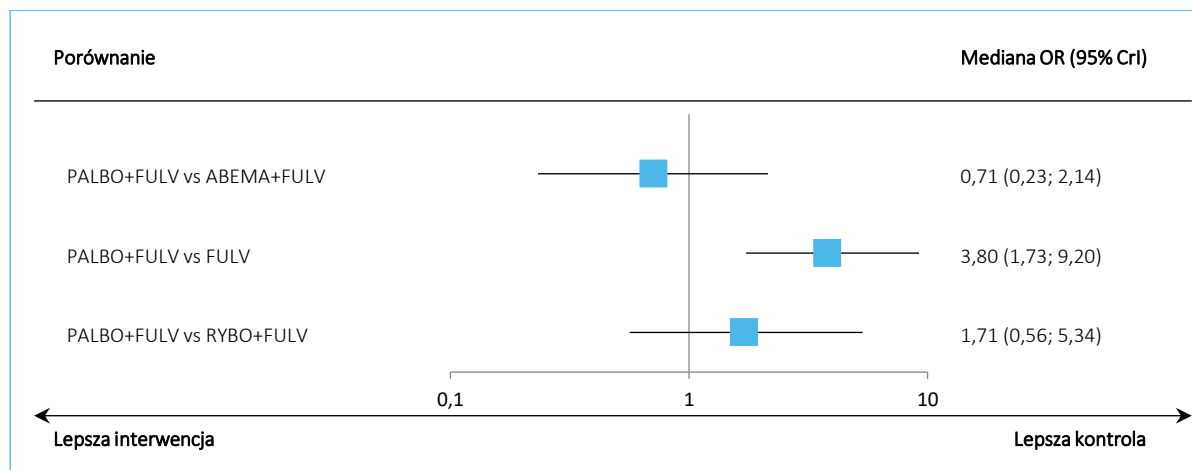
Tabela 85. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 17,362)	Model random (DIC = 18,555)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	0,71 (0,23; 2,14)	0,70 (0,10; 5,64)
PALBO+FULV vs FULV	3,80 (1,73; 9,20)	3,63 (0,89; 15,20)
PALBO+FULV vs RYBO+FULV	1,71 (0,56; 5,34)	1,64 (0,17; 16,39)

Obserwowano podobne ryzyko zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu schematu PALBO+FULV z uwzględnianymi w analizie komparatorami: OR = 0,71 (95% CrI: 0,23; 2,14) w przypadku porównania ze schematem ABEMA+FULV, oraz OR = 1,71 (95% CrI: 0,56; 5,34) w porównaniu ze schematem RYBO+FULV.

Wyniki uzyskane w modelu efektów stałych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 36. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych do zakończenia leczenia, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *fixed*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, w zakresie ryzyka wystąpienia opisywanego zdarzenia niepożądanego. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

Tabela 86. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem malejącego bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia; model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
FULV	98,83%	1,17%	0,00%	0,00%	99,61%
RYBO+FULV	1,15%	80,01%	16,01%	2,84%	59,82%
PALBO+FULV	0,02%	16,13%	57,91%	25,94%	30,08%
ABEMA+FULV	0,00%	2,69%	26,08%	71,23%	10,49%

W rankingu bezpieczeństwa poszczególnych interwencji schemat PALBO+FULV zajmował 3 miejsce, z wartością wskaźnika SUCRA wynoszącą dla tego schematu 30,08%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli

względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 87. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia; model *fixed*.

FULV	2,20 (1,12; 4,84)	3,80 (1,73; 9,20)	5,34 (2,76; 11,76)
0,45 (0,21; 0,89)	RYBO+FULV	1,71 (0,56; 5,34)	2,42 (0,86; 6,80)
0,26 (0,11; 0,58)	0,59 (0,19; 1,77)	PALBO+FULV	1,41 (0,47; 4,29)
0,19 (0,09; 0,36)	0,41 (0,15; 1,17)	0,71 (0,23; 2,14)	ABEMA+FULV

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

5.4.4 Neutropenia 3-4 stopnia nasilenia

W ramach oceny ryzyka wystąpienia neutropenii (3 lub 4 stopień nasilenia) w ramach metaanalizy sieciowej nie uzyskano dobrej zbieżności modelu, co skutkowało bardzo dużymi wartościami szacowanego parametru oraz przedziałów wiarygodności – wynikało to z bardzo małej częstości występowania neutropenii w ramionach oceniających fulwestrant. W związku z tym, dla porównania ryzyka wystąpienia neutropenii 3-4 stopnia pomiędzy grupą PALBO+FULV a schematami uwzględnianymi jako komparatory (ABEMA+FULV oraz RYBO+FULV) posłużono się metodą Buchera, wykonując klasyczne porównanie pośrednie osobno dla porównania ocenianej interwencji z każdym z komparatorów. Po stronie palbocyklibu wykorzystano metaanalizę danych z badań *FLIPPER* oraz *PALOMA-3*, natomiast po stronie komparatorów wykorzystano dane z pojedynczych badań: *MONALEESA-3* po stronie rybocyklibu oraz *MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS* po stronie abemacyklibu (dla zachowania spójności raportowania z wynikami NMA, rozpatrywanym efektem był iloraz szans). Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach, a także wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 88. Wyniki analizy porównania pośredniego (metoda Buchera): ryzyko wystąpienia neutropenii 3 lub 4 stopnia, PALBO+FULV vs komparatory.

Badanie	Porównanie	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	OR (95% CI)*
<i>FLIPPER</i>	PALBO+FULV vs FULV	64/94 (68,1%)	0/95 (0,0%)	403,92 (24,26; 6 724,04)
<i>PALOMA-3</i>	PALBO+FULV vs FULV	223/345 (64,6%)	1/172 (0,6%)	312,57 (43,24; 2 259,40)
<i>MONALEESA-3</i>	RYBO+FULV vs FULV	258/483 (53,4%)	0/241 (0,0%)	553,68 (34,34; 8 928,55)
<i>MONARCH-2</i>	ABEMA+FULV vs FULV	117/441 (26,5%)	4/223 (1,8%)	19,77 (7,19; 54,35)
<i>MONARCH-PLUS</i>	ABEMA+FULV vs FULV	35/104 (33,7%)	2/53 (3,8%)	12,93 (2,97; 56,27)
<u>Porównanie pośrednie</u>		<u>PALBO+FULV vs RYBO+FULV</u>		<u>0,61 (0,02; 15,24)</u>

Badanie	Porównanie	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	OR (95% CI)*
<u>Porównanie pośrednie</u>		<u>PALBO+FULV vs ABEMA+FULV</u>		<u>19,02 (3,04; 118,96)</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu schematu PALBO+FULV ze schematem RYBO+FULV, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia neutropenii 3 lub 4 stopnia: OR = 0,61 (95% CI: 0,02; 15,24). Z kolei, w przypadku porównania ze schematem ABEMA+FULV, obserwowano znamienne zwiększenie szansy pojawienia się neutropenii 3 lub 4 stopnia po stronie PALBO+FULV: OR = 19,02 (95% CI: 3,04; 118,96) – mogło to wynikać z ogólnie niższej częstości występowania neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia w przypadku abemacyklibu w badaniach *MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS*, podczas gdy częstości występowania tego zdarzenia w grupie RYBO+FULV badania *MONALEESA-3* były zbliżone do tych w badaniach nad palbocyklibem.

5.4.5 Leukopenia 3-4 stopnia nasilenia

W ramach metaanalizy sieciowej nie uzyskano dobrej zbieżności modelu w ocenie leukopenii 3-4 stopnia, co skutkowało bardzo dużymi wartościami szacowanego parametru oraz przedziałów wiarygodności – wynikało to z bardzo małej częstości (najczęściej 0 zdarzeń) występowania leukopenii w ramionach oceniających fulwestrant. W związku z tym, dla porównania ryzyka wystąpienia neutropenii 3-4 stopnia pomiędzy grupą PALBO+FULV z komparatorami (ABEMA+FULV oraz RYBO+FULV) posłużono się metodą Buchera, wykonując klasyczne porównanie pośrednie, osobno dla porównania ocenianej interwencji z każdym z komparatorów. Po stronie palbocyklibu wykorzystano metaanalizę danych z badań *FLIPPER* oraz *PALOMA-3*, natomiast po stronie komparatorów wykorzystano dane z pojedynczych badań: *MONALEESA-3* po stronie rybocyklibu oraz *MONARCH-2* po stronie abemacyklibu (rozpatrywanym efektem był iloraz szans). Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach, a także wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 89. Wyniki analizy porównania pośredniego (metoda Buchera): ryzyko wystąpienia leukopenii 3 lub 4 stopnia, PALBO+FULV vs komparatory.

Badanie	Porównanie	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	OR (95% CI)*
<i>FLIPPER</i>	PALBO+FULV vs FULV	25/94 (26,6%)	0/95 (0,0%)	70,08 (4,19; 1 170,85)
<i>PALOMA-3</i>	PALBO+FULV vs FULV	95/345 (27,5%)	2/172 (1,2%)	32,30 (7,86; 132,82)
<i>MONALEESA-3</i>	RYBO+FULV vs FULV	68/483 (14,1%)	0/241 (0,0%)	79,63 (4,91; 1 291,80)
<i>MONARCH-2</i>	ABEMA+FULV vs FULV	39/441 (8,8%)	0/223 (0,0%)	43,87 (2,68; 717,12)
<i>MONARCH-PLUS</i>	ABEMA+FULV vs FULV	27/104 (26,0%)	2/53 (3,8%)	8,94 (2,04; 39,52)

Badanie	Porównanie	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	OR (95% CI)*
Porównanie pośrednie		PALBO+FULV vs RYBO+FULV		0,48 (0,02; 10,23)
Porównanie pośrednie		PALBO+FULV vs ABEMA+FULV		2,23 (0,36; 13,71)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ryzyku pojawienia się leukopenii w stopniu nasilenia 3 lub 4. W porównaniu PALBO+FULV vs RYBO+FULV, iloraz szans wystąpienia leukopenii 3 lub 4 stopnia wyniósł 0,48 (95% CI: 0,02; 10,23) i nie był znamieny statystycznie, natomiast w porównaniu PALBO+FULV vs ABEMA+FULV również nie obserwowano znamienego statystycznie efektu: OR = 2,23 (95% CI: 0,36; 13,71).

5.4.6 Niedokrwistość 3-4 stopnia nasilenia

Dane odnośnie ryzyka wystąpienia niedokrwistości w 3 lub 4 stopniu nasilenia odnaleziono w badaniach *FLIPPER* oraz *PALOMA-3* po stronie palbocyklibu, w badaniu *MONALEESA-3* po stronie rybocyklibu, oraz w badaniu *MONARCH-2* po stronie abemacyklibu.

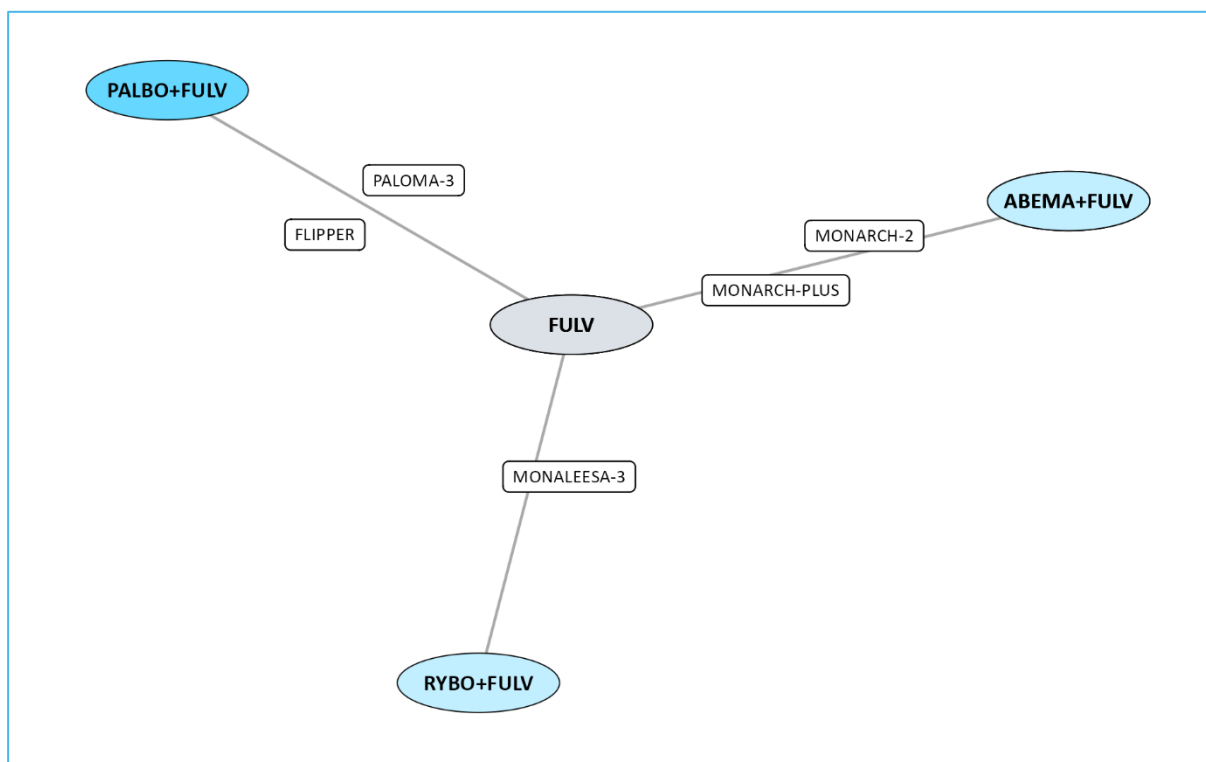
W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe (liczba oraz odsetek chorych, u których odnotowano niedokrwistość w 3 lub 4 stopniu nasilenia), które wykorzystano w obliczeniach.

Tabela 90. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania niedokrwistości w 3 lub 4 stopniu.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>FLIPPER</i>	<i>Albanell 2022</i>	PALBO+FULV	FULV	3	94	3,2%	0	95	0,0%
<i>PALOMA-3</i>	<i>Cristofanilli 2016</i>	PALBO+FULV	FULV	10	345	2,9%	3	172	1,7%
<i>MONALEESA-3</i>	<i>Slamon 2018</i>	RYBO+FULV	FULV	15	483	3,1%	5	241	2,1%
<i>MONARCH-2</i>	<i>Sledge 2017</i>	ABEMA+FULV	FULV	32	441	7,3%	10	223	4,5%
<i>MONARCH-PLUS</i>	<i>Hu 2025</i>	ABEMA+FULV	FULV	20	104	19,2%	1	53	1,9%

Sieć zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie tego punktu końcowego, podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 37. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia niedokrwistości 3 lub 4 stopnia.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*) – model ten miał co prawda wyższy wskaźnik DIC w porównaniu z modelem *random*, jednak jego wyniki charakteryzowały się mniejszą zmiennością i obserwowano mniej skrajne wartości przedziałów wiarygodności (warto zauważyć, że oba modele prowadziły do takiego samego wnioskowania odnośnie rozpatrywanych porównań). Wyniki (mediany OR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu PALBO+FULV z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

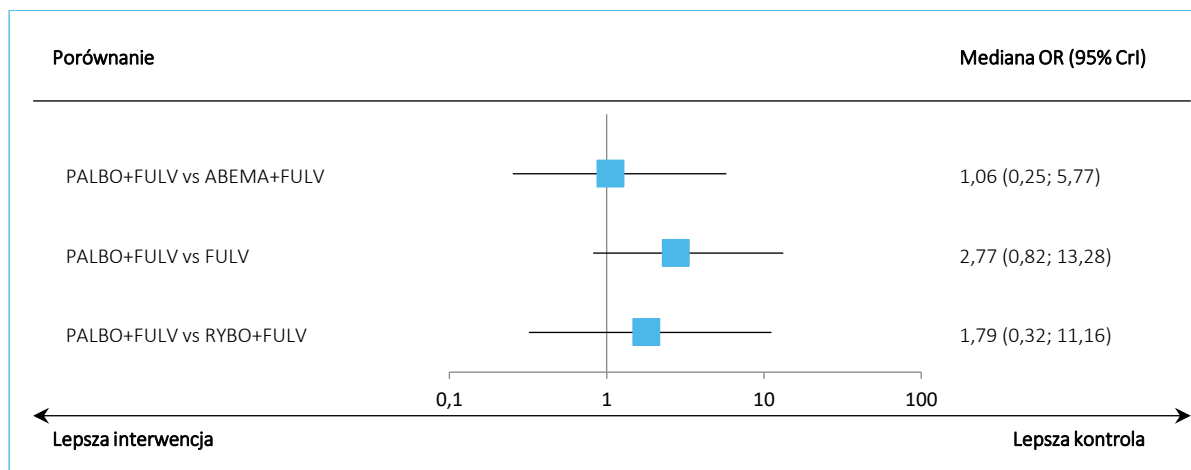
Tabela 91. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia niedokrwistości 3 lub 4 stopnia, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 23,773)	Model random (DIC = 19,901)
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	1,06 (0,25; 5,77)	1,11 (0,04; 41,84)
PALBO+FULV vs FULV	2,77 (0,82; 13,28)	4,41 (0,42; 96,98)
PALBO+FULV vs RYBO+FULV	1,79 (0,32; 11,16)	2,72 (0,06; 225,25)

Ogółem, porównanie schematu PALBO+FULV zarówno ze schematem ABEMA+FULV, jak i ze schematem RYBO+FULV, wskazywało na podobną szansę pojawienia się niedokrwistości w 3 lub 4 stopniu nasilenia: odpowiednio OR = 1,06 (95% CrI: 0,25; 5,77) oraz OR = 1,79 (95% CrI: 0,32; 11,16).

Wyniki uzyskane w ramach metaanalizy sieciowej dla modelu *fixed* podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 38. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia niedokrwistości 3 lub 4 stopnia, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model *fixed*).



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, w zakresie ryzyka wystąpienia opisywanego zdarzenia niepożądanego. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

Tabela 92. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem malejącego bezpieczeństwa, ocena częstości występowania niedokrwistości w 3 lub 4 stopniu nasilenia; model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
FULV	76,62%	22,35%	1,03%	0,00%	91,86%
RYBO+FULV	18,60%	47,49%	22,14%	11,77%	57,64%
PALBO+FULV	4,69%	16,78%	29,66%	48,87%	25,77%
ABEMA+FULV	0,09%	13,38%	47,17%	39,36%	24,73%

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazywały, że schemat PALBO+FULV miał najwyższe prawdopodobieństwo uzyskania trzeciego miejsca w rankingu bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Obliczona wartość parametru SUCRA dla tego schematu wynosiła 25,77%.

Tabela 93. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania niedokrwistości 3 lub 4 stopnia; model *fixed*.

FULV	1,56 (0,59; 5,15)	2,77 (0,82; 13,28)	2,62 (1,39; 5,45)
0,64 (0,19; 1,70)	RYBO_FULV	1,79 (0,32; 11,16)	1,68 (0,43; 5,64)
0,36 (0,08; 1,22)	0,56 (0,09; 3,12)	PALBO_FULV	0,94 (0,17; 3,95)
0,38 (0,18; 0,72)	0,60 (0,18; 2,34)	1,06 (0,25; 5,77)	ABEMA_FULV
Legenda:			
kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

5.5 Podsumowanie wyników porównania pośredniego

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny skuteczności klinicznej uzyskane w ramach porównania pośredniego, zarówno w podgrupach odpowiadających docelowej populacji niniejszego raportu, jak również w szerszych populacjach, pozwalających na porównanie w większym zakresie.

Tabela 94. Podsumowanie wyników porównania pośredniego dla skuteczności klinicznej.

Punkt końcowy	Pacjentki hormonowrażliwe		Pacjentki hormonooporne	
	PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	PALBO+FULV vs RYBO+FULV	PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	PALBO+FULV vs RYBO+FULV
	późny nawrót		wczesny nawrót	
PFS, HR (95% CrI)	-	1,29 (0,65; 2,60)	0,95 (0,54; 1,69)	0,92 (0,49; 1,72)
OS, HR (95% CrI)	-	-	0,83 (0,47; 1,45)	-
	późny nawrót lub <i>de novo</i> – w zależności od dostępności danych		wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej – w zależności od dostępności danych	
PFS, HR (95% CrI)	1,06 (0,38; 2,92)	0,83 (0,49; 1,42)	0,86 (0,63; 1,17)	0,82 (0,56; 1,19)
OS, HR (95% CrI)	1,09 (0,26; 4,65)	1,09 (0,57; 2,11)	1,13 (0,82; 1,54)	1,12 (0,75; 1,66)
ORR, OR (95% CrI)	4,06 (0,93; 17,47)	-	0,72 (0,36; 1,50)	-
Zmiana wyniku QLQ-C30, MD (95% CrI)	-	-	5,18 (1,63; 8,69)	-
Czas do pogorszenia jakości życia wg QLQ-C30, HR (95% CrI)	-	-	0,79 (0,52; 1,19)	-
Czas do pogorszenia jakości życia wg podskali oceny bólu QLQ-C30, HR (95% CrI)	-	-	1,08 (0,76; 1,55)	-

Ogółem, wyniki porównania pośredniego wskazywały na podobną skuteczność palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem, co pozostałych rozpatrywanych inhibitorów CDK 4/6 (rybocyklibu, abemacyklibu) stosowanych również z fulwestrantem. Wyniki oceny PFS i OS były nieistotne statystycznie zarówno w przypadku węższej, zgodnej z wnioskowaną populacją, jak również w przypadku szerszej populacji, obejmującej również pacjentki diagnozowane *de novo* (w przypadku chorych hormonowrażliwych), oraz chore po progresji na hormonoterapii w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej (w przypadku pacjentek opornych na hormonoterapię). Jedyny istotny wynik odnotowany w ramach porównania pośredniego dotyczył zmiany ogólnego wyniku kwestionariusza QLQ-C30, w ogólnej populacji pacjentek opornych na wcześniejszą hormonoterapię, który wskazywał na poprawę jakości życia względem abemacyklibu: MD = 5,18 (95% CrI: 1,63; 8,69).

Dodatkowo, w tabeli poniżej podsumowano również wyniki oceny bezpieczeństwa (była prowadzona w całych populacjach analizowanych badań).

Tabela 95. Podsumowanie wyników porównania pośredniego dla oceny bezpieczeństwa.

Kategoria AEs	PALBO+FULV vs ABEMA+FULV OR (95% CrI)	PALBO+FULV vs RYBO+FULV OR (95% CrI)
AEs 3-4 stopnia	1,54 (0,94; 2,51)	-
SAEs	0,37 (0,19; 0,69)	0,45 (0,25; 0,79)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	0,71 (0,23; 2,14)	1,71 (0,56; 5,34)
Neutropenia 3-4 stopnia [^]	19,02 (3,04; 118,96)	0,61 (0,02; 15,24)
Leukopenia 3-4 stopnia [^]	2,23 (0,36; 13,71)	0,48 (0,02; 10,23)
Niedokrwistość 3-4 stopnia	1,06 (0,25; 5,77)	1,79 (0,32; 11,16)

[^] obliczono metodą Buchera, wynik przedstawiono jako OR (95% CI)

Profil bezpieczeństwa był ogółem podobny pomiędzy ocenianymi schematami, przy czym PALBO+FULV istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia SAEs, zarówno względem abemacyklibu, OR = 0,37 (95% CrI: 0,19; 0,69), jak i rybocyklibu, OR = 0,45 (95% CrI: 0,25; 0,79). Z kolei, obserwowano istotne zwiększenie szansy pojawienia się neutropenii 3-4 stopnia nasilenia po zastosowaniu schematu z palbocyklibem, w porównaniu do schematu z abemacyklibem: OR = 19,02 (95% CI: 3,04; 118,96).

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podsumowanie wykonano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ibrance z 25 kwietnia 2025 roku (*ChPL Ibrance 2025*).

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego IBRANCE został ustalony na podstawie danych zebranych od 872 pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali palbocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią (N=527 w połączeniu z letrozolem i N=345 w połączeniu z fulwestrantem) w randomizowanych badaniach klinicznych.

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu ciężkości zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących palbocyklib w randomizowanych badaniach klinicznych były: neutropenia, zakażenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, biegunka, łysienie i małopłytkowość. Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocyklibu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, zakażenia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zmęczenie i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaminowej (AlAT).

Dawkę zmniejszono lub zmodyfikowano z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego u 38,4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Stosowanie produktu leczniczego trwale przerwano z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego u 5,2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zebrane na podstawie danych pacjentów biorących udział w 3 randomizowanych badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania leczenia palbocyklibem na podstawie danych w momencie ostatecznej analizy całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 14,8 miesiąca.

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały uszeregowane według malejącego nasilenia.

Tabela 96. Działania niepożądane zebrane z 3 randomizowanych badań klinicznych (N = 872) oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Układ/Narząd	Częstość	Działanie niepożądane (preferowane terminy ^a , PT)	Wszystkie stopnie, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia ^b	516 (59,2%)	49 (5,6%)	8 (0,9%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia ^c	716 (82,1%)	500 (57,3%)	97 (11,1%)
		Leukopenia ^d	424 (48,6%)	254 (29,1%)	7 (0,8%)
		Niedokrwistość ^e	258 (29,6%)	45 (5,2%)	2 (0,2%)
		Małopłytkowość ^f	194 (22,2%)	16 (1,8%)	4 (0,5%)
	Często	Gorączka neutropeniczna	12 (1,4%)	10 (1,1%)	2 (0,2%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu	152 (17,4%)	8 (0,9%)	0 (0%)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zaburzenia smaku	79 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	48 (5,5%)	1 (0,1%)	0 (0%)
		Zwiększone łzawienie	59 (6,8%)	0 (0%)	0 (0%)
		Zespół suchego oka	36 (4,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa ^f	28 (3,2%)	11 (1,3%)	7 (0,8%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa	77 (8,8%)	0 (0%)	0 (0%)
		ILD/zapalenie płuc ⁱ	12 (1,4%)	1 (0,1%)	0 (0%)
		Zapalenie jamy ustnej ^g	264 (30,3%)	8 (0,9%)	0 (0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności	314 (36,0%)	5 (0,6%)	0 (0%)
		Biegunka	238 (27,3%)	9 (1,0%)	0 (0%)
		Wymioty	165 (18,9%)	6 (0,7%)	0 (0%)
		Wysypka ^h	158 (18,1%)	7 (0,8%)	0 (0%)
	Bardzo często	Łysienie	234 (26,8%)	- (-)	- (-)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Suchość skóry	93 (10,7%)	0 (0%)	0 (0%)
		Zespół erytrodyzestezi dło- niowo-podeszwowej	16 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)
	Niezbętnie często	Toczeń rumieniowaty skórny	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)
		Rumień wielopostaciowy	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)
	Bardzo często	Zmęczenie	362 (41,5%)	23 (2,6%)	2 (0,2%)

Układ/Narząd	Częstość	Działanie niepożądane (preferowane terminy ^a , PT)	Wszystkie stopnie, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia	118 (13,5%)	14 (1,6%)	1 (0,1%)
		Gorączka	115 (13,2%)	1 (0,1%)	0 (0%)
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności ALAT	92 (10,6%)	18 (2,1%)	1 (0,1%)
		Zwiększenie aktywności AspAT	99 (11,4%)	25 (2,9%)	0 (0%)
	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	57 (6,5%)	3 (0,3%)	2 (0,2%)

ALAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; ILD = choroba śródmiąższowa płuc; N/n = liczba pacjentów

^a PT zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją MedDRA 17.1.

^b Zakażenia obejmują wszystkie PT uwzględnione w Zakażeniach i zarażeniach pasożytniczych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

^c Neutropenia obejmuje następujące PT: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilów. d Leukopenia obejmuje następujące PT: leukopenia, zmniejszenie liczby leukocytów.

^e Niedokrwistość obejmuje następujące PT: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu.

^f Małopłytkowość obejmuje następujące PT: małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi.

^g Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące PT: aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynia, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.

^h Wysypka obejmuje następujące PT: wysypka, wysypka grudkowo-plamista, swędząca wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, zapalenie skóry, wysypka trądzikopodobna, toksyczne wykwity skórne.

ⁱ ILD/zapalenie płuc obejmuje wszystkie zgłoszone PT ujęte w wąskim zakresie znaczeniowym terminu standaryzowanego MedDRA „choroba śródmiąższowa płuc”.

^j Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje następujące PT: zatorowość płucna, zatorowość, zakrzepica żył głębokich, zatorowość obwodowa, zakrzepica.

W tabeli poniżej przedstawiono odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją.

Tabela 97. Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją (N = 872).

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych	IBRANCE plus letrozol albo fulwestrant			Grupy porównawcze*		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Zmniejszenie liczby WBC	97,4%	41,8%	1,0%	26,2%	0,2%	0,2%
Zmniejszenie liczby neutrofilii	95,6%	57,5%	11,7%	17,0%	0,9%	0,6%
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	95,5%	1,6%	0,3%	86,8%	0,0%	0,0%
Niedokrwistość	80,1%	5,6%	nd.	42,1%	2,3%	nd.
Zmniejszenie liczby płytek krwi	65,2%	1,8%	0,5%	13,2%	0,2%	0,0%
Zwiększona aktywność AspAT	55,5%	3,9%	0,0%	43,3%	2,1%	0,0%
Zwiększona aktywność ALAT	46,1%	2,5%	0,1%	33,2%	0,4%	0,0%

WBC = krwinki białe; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; ALAT = aminotransferaza alaninowa; N = liczba pacjentów; nd. = nie dotyczy. Uwaga: Nasilenie odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych stopniowane jest według klasyfikacji NCI CTCAE wersja 4.0.

* letrozol lub fulwestrant

Opis wybranych działań niepożądanych

Ogółem, neutropenię dowolnego stopnia stwierdzono u 716 (82,1%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych. Neutropenię stopnia 3. odnotowano u 500 (57,3%) pacjentów, natomiast neutropenię stopnia 4. odnotowano u 97 (11,1%) pacjentów.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu neutropenii dowolnego stopnia wynosiła 15 dni (12–700 dni), a mediana czasu trwania neutropenii stopnia ≥ 3 . wynosiła 7 dni we wszystkich 3 randomizowanych badaniach klinicznych.

Gorączkę neutropeniczną odnotowano u 0,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w skojarzeniu z fulwestranem oraz u 1,7% pacjentów otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem.

Neutropenię z gorączką odnotowano u około 2% pacjentów poddanych działaniu produktu leczniczego IBRANCE, biorąc pod uwagę cały program badań klinicznych.

Dzieci i młodzież

Stosowanie palbocyklibu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniu klinicznym A5481092, w którym wzięło udział 79 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z guzami litymi, w tym z nawrotowym lub opornym na leczenie mięsakiem Ewinga. Profil bezpieczeństwa palbocyklibu w populacji dzieci i młodzieży był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ibrance, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej

przez EMA, FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz VigiAccess™ prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2025).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/5 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Ibrance były: neutropenia, zakażenia, leukopenia, uczucie zmęczenia, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, biegunka, łysienie oraz trombocytopenia. Spośród zdarzeń o dużym nasileniu (ang. *severe*) odnotowanych w trakcie leczenia produktem Ibrance, najczęściej (>1/50 osób) obserwowano neutropenię, leukopenię, zakażenia, niedokrwistość, uczucie zmęczenia oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych (EMA 2025).

W przeglądzie sprawozdań z komisji PRAC odnaleziono informacje o sygnałach bezpieczeństwa, które były raportowane w związku ze stosowaniem palbocyklibu (ryzyko wystąpienia toczenia rumieniowatego raportowane w 2021 roku [PRAC 2021], ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zespołu ręka-stopą, raportowane w 2023 roku [PRAC 2023]), ale sygnały te zostały już przeanalizowane i uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ibrance). Na jednym posiedzeniu (25-28 września 2023 roku, PRAC 2023a) zgłaszano również sygnał o możliwym ryzyku wystąpienia rumienia wielopostaciowego, uznano konieczność monitorowania pacjentów w kierunku możliwości jego wystąpienia. Nie odnaleziono natomiast nowych sygnałów bezpieczeństwa w ramach aktualnych posiedzeń komisji PRAC, które nie byłyby uwzględnione w dokumentacji leku Ibrance.

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA jako najczęstsze (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów) działania niepożądane odnotowane podczas terapii razem z letrozolem lub fulwestrantem wymieniano zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby neutrofili, wzrost stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie zawartości hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi, zakażenia, wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AST, ALT), zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, biegunka, łysienie (FDA 2025).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 31687 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem palbocyklibu (produkt Ibrance) (stan na 6 lipca 2025 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia krwi i układu chłonnego

(n = 10248; 32,3%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 10029; 31,7%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 5892; 18,6%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 5353; 16,9%), zaburzenia układu nerwowego (n = 5284; 16,7%) (*EudraVigilance 2025*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 223267 działaniach niepożądanych u 102876 chorych stosujących produkt Ibrance (palbocyklib) (stan na 6 lipca 2025 roku). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 37313; 16% wszystkich zdarzeń), nieprawidłowości badań diagnostycznych (27384; 12%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (22129; 10%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (17664; 8%) oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (15917; 7%) (*VigiAccess 2025*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31 marca 2025) odnotowano łącznie 88401 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 46216 (52,3%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 10719 (12,1%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu palbocyklibu, należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 37486; 42,4%), badania diagnostyczne (n = 23850; 27,0%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 21337; 24,1%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 15390; 17,4%), zaburzenia układu nerwowego (n = 13623; 15,4%) (*FAERS 2025*).

Powyższe analizy przeprowadzono 7 lipca 2025 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem stosowany w ramach terapii I linii zaawansowanego, HR+, HER2- raka piersi, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę "palbociclib AND (abemaciclib OR ribociclib) AND fulvestrant". Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 7 lipca 2025 r. i otrzymano 33 trafienia w bazie clinicaltrials.gov oraz 3 wyniki w bazie clinicaltrialsregister.eu.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie, nie odnaleziono żadnych trwających badań, które bezpośrednio porównywałyby oceniane schematy leczenia w docelowej populacji chorych.

9 Wyniki

Do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne (*Guo 2024, Samjoo 2024, Shao 2024*), które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem w porównaniu z innymi refundowanymi inhibitorami CDK4/6.

W ramach prowadzonej analizy uwzględniono badania kliniczne, pozwalające na porównanie schematu palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem z założonymi komparatorami: abemacyklibem oraz rybocyklibem, również w skojarzeniu z fulwestrantem, w populacji pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-, HR+, w I linii hormonoterapii choroby zaawansowanej, po uprzedniej hormonoterapii raka wczesnego. W ramach analiz, uwzględniono ogółem 2 badania porównujące palbocyklib skojarzony z fulwestrantem z samym fulwestrantem (*FLIPPER* – pacjentki hormonowrażliwe – późny nawrót lub *de novo*, *PALOMA-3* – pacjentki hormonooporne – wczesny nawrót lub progresja na I linii hormonoterapii choroby zaawansowanej), a także 3 badania oceniające zakładane komparatory: *MONALEESA-3* (rybocyklib + fulwestrant vs fulwestrant w populacjach pacjentek hormonowrażliwych oraz hormonoopornych – *de novo*, nawrót lub progresja na I linii hormonoterapii choroby zaawansowanej) oraz *MONARCH-2* i *MONARCH-PLUS* (abemacyklib + fulwestrant vs fulwestrant w populacji pacjentek hormonoopornych - wczesny nawrót lub progresja na I linii hormonoterapii choroby zaawansowanej oraz hormonowrażliwych [przed zmianą protokołu] *de novo*).

PALBO+FULV vs RYBO+FULV oraz ABEMA+FULV – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego, w pierwszej kolejności zakładano porównanie ocenianych interwencji w docelowej populacji chorych – pacjentek otrzymujących leczenie w ramach 1 linii choroby zaawansowanej, które uprzednio otrzymywały hormonoterapię. W ramach tak definiowanej populacji, wyróżniono 2 osobne grupy, w obrębie których prowadzono analizę:

- pacjentki hormonowrażliwe – chore z późnym nawrotem, w okresie >12 od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej;
- pacjentki hormonooporne – chore, z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w okresie roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej.

W analizowanych badaniach często populacje ITT stanowiły grupy szersze niż te poszukiwane – w szczególności, do pacjentek hormonowrażliwych często zaliczano również pacjentki nie otrzymujące wcześniejszego leczenia hormonalnego, które były diagnozowane w stadium zaawansowanym (pacjentki *de novo*) – postępowanie u nowo rozpoznanych chorych oraz u tych z późnym nawrotem jest zbliżone, natomiast do pacjentek hormonoopornych zaliczano często również pacjentki z progresją na hormonoterapii 1 linii leczenia choroby zaawansowanej (w 2 linii leczenia choroby zaawansowanej).

W analizie w pierwszej kolejności starano się zestawić wyniki w populacjach jak najbardziej zbliżonych do poszukiwanych, ale jednocześnie jak najbardziej odpowiadających sobie pomiędzy uwzględnianymi badaniami. W przypadku braku możliwości takiego zestawienia, analizy prowadzono w szerszych populacjach, które były najbardziej zbliżone pomiędzy ocenianymi badaniami (postępowanie to zapewniało minimalizację heterogeniczności badań uwzględnianych w sieci porównania pośredniego).

Zaplanowano ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w następujących istotnych klinicznie punktach końcowych:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *Progression-Free Survival*);
- Przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall survival*);
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *Overall Response Rate*);
- Ocena jakości życia: zmiana od wartości wyjściowej ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30, czas do pogorszenia ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30 oraz czas do pogorszenia wyniku podskali oceny bólu kwestionariusza QLQ-C30;
- Bezpieczeństwo.

W ramach porównania pośredniego uwzględniono ogółem 5 badań klinicznych, porównujących palbocyklib (*FLIPPER*, *PALOMA-3*), rybocyklib (*MONALEESA-3*) oraz abemacyklib (*MONARCH-2*, *MONARCH-PLUS*), skojarzone z fulwestrantem, w porównaniu do fulwestrantu. Wszystkie badania uwzględniane w porównaniu pośrednim były próbami klinicznymi z randomizacją, obejmującymi stosunkowo duże populacje pacjentek (od 157 do 726) z zaawansowanym rakiem piersi, HR+, HER2-. W badaniach starano się ocenić wyższość ocenianej interwencji (skojarzenia danego cyklibu z fulwestrantem) nad leczeniem kontrolnym, którym w każdym z badań była terapia fulwestrantem (+ placebo). Ogółem, analizowane próby kliniczne były wieloośrodkowymi badaniami, z podwójnym zaślepieniem, i każda z nich uzyskała bardzo dobrą ocenę w skali Jadad (5/5 punktów). W ramach eksploracyjnej, dodatkowej analizy pośredniej umożliwiającej ocenę OS w grupie pacjentek ogólnie wrażliwych na wcześniejszą terapię uwzględniono dodatkowo badania z randomizacją *PARSIFAL* (porównujące schemat palbocyklibu skojarzonego

z fulwestrantem ze schematem palbocyklibu skojarzonego z letrozolem), *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2* (palbocyklib + letrozol vs letrozol), *FALCON* (porównanie fulwestrantu z anastrozolem – badanie to umożliwiło włączenie do sieci analizowanych komparatorów i porównanie z palbocyklibem skojarzonym z fulwestrantem, przy założeniu podobnej efektywności letrozolu i anastrozolu). Analiza ta miała szereg ograniczeń i powinna być traktowana jedynie orientacyjnie.

Wszystkie badania uwzględniane w analizie sieciowej uwzględniały kobiety (w próbie *MONALEESA-3* dopuszczano również udział mężczyzn, ale ostatecznie żaden pacjent płci męskiej nie został włączony do badania) z zaawansowanym rakiem piersi (ABC, ang. *advanced breast cancer* – rak miejscowo zaawansowany lub przerzutowy), z nadekspresją receptorów hormonalnych (HR+), oraz statusem HER2- (brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu). Populacje pacjentek uwzględnionych w badaniach były zbliżone, z podobną medianą wieku oraz stopniem sprawności. Interwencje stosowano w badaniach zgodnie z zalecanymi schematami. Ogółem, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w poszczególnych domenach narzędzia RoB2 dla badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim określonych punktów końcowych uznano za niskie.

Skuteczność kliniczna – populacja wrażliwa na hormonoterapię

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Wśród pacjentek otrzymujących leczenie 1 linii choroby zaawansowanej z późnym nawrotem po uzupełniającej hormonoterapii (z wykluczeniem chorych diagnozowanych *de novo*), nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby (PFS) pomiędzy schematami PALBO+FULV oraz RYBO+FULV: HR = 1,29 (95% CrI: 0,65; 2,60). Różnice nie były również istotne w przypadku oceny w szerszej populacji, obejmującej obok chorych z późnym nawrotem również pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej diagnozowane *de novo*: HR = 0,83 (95% CrI: 0,49; 1,42). Szersza populacja umożliwiła również porównanie ze schematem ABEMA+FULV, i w takim porównaniu także nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby: HR = 1,06 (95% CrI: 0,38; 2,92).

Przeżycie całkowite (OS). W ramach populacji pacjentek wrażliwych na hormonoterapię, nie była możliwa ocena przeżycia całkowitego na podstawie badania *FLIPPER* i prostej sieci przez wspólny komparator fulwestrant. W ramach dodatkowej analizy eksploracyjnej rozpatrywano porównanie pośrednie na podstawie danych dla palbocyklibu z badania *PARSIFAL* (porównującego schematy oparte na palbocyklibie – w skojarzeniu z fulwestrantem vs w skojarzeniu z letrozolem) w bardziej rozbudowanej sieci porównania pośredniego, uwzględniającej badania porównujące palbocyklib skojarzony z letrozolem z samym letrozolem, badanie porównujące anastrozol z fulwestrantem, oraz badania oceniające docelowe

komparatory w porównaniu do samego fulwestrantu. Porównanie takie wymagało wielu założeń oraz cechowało się ograniczeniami, dlatego jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.

W przeprowadzonej analizie eksploracyjnej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciu pacjentek leczonych schematem PALBO+FULV, zarówno w porównaniu ze schematem ABEMA+FULV, HR = 1,09 (95% CrI: 0,26; 4,65), jak i w porównaniu ze schematem RYBO+FULV, HR = 1,09 (95% CrI: 0,57; 2,11). Analizy wrażliwości przeprowadzone z wykorzystaniem danych z najdłuższego okresu obserwacji prowadziły do takiego samego wnioskowania.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). Ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) była możliwa w całej populacji badania *FLIPPER* (zarówno pacjentek z wczesnym nawrotem, jak i pacjentek diagnozowanych *de novo* w stadium choroby zaawansowanej) i w ramach oceny pacjentek hormonowrażliwych w I linii leczenia wyniki można było zestawić jedynie z wynikami badania *MONARCH-2* dla populacji chorych nie otrzymujących wcześniej leczenia hormonalnego (*de novo*), co umożliwiało jedynie porównanie z abemacyklibem. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w szansie wystąpienia odpowiedzi na leczenie w porównaniu schematów PALBO+FULV vs ABEMA+FULV: OR = 4,06 (95% CrI: 0,93; 17,47).

Skuteczność kliniczna – populacja oporna na hormonoterapię

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W populacji pacjentek z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w ciągu roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej, otrzymujących 1 linię leczenia choroby zaawansowanej, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy schematami leczenia PALBO+FULV vs FULV oraz ABEMA+FULV vs FULV w przeżyciu wolnym od progresji choroby, HR = 0,95 (95% CrI: 0,54; 1,69). Nie odnotowano także znamienych różnic w porównaniu ze schematem RYBO+FULV: HR = 0,92 (95% CrI: 0,49; 1,72).

Podobnie, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie PFS pomiędzy grupą PALBO+FULV vs ABEMA+FULV w bardziej ogólnej populacji odpornej na hormonoterapię, obejmującej pacjentki z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w ciągu roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej, lub pacjentki z progresją podczas hormonoterapii stosowanej w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej – a więc pacjentek leczonych w 1 lub 2 linii choroby zaawansowanej, HR = 0,86 (95% CI: 0,63; 1,17). Różnice względem schematu RYBO+FULV również nie były statystycznie, HR = 0,82 (95% CI: 0,56; 1,19).

Przeżycie całkowite (OS). W ramach oceny przeżycia całkowitego w populacji pacjentek z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w ciągu roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej, otrzymujących oceniane leczenie w ramach 1 linii choroby zaawansowanej, nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy schematami leczenia PALBO+FULV vs FULV oraz ABEMA+FULV vs FULV, HR = 0,83 (95% CrI: 0,47; 1,45).

Podobnie, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w OS pomiędzy grupą PALBO+FULV vs ABEMA+FULV w bardziej ogólnej populacji odpornej na hormonoterapię, obejmującej pacjentki z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w ciągu roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej, lub pacjentki z progresją podczas hormonoterapii stosowanej w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej – a więc pacjentek leczonych w 1 lub 2 linii choroby zaawansowanej, HR = 1,13 (95% CrI: 0,82; 1,54). Uwzględnienie szerszej populacji pozwoliło na porównanie ocenianego schematu również ze schematem RYBO+FULV – nie odnotowanych istotnych statystycznie różnic w takim porównaniu, HR = 1,12 (95% CrI: 0,75; 1,66). W obu przypadkach, różnice te pozostawały nieistotne statystycznie, gdy w obliczeniach wykorzystano dane z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). Zestawienie wyników dla chorych hormonowrażliwych z badania FLIPPER (z późnym nawrotem, jak i pacjentek diagnozowanych *de novo* w stadium choroby zaawansowanej) oraz populacji *de novo* z MONARCH-2 nie wykazało znamiennych statystycznie różnic w szansie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie: OR = 4,06 (95% CrI: 0,93; 17,47) dla porównania PALBO+FULV vs ABEMA+FULV.

Ocena odpowiedzi na leczenie w ogólnej populacji pacjentek hormonoopornych (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej) – a więc pacjentek leczonych w 1 lub 2 linii choroby zaawansowanej, była możliwa na podstawie badań PALOMA-3, MONARCH-2 oraz MONARCH-PLUS. Dane te pozwoliły na porównanie schematów PALBO+FULV oraz ABEMA+FULV, i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy tymi schematami: OR = 0,72 (95% CrI: 0,36; 1,50).

Jakość życia. Ocena jakości życia była możliwa w ogólnej populacji pacjentek z wczesnym nawrotem, lub progresją na 1 linii leczenia hormonalnego choroby zaawansowanej (pacjentek leczonych w 1 lub 2 linii choroby zaawansowanej) na podstawie badań PALOMA-3, MONARCH-2 oraz MONARCH-PLUS, co umożliwiałoby porównanie schematu opartego na palbocyklibie, ze schematem opartym na abemacyklibie. W ramach oceny jakości życia, rozpatrywano różnice w zmianie od wartości wyjściowej ogólnego wyniku

kwestionariusza QLQ-C30, a także czas do pogorszenia ogólnej jakości życia, oraz pogorszenia jakości życia w kontekście objawu bólu (oba punkty końcowe rozpatrywane w kontekście odpowiednio ogólnego wyniku, oraz wyniku podskali oceniającej ból, kwestionariusza QLQ-C30).

Różnica średnich zmian od wartości wyjściowej wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30 pomiędzy schematami PALBO+FULV vs ABEMA+FULV wyniosła 5,18 (95% CrI: 1,63; 8,69), co wskazywało na korzystny, istotny statystycznie efekt terapii PALBO+FULV na jakość życia pacjentów. W ocenie czasu do pogorszenia jakości życia pacjentów według tego wskaźnika nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: HR = 0,79 (95% CrI: 0,52; 1,19), podobnie jak w ocenie czasu do pogorszenia objawu bólu, HR = 1,08 (95% CrI: 0,76; 1,55).

Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa ocenianych terapii rozpatrywano ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych: zdarzenia niepożądane ogółem w 3 lub 4 stopniu nasilenia, ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs), oraz zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zakończenia leczenia. Oprócz tych kategorii, rozpatrywano również poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4: neutropenię, leukopenię oraz niedokrwistość.

Analizę porównania pośredniego bezpieczeństwa prowadzono w całych populacjach analizowanych badań, z uwagi na mniejszy wpływ potencjalnych różnic w populacjach na bezpieczeństwo terapii, a także z uwagi na dostępność analizowanych danych (w większości przypadków, autorzy badań raportowali bezpieczeństwo dla wszystkich pacjentek, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę ocenianego leczenia, i nie wykonywano analiz bezpieczeństwa w podgrupach).

Ogółem, odnotowano podobne bezpieczeństwo wszystkich trzech analizowanych terapii, w zakresie ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych:

- Zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia:
 - PALBO+FULV vs ABEMA+FULV: OR = 1,54 (95% CrI: 0,94; 2,51)
- Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)
 - PALBO+FULV vs ABEMA+FULV: OR = 0,39 (95% CrI: 0,10; 1,71)
 - PALBO+FULV vs RYBO+FULV: OR = 0,46 (95% CrI: 0,12; 2,01)
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia
 - PALBO+FULV vs ABEMA+FULV: OR = 0,71 (95% CrI: 0,23; 2,14)
 - PALBO+FULV vs RYBO+FULV: OR = 1,71 (95% CrI: 0,56; 5,34)

- Neutropenia 3-4 stopnia nasilenia (wynik porównania pośredniego metodą Buchera)
 - PALBO+FULV vs ABEMA+FULV: OR = 19,02 (95% CrI: 3,04; 118,96)
 - PALBO+FULV vs RYBO+FULV: OR = 0,61 (95% CI: 0,02; 15,24)
- Leukopenia 3-4 stopnia nasilenia (wynik porównania pośredniego metodą Buchera)
 - PALBO+FULV vs ABEMA+FULV: OR = 2,23 (95% CI: 0,36; 13,71)
 - PALBO+FULV vs RYBO+FULV: OR = 0,48 (95% CI: 0,02; 10,23)
- Niedokrwistość 3-4 stopnia nasilenia
 - PALBO+FULV vs ABEMA+FULV: OR = 1,06 (95% CrI: 0,25; 5,77)
 - PALBO+FULV vs RYBO+FULV: OR = 1,79 (95% CrI: 0,32; 11,16)

Profil bezpieczeństwa był ogółem podobny pomiędzy ocenianymi schematami, przy czym PAL-BO+FULV istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia SAEs, zarówno względem abemacyklibu, OR = 0,37 (95% CrI: 0,19; 0,69), jak i rybocyklibu, OR = 0,45 (95% CrI: 0,25; 0,79). Z kolei, obserwowano istotne zwiększenie szansy wystąpienia neutropenii 3-4 stopnia nasilenia po zastosowaniu schematu z palbocyklibem, w porównaniu do schematu z abemacyklibem: OR = 19,02 (95% CI: 3,04; 118,96).

10 Dyskusja

Zaawansowany rak piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi (HR+) i ujemnym receptorem HER2 (HER2-) stanowi najczęstszy podtyp biologiczny raka piersi – szacuje się, że występuje on u 70% chorych. Również w Polsce rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet, z wciąż (szczególnie w postaci zaawansowanej i przerzutowej) stosunkowo wysoką śmiertelnością, pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu. Jest to jednocześnie choroba o znacznym wpływie na obciążenie systemu opieki zdrowotnej oraz jakość życia pacjentek, z których większość to osoby młode (APD Ibrance 2025).

Wprowadzenie inhibitorów CDK4/6 (takich jak palbocyklib) zrewolucjonizowało leczenie zaawansowanego HR+, HER2- raka piersi, a ich zastosowanie w skojarzeniu z hormonoterapią (np. fulwestrantem) zmieniło standard leczenia tej choroby, znacząco poprawiając przeżycie całkowite i czas wolny od progresji. Obecnie terapia palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem jest dostępna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, uwzględniającego grupę pacjentek HR+, HER2-, ale wskazania programu obejmują jedynie leczenie pacjentek w ramach II linii leczenia choroby zaawansowanej, a więc jedynie część populacji rejestracyjnej tego leku – terapia może być również stosowana w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej u pacjentek, które otrzymywały wcześniej hormonoterapię i doświadczyły nawrotu po leczeniu adjuwantowym (niezależnie od czasu jego wystąpienia) (APD Ibrance 2025).

Rozszerzenie kryteriów refundacyjnych umożliwiłoby więc leczenie skuteczną terapią pacjentek z późnym nawrotem choroby (w okresie powyżej roku od zakończenia terapii hormonalnej uzupełniającej), lub pacjentek z wczesnym nawrotem choroby podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w ciągu roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej. Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego są tożsame z kryteriami obowiązującymi już dla abemacyklibu lub rybocyklibu stosowanych w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach I linii leczenia choroby zaawansowanej, przy czym z uwagi na warunki rejestracyjne dla poszczególnych leków jedynie w przypadku skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem wymagane jest uprzednie zastosowanie hormonoterapii. Terapia skojarzona inhibitorami CDK 4/6 (palbocyklibem, rybocyklibem, abemacyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem jest powszechnie rekomendowana jako standard postępowania w leczeniu I linii chorych HR-dodatnich, HER2-ujemnych w wytycznych klinicznych, w związku z czym należy uznać, że obecnie refundowane w I linii leczenia choroby zaawansowanej terapie skojarzone abemacyklibem z fulwestrantem oraz rybocyklibem z fulwestrantem (stosowane w dawkowaniu zgodnym z określonym w aktualnie obowiązującym programie lekowym) stanowią właściwy komparator dla ocenianej interwencji (APD Ibrance 2025).

Przeprowadzony przegląd systematyczny badań klinicznych pozwolił na identyfikację kilku badań klinicznych oceniających skojarzenie palbocyklibu z fulwestrantem, ale nie odnaleziono badań, które bezpośrednio porównywałyby tę interwencję z wybranymi komparatorami (rybocyklibem i abemacyklibem, skojarzonymi z fulwestrantem). Odnaleziono badania RCT zarówno dla interwencji, jak i komparatorów porównywały oceniane interwencje z tym samym komparatorem – fulwestrantem, co umożliwiło stworzenie sieci porównania pośredniego, w ramach której można było porównać wzajemną skuteczności i bezpieczeństwo ocenianych interwencji.

Ogółem, odnaleziono 2 badania RCT, w ramach których porównywano skojarzenie palbocyklibu i fulwestrantu w porównaniu do samego fulwestrantu: próby *FLIPPER* oraz *PALOMA-3*. Oba badania dotyczyły pacjentek z zaawansowanym (miejscowo lub przerzutowym) rakiem piersi, HR+, HER2- i badanie *FLIPPER* prowadzono w populacji chorych z nawrotem choroby w okresie >12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej, lub chorych diagnozowanych *de novo* w stadium zaawansowanym, natomiast badanie *PALOMA-3* dotyczyło ogólnie pacjentek z progresją po wcześniejszym leczeniu hormonalnym (gdy nawrót wystąpił w trakcie hormonoterapii uzupełniającej lub do 12 miesięcy po jej zakończeniu, lub gdy progresja nastąpiła w trakcie I linii leczenia hormonalnego choroby zaawansowanej). Badanie *PALOMA-3* było próbą rejestracyjną dla ocenianej interwencji, i jego wyniki stanowiły podstawę do wnioskowania odnośnie skuteczności tego leczenia w 2 linii choroby zaawansowanej (w której palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem jest obecnie refundowany w Polsce). Ponadto, odnaleziono 1 badanie RCT porównujące rybocyklib skojarzony z fulwestrantem z samym fulwestrantem, w którym oceniano zarówno pacjentki nie otrzymujące wcześniej leczenia hormonalnego w ramach choroby zaawansowanej, jak i te, które otrzymały maksymalnie 1 linię takiego leczenia w ramach choroby zaawansowanej (populacja ta była analogiczna do łącznej populacji badań *FLIPPER* oraz *PALOMA-3*) – próbę *MONALEESA-3*. Odnaleziono również 2 badania RCT (*MONARCH-2*, *MONARCH-PLUS*), które oceniały skojarzenie abemacyklibu i fulwestrantu, w porównaniu z samym fulwestrantem, w populacji pacjentek z progresją na wcześniejszym leczeniu hormonalnym, a więc populacji analogicznej do badania *PALOMA-3* (szybki nawrót, lub progresja na I linii leczenia hormonalnego choroby zaawansowanej).

Odnalezione badania obejmowały więc populacje, o które poszerzy się populacja programu lekowego po uwzględnieniu wnioskowanych zmian – przy czym, populacje ITT tych badań obejmowały nieco szersze populacje niż docelowe grupy uwzględniane w niniejszym raporcie. W przypadku badań oceniających tzw. pacjentki wrażliwe na hormonoterapię (chore z późnym nawrotem po wcześniejszej hormonoterapii), a więc prób *FLIPPER* oraz (częściowo) *MONALEESA-3*, szersza populacja uwzględniała również chore diagnozowane *de novo* w stadium choroby zaawansowanej, a więc pacjentki, które w wyniku

zapisów rejestracyjnych dla palbocyklibu (wymogu wcześniejszej hormonoterapii) potencjalnie nie kwalifikują się do leczenia tym lekiem – dysponowano jednak wynikami (przynajmniej dla części punktów końcowych) w podgrupach, co umożliwiło ocenę w populacjach docelowych niniejszego raportu. Ogółem, autorzy badania *FLIPPER* wskazują na możliwość korzystnego efektu terapii palbocyklibem i fulwestranem w populacji pacjentek diagnozowanych *de novo* w stadium choroby zaawansowanej. Natomiast w przypadku badań prowadzonych w populacji pacjentek tzw. hormonoopornych (szybki nawrót, lub progresja na 1 linii leczenia hormonalnego choroby zaawansowanej) ograniczenie polegało głównie na tym, że badania te obejmowały również populację, która obecnie jest już objęta refundacją w ramach programu lekowego (pacjentki leczone w 2 linii choroby zaawansowanej) – w przypadku tych badań również dysponowano wynikami w podgrupach, pozwalającymi wnioskować o skuteczności leczenia w populacji, o którą poszerzy się program, niemniej jednak wyniki w całej analizowanej populacji tych badań nie powinny stanowić dużego ograniczenia, gdyż program po poszerzeniu będzie uwzględniał wszystkie te pacjentki.

W ramach niniejszej analizy, przedstawiono osobno ocenę skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii w populacji pacjentek hormonowrażliwych oraz w populacji pacjentek hormonoopornych – pomimo faktu, że w ramach obu tych populacji leczenie poszczególnymi interwencjami może być efektywne, wielkość efektu może się różnić, z uwagi na istotne różnice w historii leczenia pacjentek z obu tych grup. Osobne analizy wydają się więc właściwym podejściem w tym przypadku, pozwalając na bardziej wiarygodne oszacowanie efektu leczenia w poszczególnych populacjach chorych, które będą się składać na populację poszerzonego programu lekowego.

W ramach oceny pacjentek wrażliwych na hormonoterapię, wśród pacjentek z późnym nawrotem ocena PFS wskazywała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami opartymi na palbocyklibie oraz na rybocyklibie. Podobnie, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi schematami, gdy analizę prowadzono w szerszej populacji, obejmującej również pacjentki diagnozowane *de novo* w stadium zaawansowanej choroby. W ramach tej poszerzonej analizy, możliwe było również porównanie z abemacyklibem skojarzonym z fulwestranem, które również wskazywało na podobną skuteczność w porównaniu ze schematem opartym na palbocyklibie. Ogółem, dostępne badania dla abemacyklibu (*MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS*) były prowadzone w populacji pacjentek hormonowrażliwych, jednak początkowo w próbie *MONARCH-2* rekrutowano pacjentki nie otrzymujące wcześniej terapii hormonalnej, których ostatecznie nie raportowano w wynikach badania, jednak dane dla tej podgrupy zostały przedstawione w analizie EPAR dla abemacyklibu (*EPAR 2018*). Uznano, że podgrupa ta, biorąc pod uwagę wszystkie możliwe ograniczenia takiego założenia, umożliwi przynajmniej w

sposób poglądowy porównanie palbocyklibu z abemacyklibem, w populacji pacjentek ogólnie wrażliwych na terapię hormonalną. Poza oceną PFS, również ocena odpowiedzi na leczenie wskazywała na podobną skuteczność palbocyklibu oraz abemacyklibu.

Z uwagi na brak danych odnośnie przeżycia całkowitego w badaniu *FLIPPER* (dane w momencie oceny PFS przedstawionej w publikacji dla oceny OS nie były dojrzałe), nie można było ocenić wiarygodnie tego punktu końcowego w analizie pacjentek wrażliwych na terapię hormonalną. Wykonany przegląd systematyczny pozwolił jednak na identyfikację badań, które potencjalnie pozwoliłyby na przeprowadzenie porównania ocenianych interwencji w zakresie OS, ale w ramach bardziej rozbudowanej, lecz dużo mniej wiarygodnej sieci porównania pośredniego. W ramach dodatkowej, eksploracyjnej analizy postanowiono więc wykonać takie porównanie, ale mieć należy na uwadze, że miało ono charakter poglądowy. W ramach tego porównania, po stronie palbocyklibu wykorzystano dane z badania *PARSIFAL*, które miało na celu identyfikację lepszego skojarzenia dla palbocyklibu stosowanego w 1 linii choroby zaawansowanej u pacjentek wrażliwych na hormonoterapię – badanie porównywało skojarzenie leku z fulwestranem ze skojarzeniem z letrozolem. Było to badanie RCT II fazy, w ramach którego prowadzono również ocenę OS – choć podobnie jak w badaniu *FLIPPER*, wyniki analizy przeżycia nie były dojrzałe, autorzy prezentowali wynik HR dla całej badanej populacji, który mógł zostać wykorzystany w porównaniu pośrednim. W dalszej kolejności, w sieci porównania uwzględniono wyniki badań *PALOMA-1* oraz *PALOMA-2*, które porównywały palbocyklib skojarzony z letrozolem z samym letrozolem w populacji pacjentek, które nie otrzymywały jeszcze leczenia hormonalnego w ramach terapii choroby zaawansowanej, oraz wyniki badania *FALCON*, które porównywało terapię fulwestranem z terapią anastrozolem w populacji pacjentek nie otrzymujących wcześniej leczenia hormonalnego. Badanie *FALCON* umożliwiło zatem uwzględnienie w sieci badań *MONALEESA-3* oraz *MONARCH-2* (dane z *EPAR 2018*, dla podgrupy chorych nie otrzymujących wcześniej hormonoterapii), i (przy założeniu podobnego efektu letrozolu i anastrozolu, jako ogólnie grupy inhibitorów aromataz) i ostatecznie porównanie palbocyklibu skojarzonego z fulwestranem, z rybocyklibem oraz abemacyklibem również skojarzonymi z tym lekiem. Analiza ta wskazała na podobne przeżycie całkowite pacjentek otrzymujących analizowane schematy leczenia, co było spodziewane, biorąc pod uwagę podobną efektywność ocenianych terapii w zakresie PFS oraz odpowiedzi na leczenie.

W przypadku analizy pacjentek hormonoopornych, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy palbocyklibem a abemacyklibem (oba leki w skojarzeniu z fulwestranem) w przeżyciu wolnym od progresji choroby oraz w przeżyciu całkowitym, zarówno w przypadku, gdy rozpatrywano jedynie podgrupę pacjentek z szybkim nawrotem, jak i ogólnie populację z szybkim nawrotem lub z progresją w trakcie 1 linii

leczenia hormonalnego choroby zaawansowanej. Również w porównaniu z rybocyklibem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w PFS (populacja pacjentek z szybkim nawrotem, oraz ogólnie populacja pacjentek z szybką progresją lub z progresją na 1 linii hormonoterapii choroby zaawansowanej) oraz w OS (analiza jedynie w populacji z szybkim nawrotem lub z progresją na 1 linii hormonoterapii choroby zaawansowanej). Dodatkowo, w porównaniu z abemacyklibem skojarzonym z fulwestrantem, palbocyklib skojarzony z fulwestrantem charakteryzował się podobnym odsetkiem całkowitych odpowiedzi na leczenie, a także czasem do pogorszenia oceny jakości życia, zarówno ogółem, jak i w zakresie objawu bólu. Jednakże, zmiana wyniku ogólnego kwestionariusza QLQ-C30 wśród pacjentek otrzymujących palbocyklib, była istotnie lepsza w porównaniu z analogiczną zmianą wśród pacjentek otrzymujących abemacyklib.

W ramach oceny bezpieczeństwa ocenianych terapii rozpatrywano ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych: zdarzenia niepożądane ogółem w 3 lub 4 stopniu nasilenia, ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs), oraz zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zakończenia leczenia. Oprócz tych kategorii, rozpatrywano również poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4: neutropenię, leukopenię oraz niedokrwistość. Analizę porównania pośredniego bezpieczeństwa prowadzono w całych populacjach analizowanych badań, z uwagi na mniejszy wpływ potencjalnych różnic w populacjach na bezpieczeństwo terapii, a także z uwagi na dostępność analizowanych danych (w większości przypadków, autorzy badań raportowali bezpieczeństwo dla wszystkich pacjentek, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę ocenianego leczenia, i nie wykonywano analiz bezpieczeństwa w podgrupach). Ogółem, odnotowano podobne bezpieczeństwo wszystkich trzech analizowanych terapii, w zakresie ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych. Jedyne różnice odnotowano w SAEs, które było mniejsze w przypadku palbocyklibu w porównaniu z abemacyklibem i rybocyklibem. Z kolei, obserwowano istotne zwiększenie szansy wystąpienia neutropenii 3-4 stopnia nasilenia po zastosowaniu schematu z palbocyklibem, w porównaniu do schematu z abemacyklibem.

11 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Ponieważ skojarzenie inhibitorów CDK4/6 (rybocyklibu i abemacyklibu) z fulwestrantem w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej jest już ugruntowanym postępowaniem w polskich warunkach, od dawna objętym refundacją i stanowiącym rzeczywistą praktykę kliniczną, celem raportu było porównanie palbocyklibu z fulwestrantem z rybocyklibem lub abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem w populacji docelowej, o którą następuje poszerzenie wskazań refundacyjnych dla leku Ibrance (obecnego w grupie kontrolnej badania RCT fulwestrantu nie taktowano jako rzeczywistego komparatora, natomiast obecność tej grupy umożliwiła wykonanie porównania pośredniego). Niemniej w wyszukiwaniu systematycznym nie odnaleziono badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby ocenianą interwencję (palbocyklib skojarzony z fulwestrantem) z wybranymi w analizie komparatorami: rybocyklibem oraz abemacyklibem (oba leki w skojarzeniu z fulwestrantem), w 1 linii hormonoterapii choroby zaawansowanej, pacjentek z HR+, HER2- zaawansowanym rakiem piersi, po uprzedniej hormonoterapii. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących oceniane schematy, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, charakteryzującego się mniejszą wiarygodnością niż bezpośrednie porównania prowadzone w ramach badań z randomizacją – niemniej jednak, odnalezione badania (z jednym wyjątkiem oceny OS wśród chorych hormonowrażliwych) pozwalały na analizę w oparciu o jeden wspólny węzeł (fulwestrant), co zmniejszało potencjalną heterogeniczność sieci porównania;
- Populacje oceniane w ramach odnalezionych badań najczęściej były definiowane szerzej niż docelowa populacja niniejszej analizy i różniły się pomiędzy badaniami, co mogło ograniczać wzajemne porównanie ocenianych schematów, zwiększając heterogeniczność badań w sieci porównania; w ramach niektórych badań raportowano wyniki w podgrupach odpowiadających populacji docelowej, jednak takie podgrupy były mniej liczne niż populacje ITT analizowanych badań, co w dalszej kolejności mogło ograniczać wiarygodność prezentowanych wyników;
- W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego, w pierwszej kolejności zakładano porównanie ocenianych interwencji w docelowej populacji chorych – pacjentek otrzymujących leczenie w ramach 1 linii choroby zaawansowanej, które uprzednio otrzymywały hormonoterapię. W ramach tak definiowanej populacji, wyróżniono 2 osobne grupy (ze względu na różną konstrukcję odnalezionych badań klinicznych i różne kryteria włączenia), w obrębie których

przewodzone analizę - pacjentki hormonowrażliwe (z późnym nawrotem, w okresie >12 od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej) oraz pacjentki hormonooporne (z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w okresie roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej). Niemniej w analizowanych badaniach często populacje ITT stanowiły grupy szersze niż te poszukiwane – w szczególności, do pacjentek hormonowrażliwych często zaliczano również pacjentki nie otrzymujące wcześniejszego leczenia hormonalnego, które były diagnozowane w stadium zaawansowanym (pacjentki *de novo*) – niemniej postępowanie u nowo rozpoznanych chorych oraz u tych z późnym nawrotem jest zbliżone, natomiast do pacjentek hormonoopornych zaliczano często również pacjentki z progresją na hormonoterapii 1 linii leczenia choroby zaawansowanej (w 2 linii leczenia choroby zaawansowanej). W analizie pośredniej zatem w pierwszej kolejności starano się zestawić wyniki w populacjach jak najbardziej zbliżonych do poszukiwanych, ale jednocześnie jak najbardziej odpowiadających sobie pomiędzy uwzględnianymi badaniami. W przypadku braku możliwości takiego zestawienia, analizy prowadzono w szerszych populacjach, które były najbardziej zbliżone pomiędzy ocenianymi badaniami (postępowanie to zapewniało minimalizację heterogeniczności badań uwzględnianych w sieci porównania pośredniego).

- Z uwagi na dostępność danych dla określonych punktów końcowych w ramach ocenianych badań, nie dla wszystkich wybranych do analizy punktów końcowych udało się przeprowadzić porównanie pośrednie w ramach podstawowej sieci; co w niektórych przypadkach skutkowało koniecznością przeprowadzenia eksploracyjnych, mniej wiarygodnych porównań (np. w przypadku istotnego punktu końcowego – oceny OS w populacji pacjentek wrażliwych na hormonoterapię, gdzie dane do tego punktu końcowego w badaniu *FLIPPER* nie były prezentowane, z uwagi na niedojrzałość wyników). Ta rozszerzona sieć porównania pośredniego charakteryzowała się dodatkowymi ograniczeniami (niedojrzałe dane z badania *PARSIFAL*, wieloetapowe porównanie przez badania z nie do końca zgodną populacją [część badań oceniała jedynie populację *de novo*, część jedynie populację z późnym nawrotem, część obie te populacje łącznie], założenie efektu inhibitorów aromatazy jako grupy [badania oceniały letrozol oraz anastrozol]).

Ograniczenia odnalezionych badań

- Badanie *FLIPPER* było stosunkowo mało liczną próbą II fazy, a ocena podgrup miała charakter eksploracyjny, w związku z czym wyniki tego badania mogły nie odzwierciedlać w pełni efektu ocenianej interwencji;

- Z uwagi na fakt, że badanie *FLIPPER* nie miało celów rejestracyjnych, a także z uwagi na fakt, że spodziewano się długiego czasu do wystąpienia zdarzeń PFS w obu ramionach, jako pierwszorzędowy punkt końcowy wybrano 1-roczone PFS, a analizy wykonywano przy założeniu poziomu istotności $p = 0,2$, co odróżniało je od pozostałych badań, ukierunkowanych na ocenę ogólnie PFS, przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$;
- W badaniu *FLIPPER* oceniana populacja obejmowała zarówno pacjentki z późnym nawrotem po wcześniejszym leczeniu hormonalnym, jak również pacjentki diagnozowane „*de novo*” – pacjentki z późnym nawrotem stanowiły nieco ponad połowę wszystkich ocenianych pacjentek (50 [53%] w grupie palbocyklibu i fulwestrantu, 53 [56%] w grupie fulwestrantu) – w przypadku oceny PFS przedstawiono wyniki osobno dla tych podgrup pacjentek, natomiast wyniki dla pozostałych punktów końcowych zostały przedstawione w całej analizowanej populacji, co może stanowić ograniczenie analizy;
- W badaniu *PALOMA-3*, prowadzonemu w populacji pacjentek opornych na wcześniejszą hormonoterapię, populację ITT stanowiły pacjentki zarówno z szybkim nawrotem po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, lub z szybką progresją po 1 linii leczenia hormonalnego choroby zaawansowanej – wyniki dla docelowej populacji, czyli pacjentek z szybkim nawrotem po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym były więc dostępne jedynie dla podgrupy chorych (74 [21%] w grupie palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem, 40 [23%] w grupie fulwestrantu) i były raportowane jedynie dla wybranych punktów końcowych, co stanowi ograniczenie; ponadto badanie to jako jedyne dopuszczało udział pacjentek otrzymujących co najwyżej 1 linię chemioterapii stosowanej w leczeniu choroby zaawansowanej;
- Badanie *MONALEESA-3* było prowadzone zarówno w populacji chorych wrażliwych na wcześniejszą hormonoterapię (238 [49,2%] w grupie rybocyklibu z fulwestrantem, 129 [53,3%] w grupie fulwestrantu), jak również pacjentek opornych na wcześniejszą terapię hormonalną (236 [49%] w grupie rybocyklibu z fulwestrantem, 109 [45%] w grupie fulwestrantu), więc w analizie sieciowej dla jednej lub drugiej grupy chorych można było wykorzystać jedynie wyniki dla punktów końcowych raportowanych w tych podgrupach, co stanowiło ograniczenie analizy (ostatecznie, z badania wykorzystano jedynie informacje odnośnie oceny PFS oraz OS, oraz odnośnie oceny bezpieczeństwa);
- Dodatkowo, podgrupa pacjentek hormonowrażliwych w badaniu *MONALEESA-3* obejmowała zarówno pacjentki z późnym nawrotem (osobne wyniki raportowano w doniesieniu konferencyjnym *De Laurentiis 2022* dla 98/238 [41%] w grupie rybocyklibu z fulwestrantem oraz dla 55/129 [43%] w grupie fulwestrantu), jak również chore diagnozowane *de novo* (91/238 w

grupie rybocyklibu i fulwestrantu, 41/; ponadto podgrupa chorych opornych na hormonoterapię obejmowała również chore otrzymujące wcześniej leczenie hormonalne w 1 linii choroby zaawansowanej (99/236 [42%] w grupie rybocyklibu z fulwestrantem, 38/109 w grupie fulwestrantu), ale w doniesieniu konferencyjnym *Jerusalem 2018* przedstawiono również wyniki oceny w podgrupie chorych z szybką progresją (137/236 [58%] w grupie rybocyklibu z fulwestrantem, oraz 71/109 [65%] w grupie fulwestrantu);

- Badanie *MONARCH-2* ogółem oceniało analogiczną populację do badania *PALOMA-3*, czyli pacjentki oporne na hormonoterapię, dlatego opublikowane wyniki tego badania posłużyły więc porównaniom prowadzonym w tej populacji pacjentek; niemniej jednak, początkowo do badania włączano pacjentki bez wcześniejszej terapii hormonalnej ($n = 44$), i wyniki dla tej początkowej podgrupy chorych (ostatecznie nie uwzględnionej w końcowej analizie badania) przedstawiono w dokumencie *EPAR 2018*; podgrupę tą potraktowano jako zbliżoną do chorych hormonowrażliwych, dzięki czemu uzyskano wyniki porównania pośredniego wobec abemacyklibu wśród chorych hormonowrażliwych, jednak jest to ograniczenie, więc wyniki porównania pośredniego z abemacyklibem w populacji pacjentek hormonowrażliwych należy traktować jedynie orientacyjnie;
- Podobnie jak w badaniu *PALOMA-3*, populacja badań *MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS* obejmowała również chore, które otrzymywały wcześniej hormonoterapię w ramach 1 linii leczenia choroby zaawansowanej (38% w badaniu *MONARCH-2*, w badaniu *MONARCH-PLUS* nie podano odsetka takich pacjentek) i w przypadku badania *MONARCH-2* część wyników była dostępna w podgrupie chorych z wczesnym nawrotem, natomiast w przypadku drugiego badania (*MONARCH-PLUS*) wyniki podano jedynie ogółem dla pacjentek hormonoopornych.

12 Wnioski końcowe

Skojarzenie palbocyklibu z fulwestrantem stanowi sprawdzoną, skuteczną i szeroko akceptowaną opcję leczenia, o ugruntowanej pozycji w międzynarodowych i krajowych wytycznych dotyczących leczenia raka piersi. Palbocyklib to inhibitor kinaz zależnych od cyklin 4 i 6 (CDK4/6), który blokuje podziały komórkowe, podczas gdy fulwestrant jest selektywnym modulatorem i degradatorem receptora estrogenowego, działającym poprzez obniżenie ekspresji receptorów estrogenowych. Synergia tych dwóch mechanizmów zapewnia kompleksowe podejście do hamowania wzrostu hormonozależnego nowotworu.

Dostępne dane kliniczne wskazują, że palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi, po uprzedniej hormonoterapii, jest równie skuteczny i bezpieczny jak pozostałe objęte refundacją inhibitory CDK 4/6 (abemacyklib, rybocyklib) skojarzone z fulwestrantem.

Rozszerzenie kryteriów refundacyjnych obecnego programu lekowego o możliwość stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentek w I linii leczenia choroby zaawansowanej umożliwi dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, pozwoli na szerszy wybór dostępnych refundowanych opcji terapeutycznych, umożliwiając lepsze dopasowanie leczenia do indywidualnych potrzeb pacjentek. Ponadto zmiana kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego umożliwi realizację leczenia zgodnie z aktualnymi dowodami naukowymi, poprawi rokowanie tej grupy chorych oraz zwiększy spójność polskiego systemu refundacyjnego z europejskimi standardami klinicznymi. Jednocześnie przywróci możliwość stosowania leczenia skojarzonego palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem ograniczoną w maju 2021 r.

13 Załączniki

13.1 Badanie z randomizacją FLIPPER

13.1.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *FLIPPER* (NCT02690480; EudraCT: 2015-002437-21; Kod badania sponsora: GEICAM/2014-12) to międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie z randomizacją II fazy, oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem (PALBO+FULV) u kobiet po menopauzie chorych na HR-dodatniego (HR+), HER2-ujemnego (HER2-) zaawansowanego raka piersi (ABC), w porównaniu do terapii fulwestrantem (podawanym z placebo celem utrzymania podwójnego zaślepienia, PBO+FULV).

FLIPPER to pierwsze badanie dotyczące skuteczności palbocyklibu z fulwestrantem u pacjentów wrażliwych na terapię hormonalną (ET). Badanie obejmowało pacjentów z *de novo* ABC lub tych, którzy ukończyli ≥ 5 lat (neo)adjuwantowej ET i wystąpił u nich nawrót ≥ 1 rok po jej zakończeniu (te dwie kohorty pacjentów zostały wykluczone z badania *PALOMA-3*). **Grupa chorych z późnym nawrotem choroby stanowi populację docelową raportu.**

Badanie prowadzono w 32 ośrodkach zlokalizowanych w Hiszpanii i Irlandii. Sponsorem była grupa GEICAM Spanish Breast Cancer Group.

W momencie przeprowadzenia analizy (data odcięcia danych 11 stycznia 2020 r.) mediana okresu obserwacji wyniosła 28,6 miesięcy (zakres: 1,5-44,8).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę metodyki badania *FLIPPER*.

Tabela 98. Charakterystyka metodyki badania *FLIPPER*; PALBO+FULV vs PBO+FULV.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>FLIPPER</i> , NCT02690480; EudraCT: 2015-002437-21; Kod badania sponsora: GEICAM/2014-12	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2; B2; W1)	mediana 28,6 mies. (zakres: 1,5-44,8) DCO: 11.01.2020	Tak	PALBO+FULV: N=94 PBO+FULV: N=95	Analiza skuteczności: ITT; Analiza bezpieczeństwa: ≥ 1 dawka leku; Analiza QoL: ≥ 1 wynik PROs po rozpoczęciu badania	32 ośrodki w 2 krajach (Hiszpania, Irlandia).	GEICAM Spanish Breast Cancer Group*

* Dwie firmy finansujące zapewniły następujące środki: AstraZeneca zapewniła fulwestrant i grant badawczy, a Pfizer Inc. zapewniła palbocyklib i placebo;
DCO – data odcięcia danych.

Tabela 99. Źródła danych prezentujące wyniki badania *FLIPPER*.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
<i>FLIPPER</i>	Publikacja <i>Albanell 2022</i>	DCO 11.01.2020, mediana FU 28,6 miesięcy (zakres: 1,5-44,8)	główna publikacja, wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa
	Publikacja <i>Tibau 2023</i>		ocena jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) na podstawie punktów ocenianych przez pacjentów (PROs): kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-BR23
	Abstrakt konferencyjny <i>Tibau 2021</i>		dodatkowe wyniki QoL
	Abstrakt konferencyjny <i>Todo 2024</i>		analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie mutacji w genach PIK3CA i TP53 – wyniki PFS i OS

DCO – data odcięcia danych; FU – okres obserwacji.

Głównym celem badania była ocena jednorocznego przeżycia bez progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy), oceniano również ogółem czas przeżycia bez progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie (ORR), jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL) oraz bezpieczeństwo stosowanych terapii.

Przeprowadzenie głównej analizy zaplanowano w momencie, gdy cała populacja miała okres obserwacji przynajmniej 1 rok. Analiza skuteczności wykonywana w populacji ITT, czyli wszystkich chorych poddanych randomizacji, analiza bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę terapii, a analiza jakości życia w populacji, która miała wyjściową ocenę PROs i ≥ 1 wynik po rozpoczęciu badania.

Wielkość populacji oszacowano na 190 osób, co zapewniło odpowiednią moc statystyczną do oceny różnic między grupami w ocenie PFS. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 100. Ocena mocy w badaniu *FLIPPER*.

Badanie (źródło)	Ocena	Opis
<i>FLIPPER</i> (<i>Albanell 2022</i>)	Tak	Oszacowana wielkość populacji N=190 (po 95 pacjentów w obu grupach) zapewniała 80% moc statystyczną do wykrycia różnicy między grupami, przy użyciu dwustronnego poziomu istotności alfa wynoszącego 0,2, przy założeniu, że 1-roczone estymowane wskaźniki PFS wynoszą 54,5% i 69,5% odpowiednio dla PBO+FULV i PALBO+FULV, oczekiwanej medianie PFS wynoszącej 13,7 miesiąca dla PBO+FULV i 22,9 miesiąca dla PALBO+FULV, oraz HR wynoszącego 0,6, przy 20% poziomie istotności.

W badaniu randomizację przeprowadzono w prawidłowy sposób, chorych do grup włączono w stosunku 1:1, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Przez cały okres badania utrzymywano podwójne zaślepienie podawanych interwencji. Przedstawiono również szczegółowe informacje o przepływie pacjentów. Badanie charakteryzowało się bardzo dobrą jakością i uzyskało maksymalne 5 punktów w skali Jadad (szczegóły w poniższej tabeli).

Tabela 101. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *FLIPPER*.

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
<i>FLIPPER</i> (Albanell 2022)	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja w losowy przydział do grup w stosunku 1:1; Czynniki stratyfikacji: ▪ zajęcie narządów trzewnych vs innych narządów (<i>visceral versus non-visceral involvement</i>) ▪ choroba przerzutowa <i>de novo</i> lub nawrót BC	Zaślepienie: podwójne; Zastosowano metodę podwójnie ślepej próby, aby umożliwić ciągłą obserwację i ocenę długoterminowych wyników.	Tak

W okresie od lutego 2016 do stycznia 2018 w wyniku przeprowadzonej rekrutacji do badania *FLIPPER* włączono 189 chorych, które w wyniku randomizacji przydzielono do dwóch grup: 94 do grupy PALBO+FULV i 95 do PBO+FULV. Wszystkie chore otrzymały przydzielone leczenie. W momencie odcięcia danych leczenie kontynuowało 46,8% chorych w grupie PALBO+FULV i 32,6% w grupie PBO+FULV. na tym etapie leczenie zakończyła ponad połowa pacjentów – 53,2% z grupy PALBO+FULV i 67,4% z grupy PBO+FULV. Najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia była progresja choroby, odpowiednio u 41,5% i 57,9% chorych, AEs skutkowały zakończeniem leczenia odpowiednio u 4,3% i 3,2%. Nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji (*lost to follow-up*). W tabeli poniżej przedstawiono informacje o przepływie pacjentów w badaniu *FLIPPER*.

Tabela 102. Przepływ pacjentów w badaniu *FLIPPER*.

Parametr	<i>FLIPPER</i>	
	PALBO+FULV	PBO+FULV
Źródło	Albanell 2022, Tibau 2023	
Ramy czasowe badania	rekrutacja w okresie od lutego 2016 do stycznia 2018	
Skryning	217	
Randomizacja	189 (100%)	
	94 (100%)	95 (100%)
Otrzymanie leczenia	94 (100%)	95 (100%)
Zakończenie leczenia	50 (53,2%)	64 (67,4%)
– PD	39 (41,5%)	55 (57,9%)
– AEs	4 (4,3%)	3 (3,2%)
– Decyzja pacjenta	4 (4,3%)	1 (1,1%)
– Decyzja badacza	1 (1,1%)	3 (3,2%)
– Zgon	1 (1,1%)	0 (0%)
– Inne	1 (1,1%)	2 (2,1%)
Kontynuacja leczenia w momencie DCO	44 (46,8%)	31 (32,6%)
Analiza skuteczności	94 (100%)	95 (100%)
Analiza bezpieczeństwa	94 (100%)	95 (100%)

Parametr	FLIPPER	
	PALBO+FULV	PBO+FULV
Analiza jakości życia	88 (93,6%)	90 (94,7%)

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *FLIPPER* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – RoB2. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 103. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *FLIPPER* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie całkowite (OS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Odpowiedź obiektywna (ORR)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Proces randomizacji w badaniu *FLIPPER* przeprowadzony był prawidłowo. Zastosowano randomizację 1:1 do grup PALBO+FULV i PBO+FULV i wprowadzono stratyfikację wg zajęcia narządów trzewnych (tak vs do innych miejsc) vs oraz statusu choroby po leczeniu ET (choroba przerzutowa *de novo* lub późny nawrót). Chorych włączono losowo do grup, a charakterystyka populacji była dobrze zbalansowana między grupami.

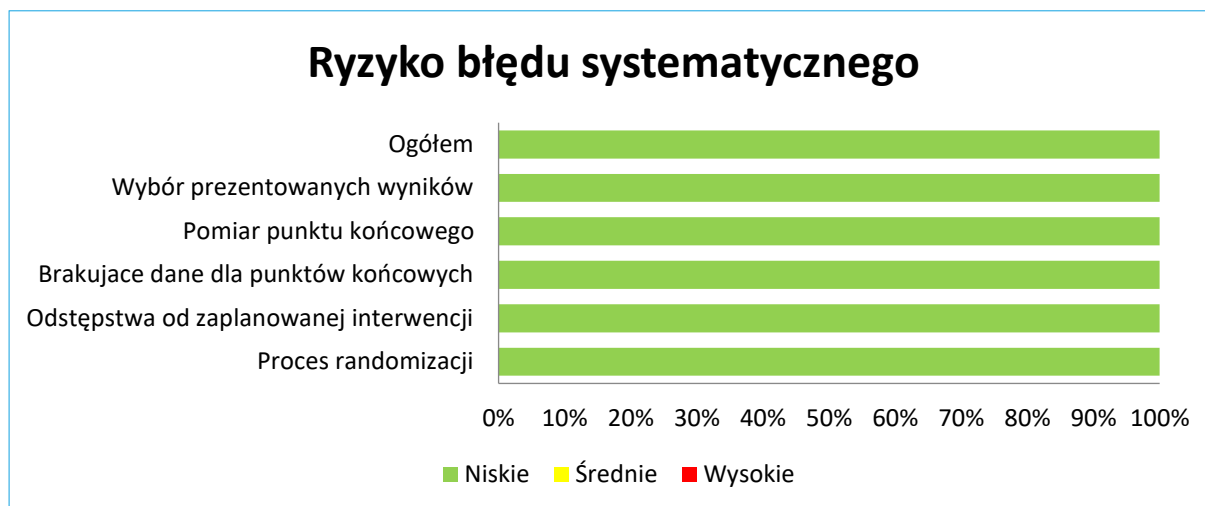
Nie stwierdzono również odstępstw od zaplanowanej interwencji i nieprawidłowości wynikających z możliwości braku danych dla analizowanych punktów końcowych – ogółem, nie stwierdzono omyłkowych podań planowanych interwencji, skuteczność kliniczną analizowano w populacji ITT (wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, według przydzielonej grupy), a populacja bezpieczeństwa odpowiadała populacji ITT, ponieważ wszyscy chorzy otrzymali przydzieloną terapię.

Podobnie, nie stwierdzono również zwiększonego ryzyka wystąpienia błędów systematycznych w wyniku sposobu pomiaru punktu końcowego czy wyboru prezentowanych wyników. W badaniu przez cały okres jego trwania utrzymywano podwójne zaślepienie.

Ogółem, ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w badaniu *FLIPPER* uznano za niskie.

Wyniki oceny RoB2 podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 39. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *FLIPPER*.



13.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

13.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *FLIPPER* kwalifikowano pacjentki będące w okresie pomenopauzalnym, u których rozpoznano zaawansowanego raka piersi (ABC) o typie hormonozależnym (HR-dodatnim) oraz HER2-ujemnym.

Zaplanowano, że populację badania będą stanowiły kobiety, które spełniały określone kryteria kliniczne dotyczące wcześniejszego leczenia oraz statusu choroby.

Zaplanowano, że populację badania będą stanowiły kobiety, u których doszło do nawrotu choroby po zakończeniu ≥ 5 -letniego adjuwantowego leczenia hormonalnego i pozostawały wolne od choroby przez okres ≥ 12 miesięcy od zakończenia tego leczenia. Do badania mogły być również włączone kobiety z rozpoznaniem przerzutowej choroby *de novo*.

Do badania mogły zostać włączone pacjentki, które pierwotnie miały zaplanowane 5-letnie adjuwantowe leczenie hormonalne, ale dobrowolnie zakończyły je wcześniej (po minimum 3 latach), pod warunkiem że pozostawały wolne od choroby przez ≥ 3 lata po odstawieniu leczenia.

Wszystkie pacjentki musiały mieć nawrót choroby miejscowej, nie kwalifikujący się do terapii z zamiarem wyleczenia, lub przerzuty odległe. Ponadto wymagano obecności przynajmniej jednej zmiany nowotworowej kwalifikującej się do ponownej oceny. W przypadku przerzutów ograniczonych wyłącznie do

kości, wymagano obecności przynajmniej jednej zmiany o charakterze litycznym lub mieszanym, możliwej do oceny w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym.

Dodatkowo, pacjentki z miejscowym nawrotem choroby mogły otrzymać drugą adjuwantową terapię hormonalną (przez 5 lat), pod warunkiem że nawrót nastąpił ≥ 12 miesięcy po jej zakończeniu.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria selekcji do badania *FLIPPER*.

Tabela 104. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *FLIPPER*.

Kryteria	<i>FLIPPER</i>
Kryteria włączenia	• Kobiety po menopauzie. • Diagnoza zaawansowanego raka piersi (ABC), HR-dodatniego (HR+) i GER2-ujemnego (HER2-). • Status po wcześniejszej hormonoterapii (ET): – Nawrót choroby po ukończeniu ≥ 5-letniej hormonalnej terapii (ET) adjuwantowej i pozostały wolne od choroby (<i>disease-free</i>) > 12 miesięcy po zakończeniu leczenia, lub – Choroba przerzutowa <i>de novo</i>. – Do badania kwalifikują się również pacjentki, które dobrowolnie przerwały terapię adjuwantową ET po 3 latach (zaplanowana na 5 lat), również kwalifikowali się do badania, pod warunkiem, że pozostawały wolne od choroby przez > 3 lata po zaprzestaniu leczenia ET. • Nawrót choroby miejscowej (<i>locoregional recurrence</i>), nie kwalifikujący się do terapii z zamiarem wyleczenia (<i>therapy with curative intent</i>) lub przerzuty odległe oraz ≥ 1 zmiana nowotworowa kwalifikująca się do ponownej oceny. • Pacjentki z przerzutami wyłącznie do kości muszą mieć ≥ 1 zmianę lityczną lub mieszaną, możliwą do oceny (<i>assessable</i>) w badaniu tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI). • Pacjentki z miejscowym nawrotem choroby (<i>local recurrent disease</i>) mogły otrzymać „drugą terapię adjuwantową ET” przez 5 lat, pod warunkiem że nawrót nastąpił ≥ 12 miesięcy po jej zakończeniu. ▪ Świadoma pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia	▪ W publikacji nie przedstawiono kryteriów wykluczenia.

13.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania włączono 189 pacjentki, 94 do grupy PALBO+FULV i 95 do PBO+FULV. Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane między grupami, z wyjątkiem statusu receptora progesteronowego.

Mediana wieku włączonej populacji wyniosła 64 lata. Ponad połowa włączonych pacjentek miała bardzo dobry status sprawności, oceniony na 0 wg skali ECOG, prawie wszystkie pozostałe pacjentki miały ECOG 1.

Nieco ponad połowa włączonej populacji miała zdiagnozowany późny nawrót choroby (odpowiednio 53,2% i 55,8%), a pacjentki z chorobą przerzutową *de novo* stanowiły około 45%.

Około 60% chorych miało przerzuty do narządów trzewnych, a u 67% pacjentek obecne były zmiany mierzalne. Przerzuty do kości stwierdzono u prawie 70% chorych, a do węzłów chłonnych u nieco ponad 50%. Prawie połowa (47,9% i 44,2%) chorych miała ≥ 3 miejsca zajęte chorobą.

Status receptorów hormonalnych ER+ PR+ miało odpowiednio 74,5% i 88,4% pacjentek w grupie palbocyklibu i placebo.

Około połowa chorych otrzymała wcześniej chemioterapię neo-/adjuwantową, a pozostałe pacjentki miały adjuwantową hormonoterapię. W ramach terapii hormonalnej na etapie wczesnego raka piersi niecałe 40% pacjentek otrzymało inhibitor aromatazy, i podobny odsetek otrzymał tamoksyfen. Czas wolny od choroby wynosił u około 40% pacjentek powyżej 36 miesięcy, a u kilkunastu procent 36 lub mniej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę populacji włączonej do badania *FLIPPER*.

Tabela 105. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *FLIPPER*.

Parametr		FLIPPER		Wartość p
		PALBO+FULV, N=94	PBO+FULV, N=95	
Cechy demograficzne i charakterystyka choroby				
N		94	95	
Wiek	mediana (zakres) [lata]	64 (38-81)	64 (42-82)	0,7174
	<65 lat	47 (50,0%)	50 (52,6%)	
	≥65 lat	47 (50,0%)	47 (47,4%)	
Status ECOG, n (%)	0	49 (52,1%)	53 (55,8%)	0,6136
	1	41 (43,6%)	40 (42,1%)	
	2	4 (4,3%)	2 (2,1%)	
Status choroby na początku badania	Przerzutowy <i>de novo</i>	44 (46,8%)	42 (44,2%)	0,7199
	Nawrót	50 (53,2%)	53 (55,8%)	
Przerzuty do narządów trzewnych ¹	Tak	57 (60,6%)	57 (60,0%)	0,9285
	Nie	37 (39,4%)	38 (40,0%)	
Obecność zmian mierzalnych	Tak	63 (67,0%)	64 (67,4%)	0,9595

Parametr		FLIPPER		Wartość p
		PALBO+FULV, N=94	PBO+FULV, N=95	
Najczęstsze miejsca występowania choroby	Nie	31 (33,0%)	31 (32,6%)	0,6770
	Kości	65 (69,1%)	63 (66,3%)	
	Węzły chłonne	47 (50,0%)	55 (57,9%)	
	Pierś	34 (36,2%)	33 (34,7%)	
	Płuco	32 (34,0%)	32 (33,7%)	
	Opłucna	25 (26,6%)	22 (23,2%)	
	Wątroba	14 (14,9%)	16 (16,8%)	
Liczba miejsc zajętych chorobą	1	23 (24,5%)	23 (24,2%)	0,8843
	2	26 (27,7%)	30 (31,6%)	
	≥3	45 (47,9%)	42 (44,2%)	
Charakterystyka guza				
Status receptora, n (%) ²	ER+ PR+	70 (74,5%)	84 (88,4%)	0,0135
	ER+ PR-	24 (25,5%)	11 (11,6%)	
		N=50	N=53	
Czas od pierwszej diagnozy BC M0 do randomizacji	mediana (zakres) [lata]	10,9 (6,43-25,65)	12,96 (6,72-26,78)	0,9301
Czas od pierwszej diagnozy BC M1 do randomizacji	mediana (zakres) [mies.]	1,22 (0,23-3,61)	1,08 (0,2-5,26)	
Podtyp BC wg IHC, n (%) ³	Luminalny B-podobny (HER2-)	56 (59,6%)	56 (58,9%)	
	Luminalny A-podobny	38 (40,4%)	39 (41,1%)	
Wcześniejsza terapia				
Wcześniejsza terapia neo-/adjuwantowa, n (%)	CTH	neoadjuwantowa	5 (5,3%)	6 (6,3%)
		adjuwantowa	36 (38,3%)	38 (40,0%)
		oba	4 (4,3%)	3 (3,2%)
	ET	adjuwantowa	49 (52,1%)	54 (56,8%)
		oba	1 (1,1%)	0
Wcześniejsza terapia ET w EBC, n (%) ⁵	AI	34 (36,2%)	39 (41,1%)	0,6381
	TMX	33 (35,1%)	37 (38,9%)	0,7844
Czas wolny od choroby ⁶	≤36 mies.	15 (16,0%)	14 (14,7%)	0,6434
	>36 mies.	35 (37,2%)	40 (42,1%)	

- 1 Przerzuty trzewne zdefiniowano jako wszystkie zmiany nieobjęte poniższą listą: piersi, skóra, tkanka podskórna, węzły chłonne lub kości;
- 2 Udokumentowany dodatni status receptora hormonalnego (≥1% komórek guza z ekspresją ER i/lub PR w IHC) na podstawie centralnego laboratorium określającego najnowszą biopsję guza;
- 3 Udokumentowany HER2-ujemny na podstawie centralnego laboratorium określającego najnowszą biopsję guza. Guz HER2-ujemny został określony jako wynik IHC 0/1b lub ujemny w hybrydyzacji *in situ* (FISH/CISH/SISH) zdefiniowany jako stosunek HER2/CEP17 <2 lub w przypadku oceny za pomocą pojedynczej sondy liczba kopii HER2 <4;
- 5 Czterech pacjentów otrzymywało agonistę GnRH w EBC (3 w grupie PALBO+FULV i 1 w grupie PBO+FULV); w dniu pierwszej diagnozy raka piersi nie były one po menopauzie;
- 6 Okres wolny od choroby zdefiniowano jako czas od zakończenia uzupełniającej terapii hormonalnej do nawrotu.

AI – inhibitor aromatazy; BC – rak piersi; CTH – chemioterapia; EBD – wczesny rak piersi; ER – receptor estrogenowy; ET – terapia hormonalna; PR – receptor progesteronowy; TMX – tamoksyfen.

13.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W ramach przeprowadzonego procesu randomizacji pacjentki zostały włączone do jednej z dwóch grup leczenia skojarzonego – terapii palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem (PALBO+FULV) lub placebo skojarzonego z fulwestrantem (PBO+FULV).

Palbocyklib podawano w dawce 125 mg/dziennie, w cyklu o długości 28 dni, w schemacie: 3 tygodnie leczenia, 1 tydzień przerwy. W grupie kontrolnej podawano placebo dopasowane do palbocyklibu, podawane w takim samym cyklu. Dodatkowo w obu grupach podawano fulwestrant w dawce 500 mg w dniach 1, 14, 28 i następnie co 28 dni.

Leczenie kontynuowano do wystąpienia obiektywnej PD zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1, klinicznej PD, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

W przypadku wystąpienia AEs dozwolone było przerwanie dawkowania i do 2 redukcji dawki palbocyklibu/placebo. Modyfikacje dawkowania fulwestrantu nie były dozwolone, ale można było opóźnić podanie leku w przypadku wystąpienia AEs związanych z fulwestrantem lub palbocyklibem/placebo.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat interwencji stosowanych w badaniu *FLIPPER*.

Tabela 106. Opis interwencji stosowanych w badaniu *FLIPPER*.

	FLIPPER	
	PALBO+FULV	PBO+FULV
Dawkowanie leków	Palbocyklib w dawce 125 mg/dziennie, długość cyklu 28 dni: 3 tygodnie leczenia, 1 tydzień przerwy. Placebo dopasowane do palbocyklibu, podawane w takim samym cyklu. Fulwestrant (w obu grupach) w dawce 500 mg w dniach 1, 14, 28 i następnie co 28 dni.	
Czas leczenia	Leczenie kontynuowano do wystąpienia obiektywnej PD zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1, klinicznej PD, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.	
Modyfikacja dawkowania	- W przypadku wystąpienia AEs dozwolone było przerwanie dawkowania i do 2 redukcji dawki palbocyklibu/placebo. - Modyfikacje dawkowania fulwestrantu nie były dozwolone, ale można było opóźnić podanie leku w przypadku wystąpienia AEs związanych z fulwestrantem lub palbocyklibem/placebo	
Procedury badania	- Ocena wyjściowa pacjentów wykonywana w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. - Ocena guza wykonywana co 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia aż do udokumentowanej PD, rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej lub rezygnacji pacjenta.	

FLIPPER	
PALBO+FULV	PBO+FULV
• Badania hematologiczne i biochemiczne wykonywane przed rozpoczęciem każdego cyklu; dodatkowo badania hematologiczne wykonywane w dniu 14 cyklu 1 i 2. • AEs klasyfikowano zgodnie z kryteriami NCCTC v.4.0.	

13.1.3.1 Zużycie leku

W momencie odcięcia danych dla głównej analizy, odnotowano łącznie 96 zdarzeń PFS (40 [42,6%] w ramieniu PALBO+FULV i 56 [58,9%] w ramieniu PBO+FULV). Odpowiednio 37,2%, 9,6% i 32,6% pacjentów nadal otrzymywało PALBO+FULV, fulwestrant w monoterapii po przerwaniu leczenia palbocyklibem i PBO+FULV. Mediana względnej intensywności dawki (RDI) wynosiła 90% dla palbocyklibu i 100% dla fulwestrantu w ramieniu PALBO+FULV oraz 99,7% dla placebo i 100% dla fulwestrantu w ramieniu PBO+FULV. Głównym powodem trwałego zakończenia leczenia w badaniu była progresja choroby u 41,5% pacjentów w grupie PALBO+FULV i u 57,9% pacjentów w grupie PBO+FULV. Około 15% pacjentek przerwało leczenie palbocyklibem z powodu zdarzeń niepożądanych i kontynuowało leczenie wyłącznie fulwestrantem.

Dane dotyczące zużycia leków w trakcie badania *FLIPPER* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 107. Zużycie leków – ekspozycja, modyfikacja dawkowania, zakończenie leczenia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *FLIPPER* (Albanell 2022, suplement)

Parametr	PALBO+FULV, N=94		PBO+FULV, N=95	
	FULV	PALBO	FULV	PALBO
Ekspozycja na leki				
Mediana czasu terapii, miesiące (zakres)	24,8 (1,8-45,5)	20,6 (0,9-44,5)	18,4 (1,4-45,3)	18,0 (0,9-43,9)
Mediana RDI (%)	100	90	100	99,7
Mediana liczby cykli, n (zakres)	26,5 (2,0-47,0)	21,0 (1,0-46,0)	20,0 (1,0-49,0)	19,0 (1,0-48,0)
Redukcja dawki palbocyklibu/placebo do 100 mg, n (%)	–	55 (58,5%)	–	2 (2.1%)
Redukcja dawki palbocyklibu/placebo do 75 mg, n (%)	–	35 (37,2%)	–	0
Opóźnienie podania fulwestrantu*	60 (63,8%)	–	13 (13,7%)	–
Pacjenci kontynuujący leczenie w momencie DCO (11.01.2020), n (%)	44 (46,8%)	35 (37,2%)	31 (32,6%)	31 (32,6%)
Pacjenci pozostający w obserwacji w momencie DCO (11.01.2020), n (%)	75 (79,8%)		70 (73,7%)	

Parametr	PALBO+FULV, N=94		PBO+FULV, N=95	
	FULV	PALBO	FULV	PALBO
Modyfikacja dawkowania				
Jakakolwiek modyfikacja dawki, n (%)	60 (63,8%)	83 (88,3%)	13 (13,7%)	72 (75,8%)
AEs	60 (63,8%)	72 (76,6%)	6 (6,3%)	13 (13,7%)
Przez pomyłkę	1 (1,1%)	19 (20,2%)	0	16 (16,8%)
Zapomnienie	0	32 (34,0%)	0	39 (41,1%)
Święta	0	10 (10,6%)	3 (3,2%)	7 (7,4%)
Decyzja badacza	1 (1,1%)	8 (8,5%)	1 (1,1%)	7 (7,4%)
Decyzja pacjenta	3 (3,2%)	13 (13,8%)	3 (3,2%)	13 (13,7%)
Problemy z harmonogramem ośrodka	1 (1,1%)	11 (11,7%)	1 (1,1%)	5 (5,3%)
Inne	1 (1,1%)	11 (11,7%)	1 (1,1%)	23 (24,2%)
Zakończenie leczenia – przyczyny				
PD	39 (41,5%)		55 (57,9%)	
Działania niepożądane	4 (4,3%)		3 (3,2%)	
Decyzja pacjenta	4 (4,3%)		1 (1,1%)	
Decyzja lekarza	1 (1,1%)		3 (3,2%)	
Zgon	1 (1,1%)		0	
Inne	1 (1,1%)		0	
Naruszenie protokołu	0		1 (1,1%)	
Drugi inwazyjny nowotwór pierwotny	0		1 (1,1%)	

* Modyfikacje dawkowania fulwestrantu nie były dozwolone, ale można było opóźnić podanie leku w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek AE związanego z fulwestrantem lub palbocyklibem/placebo.

RDI – względna intensywność dawki (z ang. *Relative Dose Intensity*).

13.1.4 Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności wykonywana była w populacji ITT, czyli u wszystkich chorych poddanych randomizacji. Główną analizę zaplanowano po uzyskaniu 1 roku okresu obserwacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Nie wykonywano analizy *interim*. Końcowa analiza OS zaplanowana po wystąpieniu $\geq 60\%$ zgonów włączonej populacji.

W badaniu przyjęto 80% przedziały ufności (CI).

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności, każdorazowo wyróżniając istotne statystycznie wyniki **pogrubioną czcionką**.

13.1.4.1 Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Głównym punktem końcowym było estymowane 1-roczone przeżycie bez progresji choroby (1-roczone PFS), definiowane jako odsetek pacjentów wolnych od PD po 1 roku obserwacji (wg kryteriów RECIST, w ocenie badacza). Ponadto autorzy przedstawili wartości median PFS w obu grupach oraz oszacowali hazard względny (HR) wystąpienia progresji choroby lub zgonu, wraz z 80% przedziałami ufności (CI). Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 108. Przeżycie bez progresji choroby (PFS), ocena badacza; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie FLIPPER (Albanell 2022, Todo 2024).

Populacja	PALBO+FULV			PBO+FULV			HR (80% CI)
	N	n (%)	mediana (80% CI)	N	n (%)	mediana (80% CI)	
Populacja ITT							
1-roczone PFS, %	94	83,5% (78,5; 88,5)		95	71,9% (65,8; 77,9)		0,55 (0,36; 0,83), p=0,064
PFS, liczba zdarzeń, mediana (80% CI)	94	40 (42,6%)	31,8 (30,3; 33,4)	95	56 (58,9%)	22,0 (18,5; 25,1)	0,48 (0,37; 0,64), p=0,001 z dopasowaniem^
Podgrupa z przerzutami trzewnymi							
1-roczone PFS, %	27	81,8%		57	69,6%		0,55 (0,33; 0,92), p=0,140
PFS, liczba zdarzeń, mediana (80% CI)	27	26 (45,6%)	30,9 (27,6; 33,4)	57	37 (64,9%)	19,4 (16,6; 24,5)	0,45 (0,32; 0,63), p=0,003 z dopasowaniem^
Podgrupa z przerzutami nie-trzewnymi							
1-roczone PFS, %	37	85,9%		38	75,4%		0,54 (0,26; 1,10), p=0,269
PFS, liczba zdarzeń, mediana (80% CI)	37	14 (37,8%)	33,4 (30,3; NO)	38	19 (50,0%)	25,6 (19,8; 33,8)	0,62 (0,39; 0,97), p=0,176 z dopasowaniem^
Podgrupa z chorobą przerzutową <i>de novo</i>							
1-roczone PFS, %	44	90,5%		42	60,2%		0,20 (0,10; 0,41), p=0,004
PFS, liczba zdarzeń, mediana (80% CI)	44	17 (38,6%)	33,4 (30,5; NO)	42	30 (71,4%)	16,4 (11,8; 19,4)	0,29 (0,20; 0,43), p<0,001 z dopasowaniem^
Podgrupa z nawrotem							
1-roczone PFS, %	50	77,3%		53	80,8%		1,21 (0,69; 2,12), p=0,668
PFS, liczba zdarzeń, mediana (80% CI)	50	23 (46,0%)	60,5 (27,6; 33,4)	53	26 (49,1%)	27,3 (24,5; 33,8)	0,77 (0,53; 1,12), p=0,370 z dopasowaniem^

Populacja	PALBO+FULV			PBO+FULV			HR (80% CI)
	N	n (%)	mediana (80% CI)	N	n (%)	mediana (80% CI)	
Podgrupa z mutacjami w genach <i>PIK3CA</i> + <i>TP53</i> (abstrakt konferencyjny <i>Todo 2024</i>)							
PFS, Podgrupa z ≥2 mutacjami w genach <i>PIK3CA</i> + <i>TP53</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	3,6 (95% CI: 2,25; 5,76), p=0,0001
PFS, Podgrupa z wysokim MAF‡	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2,43 (95% CI: 1,6; 3,68), p=0,0001

[^] HR skorygowano o czynniki stratyfikacji: umiejscowienie choroby (trzewne lub nietrzewne) i status choroby (nawrót lub choroba przerzutowa *de novo*) oraz status receptora progesteronowego jako kowariaty;

[‡] podgrupa „*high MAF*” odnosi się do pacjentów z wysoką częstością występowania mutacji w określonych genach, takich jak *PIK3CA* i *TP53*; wysoki MAF w osoczu krwi jest używany jako biomarker do przewidywania progresji choroby u pacjentek z HR+/HER2- przerzutowym rakiem piersi

MAF – częstość występowania mutacji w określonych genach (z ang. *mutational allele frequency*).

W momencie odcięcia danych (11 stycznia 2020 r.), wszyscy poddani randomizacji pacjenci mieli ukończoną 12-miesięczną obserwację. Mediana okresu obserwacji wyniosła 28,6 miesiąca. Badanie osiągnęło predefiniowane założenia dotyczące głównego punktu końcowego, estymowane 1-roczone wskaźniki PFS wyniosły 83,5% (80% CI: 78,5; 88,5) i 71,9% (80% CI: 65,8; 77,9) odpowiednio w grupach PALBO+FULV i PBO+FULV, HR = 0,55 (80% CI: 0,36; 0,83; p = 0,064). Różnica ta była istotna statystycznie zgodnie z przyjętym w badaniu dwustronnym poziomem istotności wynoszącym 0,2. Mediany PFS wyniosły 31,8 i 22,0 miesięcy odpowiednio w grupach PALBO+FULV i PBO+FULV, a oszacowany z uwzględnieniem dopasowania na czynniki stratyfikacji HR był równy 0,48 (80% CI: 0,37k 0,64), p = 0,001.

Analiza w podgrupach według czynników stratyfikacji potwierdziła korzyść ze stosowania PALBO+FULV niezależnie od choroby trzewnej lub nie-trzewnej. U pacjentów z chorobą przerzutową *de novo* w porównaniu z nawrotem, korzyść ze stosowania terapii PALBO+FULV okazała się istotna jedynie w pierwszej grupie.

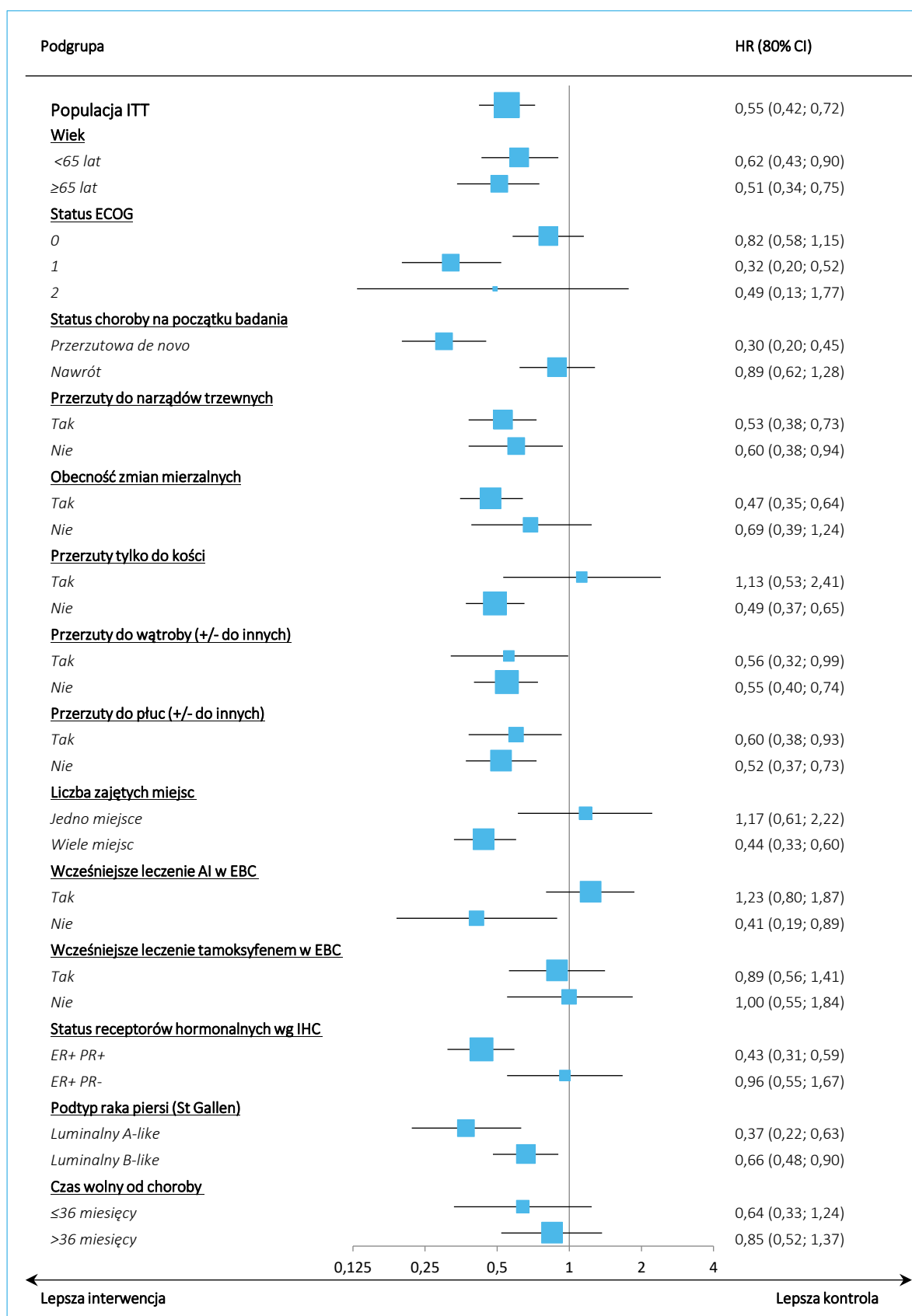
Ponadto, u pacjentów z ≥ 2 mutacjami w genach *PIK3CA* + *TP53* raportowano krótsze mediany PFS, a oszacowany HR był równy 3,6 (95% CI: 2,25; 5,76), p = 0,0001, oraz u pacjentów z wysokim MAF: HR = 2,43 (95% CI: 1,6; 3,68), p = 0,0001. Posiadanie ≥ 2 mutacji w genie *PIK3CA* + *TP53* było czynnikiem predykcyjnym wczesnej progresji, OR = 22,32 (95% CI: 4,12; 120,9), p < 0,0001.

W tabeli poniżej, oraz na wykresie, przedstawiono wyniki analizy PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych, przeprowadzonej przez autorów badania.

Tabela 109. Przeżycie bez progresji choroby (PFS), ocena badacza – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *FLIPPER* (Albanell 2022).

Cecha	Podgrupa	Liczba chorych, n (%)	HR (80%), PALBO+FULV vs PBO+FULV
Wiek	ITT	189 (100)	0,55 (0,42; 0,72)
	<65 lat	97 (51,3)	0,62 (0,43; 0,90)
	≥65 lat	92 (48,7)	0,51 (0,34; 0,75)
ECOG PS	0	102 (54,0)	0,82 (0,58; 1,15)
	1	81 (42,9)	0,32 (0,20; 0,52)
	2	6 (3,2)	0,49 (0,13; 1,77)
Status choroby na początku badania	Przerzutowa <i>de novo</i>	86 (45,5)	0,30 (0,20; 0,45)
	Nawrót	103 (54,5)	0,89 (0,62; 1,28)
Przerzuty do narządów trzewnych	Tak	114 (60,3)	0,53 (0,38; 0,73)
	Nie	75 (39,7)	0,70 (0,45; 1,09)
Obecność zmian mierzalnych	Tak	127 (67,2)	0,47 (0,35; 0,64)
	Nie	62 (32,8)	0,69 (0,39; 1,24)
Przerzuty tylko do kości	Tak	30 (15,9)	1,13 (0,53; 2,41)
	Nie	159 (84,1)	0,49 (0,37; 0,65)
Przerzuty do wątroby (+/- do innych)	Tak	30 (15,9)	0,56 (0,32; 0,99)
	Nie	159 (84,1)	0,55 (0,40; 0,74)
Przerzuty do płuc (+/- do innych)	Tak	64 (33,9)	0,60 (0,38; 0,93)
	Nie	125 (66,1)	0,52 (0,37; 0,73)
Liczba zajętych miejsc	Jedno miejsce	46 (24,3)	1,17 (0,61; 2,22)
	Wiele miejsc	143 (75,7)	0,44 (0,33; 0,60)
Wcześniejsze leczenie AI w EBC	Tak	73 (70,2)	1,23 (0,80; 1,87)
	Nie	31 (29,8)	0,41 (0,19; 0,89)
Wcześniejsze leczenie TMX w EBC	Tak	70 (67,3)	0,89 (0,56; 1,41)
	Nie	34 (32,7)	1,00 (0,55; 1,84)
Status receptorów hormonalnych wg IHC	ER+ PR+	154 (81,5)	0,43 (0,31; 0,59)
	ER+ PR-	35 (18,5)	0,96 (0,55; 1,67)
Podtyp raka piersi (St Gallen)	Luminalny A-like	77 (40,7)	0,42 (0,28; 0,63)
	Luminalny B-like	112 (59,3)	0,64 (0,45; 0,91)
Czas wolny od choroby (DFI)	≤36 miesięcy	29 (27,9)	0,87 (0,50; 1,52)
	>36 miesięcy	75 (72,1)	0,47 (0,32; 0,70)

Tabela 110. Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych; badanie FLIPPER (Albanell 2022, suplement).



13.1.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat przeżycia całkowitego (OS), stanowiącego w badaniu *FLIPPER* drugorzędowy punkt końcowy. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT – w głównej publikacji badania, *Albanell 2022*, oraz w podgrupach z mutacjami w genach PIK3CA + TP53 – w doniesieniu konferencyjnym *Todo 2024*.

Tabela 111. Przeżycie całkowite (OS); PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *FLIPPER* (*Albanell 2022*, *Todo 2024*).

Populacja	PALBO+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
	N	n (%)	mediana (95% CI)	N	n (%)	mediana (95% CI)	
ITT (<i>Albanell 2022</i>)	94	17 (18,1%*)	bd.	95	16 (16,8%*)	bd.	bd.
Podgrupa z ≥ 2 mutacjami w genach PIK3CA + TP53 (<i>Todo 2024</i>)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2,92 (1,66; 5,12), p=0,002
Podgrupa z wysokim MAF $\ddagger$ (<i>Todo 2024</i>)	bd.	bd.	61,8	bd.	bd.	34,79	2,82 (1,75; 4,58), p<0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

$\ddagger$ podgrupa „high MAF” odnosi się do pacjentów z wysoką częstością występowania mutacji w określonych genach, takich jak PIK3CA i TP53; wysoki MAF w osoczu krwi jest używany jako biomarker do przewidywania progresji choroby u pacjentek z HR+/HER2- przerzutowym rakiem piersi

MAF – częstość występowania mutacji w określonych genach (z ang. *mutational allele frequency*).

W momencie przeprowadzania analizy (odcięcie danych: 11.01.2020, mediana okresu obserwacji 28,6 miesięcy) dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) były niedojrzałe. Tylko u 15% populacji ITT stwierdzono zgon, 17 w grupie PALBO+FULV i 16 w grupie PBO+FULV. Końcowa analiza OS zaplanowana jest po wystąpieniu $\geq 60\%$ zgonów włączonej populacji.

Analizy ctDNA wykazały (abstrakt konferencyjny *Todo 2024*), że posiadanie ≥ 1 mutacji w genach PIK3CA + TP53 stanowiło czynnik prognostyczny dla wystąpienia wczesnej progresji (≤ 12 miesięcy) niezależnie od ramienia leczenia, OR = 2,37 (95% CI: 1,1; 5,12), p=0,0274. Ponadto obecność ≥ 2 mutacji była związana z opornością na leczenie – brak osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi: OR = 3,55 (95% CI: 1,28; 9,87), p = 0,0151. Ponadto, u pacjentów z ≥ 2 mutacjami w genach PIK3CA + TP53 raportowano krótsze mediany OS, a oszacowany HR był równy 2,92 (95% CI: 1,66; 5,12), p = 0,002, oraz u pacjentów z wysokim MAF: HR 2,83; 95% CI 1,75–4,58, p=0,0001). Posiadanie ≥ 2 mutacji w genie PIK3CA + TP53 było czynnikiem predykcyjnym krótszego czasu przeżycia w ramieniu placebo, ale nie w ramieniu palbocyklibu: mediana OS 61,8 vs 34,79 miesięcy, odpowiednio w ramieniu palbocyklibu i placebo, HR = 5,91 (95% CI: 2,65; 13,16), p < 0,0001.

13.1.4.3 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie, oceniana przez badacza, stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Odpowiedź oceniana była w populacji z chorobą mierzalną. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące częstości uzyskiwania poszczególnych rodzajów odpowiedzi wraz z oszacowanym przez autorów badania ilorazem szans (OR) oraz własnymi obliczeniami korzyści względnej (RB) i różnicy ryzyka (RD) między grupami PALBO+FULV vs PBO+FULV.

Tabela 112. Odpowiedź na leczenie; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *FLIPPER* (Albanell 2022).

Odpowiedź	PALBO+FULV, N=63	PBO+FULV, N=64	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Populacja pacjentów z chorobą mierzalną (N=63 vs N=64)				
Najlepsza odpowiedź na leczenie				
Odpowiedź całkowita (CR)	1 (1,6%)	4 (6,3%)	0,25 (0,03; 2,21) p = 0,2144	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1716
Odpowiedź częściowa (PR)	42 (66,7%)	26 (40,6%)	1,64 (1,16; 2,31) p = 0,0047	0,26 (0,09; 0,43) NNH = 4 (3; 11) p = 0,0023
Choroba stabilna (StD)	47 (74,6%)	56 (87,5%)	0,85 (0,72; 1,01) p = 0,0680	-0,13 (-0,26; 0,01) p = 0,0604
Choroba stabilna ≥24 tyg.	42 (66,7%)	46 (71,9%)	0,93 (0,74; 1,17) p = 0,5257	-0,05 (-0,21; 0,11) p = 0,5241
Progresja choroby (PD)	3 (4,8%)	9 (14,1%)	0,34 (0,10; 1,19) p = 0,0920	-0,09 (-0,19; 0,01) p = 0,0686
Niemożliwe do oceny (brak oceny po rozpoczęciu badania)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	3,05 (0,13; 73,41) p = 0,4926	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4665
Obiektywna odpowiedź (ORR) [CR + PR]	43 (68,3%)	27 (42,2%)	1,62 (1,16; 2,26) p = 0,0046 OR = 2,88 (1,79; 4,62), p=0,004[^]	0,26 (0,09; 0,43) NNH = 4 (3; 11) p = 0,0022
Korzyść kliniczna (CBR) w 24 tyg. [CR + PR (w jakimkolwiek momencie) + StD ≥24 tyg.]	58 (92,1%)	49 (76,6%)	1,20 (1,03; 1,40) p = 0,0187 OR = 2,32 (1,33; 4,03), p=0,048[^]	0,16 (0,03; 0,28) NNH = 7 (4; 32) p = 0,0138
Podgrupa z przerzutami trzewnymi (N=27 vs N=57†)				
ORR	18* (67,4%)	23* (41%)	1,65 (1,09; 2,50) p = 0,0172 OR = 2,9 (1,65; 5,04), p=0,014[^]	0,26 (0,04; 0,48) NNH = 4 (3; 23) p = 0,0184
CBR w 24 tyg.	24* (89,1%)	45* (79,5%)	1,13 (0,93; 1,36) p = 0,2189 OR = 2,3 (1,13; 4,51), p=0,127[^]	0,10 (-0,06; 0,26) p = 0,2201

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† liczebności podgrup zaczerpnięto z danych w analizie PFS – nie wiadomo ile z tych chorych miało dodatkowo chorobę mierzalną;

^ wartość OR oszacowana przez autorów badania z 80% przedziałem ufności (CI).

Odsetek chorych uzyskujących ORR wyniósł 68,3% w ramieniu PALBO+FULV w porównaniu do 42,2% w ramieniu PBO+FULV, oszacowany przez autorów badania iloraz szans OR = 2,9 (80% CI: 1,8; 4,6), był istotny statystycznie, $p = 0,004$, wskazując na większą szansę uzyskania ORR u chorych leczonych terapią zawierającą palbocyklib. Korzyść kliniczna (CBR) po 24 tygodniach wyniosła 0,4% w porównaniu do 80%, odpowiednio w ramionach palbocyklibu i placebo, OR = 2,3 (80% CI: 1,3; 4,0), $p = 0,048$.

U pacjentek z przerzutami trzewnymi ORR wyniósł 67,4% w grupie PALBO+FULV w porównaniu z 41% w grupie PBO+FULV, OR = 2,9 (80% CI: 1,65; 5,04), $p = 0,014$, a CBR po 24 tygodniach wyniosła 89,1% vs 79,5%, odpowiednio dla palbocyklibu i placebo, OR = 2,3 (80% CI: 1,13; 4,51), $p = 0,127$.

13.1.4.4 Jakość życia

Ocena jakości życia wykonywana była w populacji, która miała wyjściową ocenę PROs i ≥ 1 wynik po rozpoczęciu badania. Populacja QoL obejmowała 178 pacjentek, stanowiących 94,2% populacji ITT, spośród nich 88 było włączonych do grupy PALBO+FULB, a 90 do grupy PBO+FULV.

W badaniu *FLIPPER* ocenę jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL), drugorzędowy punkt końcowy, wykonywano na podstawie kwestionariuszy wypełnianych samodzielnie przez pacjentów, EORTC QLQ-C30 i jego modułu specyficznego dla raka piersi EORTC QLQ-BR23. Raportowano zmiany od wartości początkowej (CFB, z ang. *change from baseline*) oraz czas do pogorszenia (TTD, z ang. *time to deterioration*) wyników raportowanych przez pacjenta (PROs). Pacjenci wypełniali kwestionariusze na początku badania, a potem co 3 cykle aż do zakończenia leczenia i 30 dni po ostatniej dawce leku.

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 to 30-elementowe narzędzie składające się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia (*Global health status/QoL*), domenę oceniającą funkcjonalność (fizyczność, rola społeczna, emocje, poznanie i funkcjonowanie społeczne), domenę oceniającą objawy (zmęczenie, nudności i wymioty, ból, duszności, bezsenność, zmniejszenie apetytu, zaparcia, biegunka, problemy finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków). Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo. Wynik oceny ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (*Global health status/QoL*) przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Wynik domeny oceniającej funkcjonalność

przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie. Wynik domeny oceniającej objawy również przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów.

Natomiast kwestionariusz EORTC QLQ-BR23 to 23-elementowy moduł towarzyszący, utworzony w celu dokładniejszej oceny jakości życia pacjentek z nowotworem piersi, składający się z dwóch skal funkcjonalnych (obraz ciała i funkcjonowanie seksualne) i trzech skal objawowych (skutki uboczne terapii systemowej, objawy ze strony ramienia i piersi) oraz jednoelementowych skal funkcjonalnych i objawowych obejmujących przyjemność seksualną, perspektywę na przyszłość i rozdrażnienie spowodowane wypadaniem włosów.

TTD zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty pierwszego stwierdzenia zdarzenia pogorszenia. Minimalna istotna różnica (MID, z ang. *minimally important difference*) o zmiana wyniku PRO, która jest istotna z punktu widzenia pacjenta lub lekarza i uzasadnia zmianę sposobu leczenia pacjenta. Zdarzenie pogorszenia zdefiniowane jest jako wzrost o $\geq$ MID od wartości początkowej dla skali objawów w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23 i spadek o $\geq$ MID od wartości początkowej dla skali funkcjonalnej i GHS w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23. Wyniki były zdefiniowane jako klinicznie istotne na podstawie wartości MID dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23, zaprezentowanych w tabeli poniżej. Pacjentki bez definitywnego zdarzenia pogorszenia zostały ocenzone w ostatniej dostępnej ocenie QoL. Pacjentki bez oceny po rozpoczęciu badania TTD cenzorowano w dniu 1.

Tabela 113. Kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23 – wartości minimalnej różnicy dla poszczególnych składowych (Tibau 2023).

Kwestionariusz, skala	Numer pytania*	MID [^]
EORTC QLQ-C30		
<u>Domena funkcjonalna</u>		
Funkcjonowanie fizyczne (<i>Physical functioning</i>)	1–5	6
Rola społeczna (<i>Role functioning</i>)	6–7	8
Funkcjonowanie emocjonalne (<i>Emotional functioning</i>)	21–24	4
Funkcjonowanie poznawcze (<i>Cognitive functioning</i>)	20, 25	2
Funkcjonowanie społeczne (<i>Social functioning</i>)	26, 27	7
<u>QoL</u>		
Ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL)	29, 30	10
<u>Domena objawów</u>		
Zmęczenie	10, 12, 18	6
Nudności i wymioty	14, 15	6

Kwestionariusz, skala	Numer pytania*	MID [^]
Ból	9, 19	4
Duszność	8	6
Bezsenna	11	3
Utrata apetytu	13	3
Zaparcia	16	6
Biegunka	17	6
Trudności finansowe	28	3
EORTC QLQ-BR-23		
<u>Domena funkcjonalna</u>		
Obraz ciała (<i>Body image</i>)	9–12	5
Funkcjonowanie seksualne (<i>Sexual functioning</i>)	14, 15	5
Przyjemność seksualna (<i>Sexual enjoyment</i>)	16	5
Perspektywy na przyszłość (<i>Future perspective</i>)	13	5
<u>Domena objawów</u>		
Efekty uboczne terapii systemowej	1–4, 6, 7, 8	5
Objawy ze strony piersi	20–23	5
Objawy ze strony ramion	17,18,19	5
Rozdrażnienie z powodu wypadania włosów	5	5

* Elementy podskali GHS/QoL oceniano w 7-punktowej skali Likerta z odpowiedziami od „bardzo słaba” do „doskonała”, a pozostałe elementy kwestionariusza QLQ-C30 i wszystkie elementy kwestionariusza QLQ-BR23 oceniano w 4-punktowej skali Likerta od „wcale” do „bardzo”;

[^] Pogorszenie – to wzrost o $\geq$ MID od wartości początkowej dla skal objawów i spadek o $\geq$ MID od wartości początkowej dla skal czynnościowych i GHS/QoL. Klinicznie istotna poprawa to spadek o $\geq$ MID od wartości początkowej dla skal objawów i wzrost o $\geq$ MID od wartości początkowej dla skal czynnościowych i GHS/QoL.

W momencie przeprowadzenia analizy (DCO jak dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa, 11.01.2020) 50% pacjentów otrzymało pierwsze 22 cykle leczenia w ramach badania, a ogólna zgodność (*compliance*) w wypełnianiu kwestionariuszy była wysoka w obu grupach, ze wskaźnikiem ukończenia (*completion rate*) $\geq 96\%$ na początku badania, $\geq 92\%$ w trakcie leczenia i $\geq 84\%$ podczas wizyty po zakończeniu leczenia.

Tabela 114. Kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23 – odsetek ukończenia oceny na poszczególnych etapach badania; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *FLIPPER* (Tibau 2023).

Wizyta w trakcie badania	PALBO+FULV, N=94		PBO+FULV, N=95	
	Pacjenci pozostający w badaniu	Otrzymane kwestionariusze	Pacjenci pozostający w badaniu	Otrzymane kwestionariusze
	n	n (%)	n	n (%)
EORTC QLQ-C30				
Wartość początkowa	94	92 (97,9%)	95	93 (97,9%)

Wizyta w trakcie badania	PALBO+FULV, N=94		PBO+FULV, N=95	
	Pacjenci pozostający w badaniu	Otrzymane kwestionariusze	Pacjenci pozostający w badaniu	Otrzymane kwestionariusze
	n	n (%)	n	n (%)
Cykl 4, Dzień 1	87	83 (95,4%)	86	83 (96,5%)
Cykl 7, Dzień 1	85	84 (98,8%)	77	77 (100%)
Cykl 10, Dzień 1	82	79 (96,3%)	74	72 (97,3%)
Cykl 13, Dzień 1	76	74 (97,4%)	66	66 (100%)
Cykl 16, Dzień 1	71	68 (95,8%)	60	60 (100%)
Cykl 19, Dzień 1	63	60 (95,2%)	50	50 (100%)
Cykl 22, Dzień 1	54	52 (96,3%)	43	43 (100%)
Cykl 25, Dzień 1	50	47 (94,0%)	33	32 (97,0%)
Cykl 28, Dzień 1	43	40 (93,0%)	26	26 (100%)
Cykl 31, Dzień 1	36	36 (100%)	19	17 (89,5%)
Cykl 34, Dzień 1	26	22 (84,6%)	18	17 (94,4%)
Cykl 37, Dzień 1	17	15 (88,2%)	12	11 (91,7%)
Cykl 40, Dzień 1	10	9 (90,0%)	4	4 (100%)
Cykl 43, Dzień 1	6	5 (83,3%)	3	3 (100%)
Cykl 46, Dzień 1	3	2 (66,7%)	2	2 (100%)
Cykl 49, Dzień 1	0	0	1	1 (100%)
Po leczeniu	46	42 (91,3%)	63	60 (95,2%)
OGÓŁEM		810 (95,4%)		717 (98,0%)
EORTC QLQ-BR23				
Wartość początkowa	94	91 (96,8%)	95	91 (95,8%)
Cykl 4, Dzień 1	87	83 (95,4%)	86	83 (96,5%)
Cykl 7, Dzień 1	85	84 (98,8%)	77	77 (100%)
Cykl 10, Dzień 1	82	78 (95,1%)	74	72 (97,3%)
Cykl 13, Dzień 1	76	74 (97,4%)	66	66 (100%)
Cykl 16, Dzień 1	71	68 (95,8%)	60	60 (100%)
Cykl 19, Dzień 1	63	58 (92,1%)	50	49 (98,0%)
Cykl 22, Dzień 1	54	52 (96,3%)	43	42 (97,7%)
Cykl 25, Dzień 1	50	47 (94,0%)	33	32 (97,0%)
Cykl 28, Dzień 1	43	40 (93,0%)	26	25 (96,2%)
Cykl 31, Dzień 1	36	36 (100%)	19	17 (89,5%)
Cykl 34, Dzień 1	26	21 (80,8%)	18	17 (94,4%)
Cykl 37, Dzień 1	17	15 (88,2%)	12	11 (91,7%)
Cykl 40, Dzień 1	10	9 (90,0%)	4	4 (100%)

Wizyta w trakcie badania	PALBO+FULV, N=94		PBO+FULV, N=95	
	Pacjenci pozostający w badaniu	Otrzymane kwestionariusze	Pacjenci pozostający w badaniu	Otrzymane kwestionariusze
	n	n (%)	n	n (%)
Cykl 43, Dzień 1	6	5 (83,3%)	3	3 (100%)
Cykl 46, Dzień 1	3	2 (66,7%)	2	2 (100%)
Cykl 49, Dzień 1	0	0	1	1 (100%)
Po leczeniu	46	39 (84,8%)	63	57 (90,5%)
OGÓŁEM		802 (94,5%)		709 (96,9%)

Średnie wyniki wyjściowe były podobne we wszystkich wymiarach w grupach leczonych, z wyjątkiem obrazu ciała, przy lepszym poziomie funkcjonowania w grupie placebo/fulwestrant (Tabela 147). Ogółem, wszystkie wyniki wyjściowe były zgodne z wartościami referencyjnymi EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 oczekiwanymi dla ABC.

Średnie początkowe wyniki były podobne pomiędzy grupami we wszystkich domenach obu kwestionariuszy, z wyjątkiem oceny obrazu ciała – dla którego wykazano lepszy wynik w grupie placebo. Autorzy badania uzyskane wyniki porównali do wartości referencyjnych odnoszących się do populacji pacjentek z nawrotowym i przerzutowym rakiem piersi we wszystkich liniach leczenia, wskazując że wyjściowe wyniki uzyskane dla populacji badania *FLIPPER* były zgodne. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki średnich wartości początkowe dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23.

Tabela 115. Średnie początkowe wartości kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *FLIPPER* (Tibau 2023).

Kwestionariusz, skala	PALBO+FULV, N=88		PBO+FULV, N=90		Wartość p, test t	Wartość referencyjna†
	n	średnia (SD)	n	średnia (SD)		
EORTC QLQ-C30						
Domena funkcjonalna						
Funkcjonowanie fizyczne	88	75,4 (21,3%)	90	77,9 (23,1%)	0,445	81,6 (18,7%)
Rola społeczna	88	72,2 (29,4%)	90	72,2 (33,2%)	0,989	67,4 (31,1%)
Funkcjonowanie emocjonalne	88	63,5 (25,8%)	90	69,2 (23,5%)	0,121	65,9 (24,6%)
Funkcjonowanie poznawcze	88	87,5 (16,8%)	90	88,3 (19,7%)	0,762	80,5 (23,2%)
Funkcjonowanie społeczne	87	79,1 (25,3%)	88	85,2 (21,7%)	0,088	74,2 (28,4%)
QoL						
GHS/QoL	88	60,0 (24,2%)	90	57,0 (25,6%)	0,423	60,2 (25,5%)
Domena objawów						
Zmęczenie	88	34,0 (26,0%)	90	29,3 (27,1%)	0,238	36,3 (27,0%)
Nudności i wymioty	88	2,8 (6,8%)	90	5,4 (14,7%)	0,143	10,3 (19,7%)

Kwestionariusz, skala	PALBO+FULV, N=88		PBO+FULV, N=90		Wartość p, test t	Wartość referencyjna†
	n	średnia (SD)	n	średnia (SD)		
Ból	88	35,6 (31,7%)	90	30,6 (30,2%)	0,278	30,9 (29,6%)
Duszność	88	22,7 (31,4%)	90	15,6 (25,1%)	0,094	20,4 (28,2%)
Bezsenna	88	26,9 (30,3%)	89	33,3 (31,4%)	0,167	33,1 (32,6%)
Utrata apetytu	88	19,3 (26,6%)	90	19,3 (29,1%)	0,989	21,7 (31,0%)
Zaparcia	88	20,1 (30,1%)	90	17,8 (26,1%)	0,587	19,2 (28,8%)
Biegunka	88	6,8 (14,4%)	90	5,2 (13,1%)	0,431	5,8 (15,2%)
Trudności finansowe	87	6,1 (14,9%)	89	12,7 (26,8%)	0,045	18,6 (28,6%)
EORTC QLQ-BR-23						
<u>Domena funkcjonalna</u>						
Obraz ciała	88	79,4 (29,5%)	90	88,7 (22,6%)	0,019	81,9 (22,6%)
Funkcjonowanie seksualne	79	12,0 (20,3%)	86	11,6 (20,3%)	0,900	19,2 (23,2%)
Przyjemność seksualna*	30	33,3 (32,8%)	26	41,0 (36,9%)	0,412	55,1 (25,6%)
Perspektywy na przyszłość	86	41,1 (32,6%)	87	43,3 (36,0%)	0,673	47,6 (34,1%)
<u>Domena objawów</u>						
Efekty uboczne terapii systemowej	87	18,0 (16,0%)	89	15,9 (12,7%)	0,339	15,8 (14,3%)
Objawy ze strony piersi	88	20,4 (23,4%)	90	15,2 (19,3%)	0,110	17,6 (16,7%)
Objawy ze strony ramion	88	21,5 (28,5%)	90	15,5 (20,7%)	0,115	21,0 (21,1%)
Rozdrażnienie z powodu wypadania włosów^	22	15,2 (24,6%)	24	9,7 (15,5%)	0,382	5,3 (19,3%)

* Odpowiadały tylko pacjentki aktywne seksualnie;

^ odpowiadały tylko pacjentki z utratą włosów;

† Wartość wyjściowa odniesienia dla pacjentek z nawrotowym i przerzutowym rakiem piersi we wszystkich liniach leczenia na podstawie literatury.

Zmiana od wartości wyjściowej (CFB)

U chorych z grupy PALBO+FULV średnie wyniki oceny GHS/QoL utrzymywały się na podobnych wartościach do cyklu 22, natomiast w trakcie wizyty po zakończeniu leczenia zaobserwowano spadek wystąpił podczas (Rysunek 1). Placebo/fulwestrant. Średnie wyniki GHS/QoL uległy poprawie liczbowej do wizyty po leczeniu (Rysunek 1).

Analiza średnich zmian od wartości wyjściowej (CFB) w grupie PALBO+FULV wykazała istotną poprawę w różnych punktach czasowych w zakresie funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania społecznego, obrazu ciała, bólu, duszności, biegunki, objawów ze strony piersi i objawów ze strony ramienia (Tabela 116). Natomiast w przypadku grupy PBO+FULV w ocenie skali GHS/QoL zaobserwowano istotne statystycznie zwiększenie średniej zmiany od wartości wyjściowej podczas wszystkich wizyt w ramach leczenia. W grupie PBO+FULV istotną poprawę stwierdzono w różnych punktach czasowych w średniej

CFB według wizyty w zakresie funkcjonowania w roli społecznej, funkcjonowania emocjonalnego i utraty apetytu.

Z kolei istotne pogorszenie w grupie PALBO+FULV stwierdzono w przypadku oceny w zakresie przyszłych perspektyw, zapaść, trudności finansowych i skutków ubocznych terapii systemowej (Tabela 117). Nie zaobserwowano istotnych różnic w przypadku innych skal: funkcjonalnych, objawowych lub GHS/QoL. Istotne pogorszenie w grupie PBO+FULV stwierdzono w zakresie funkcjonowania poznawczego, perspektywy na przyszłość i skutków ubocznych terapii systemowej. W trakcie wizyty po zakończeniu leczenia zaobserwowano pogorszenie wyników większości skal/domen w obu ramionach badania, co miało związek z faktem zakończenia leczenia z powodu progresji choroby w 82,4% przypadkach.

Tabela 116. Istotna poprawa od wartości wyjściowej dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie FLIPPER (Tibau 2023).

Wizyta	PALBO+FULV, N=88			PBO+FULV, N=90		
	Średnia wartość (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany	Średnia wartość (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany
EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23: Domeny funkcjonalne i GHS/QoL						
GHS/ QoL						
BL	60,04 (54,90; 65,17)			57,04 (51,68; 62,39)		
C4	63,71 (58,95; 68,48)	2,37 (-1,75; 6,50)	0,316	66,67 (61,72; 71,61)	6,58 (2,54; 10,61)	0,002
C7	62,19 (57,45; 66,93)	1,50 (-2,50; 5,51)	0,624	68,75 (63,46; 74,04)	7,91 (3,39; 12,43)	<0,001
C10	61,69 (57,09; 66,28)	-0,21 (-4,44; 4,03)	0,818	65,44 (60,08; 70,80)	5,93 (1,54; 10,32)	0,012
C13	61,97 (56,63; 67,31)	-0,09 (-5,34; 5,17)	0,839	68,58 (62,77; 74,39)	7,95 (3,42; 12,48)	0,002
C16	63,51 (58,15; 68,87)	2,28 (-2,42; 6,97)	0,602	69,49 (63,91; 75,08)	8,53 (4,41; 12,65)	0,003
C19	62,80 (57,04; 68,55)	0,41 (-4,60; 5,42)	0,862	68,97 (62,23; 75,71)	7,93 (3,25; 12,62)	0,001
C22	64,46 (58,70; 70,21)	2,36 (-2,71; 7,43)	0,591	68,59 (62,17; 75,01)	8,38 (3,82; 12,95)	0,002
Rola społeczna						
BL	72,16 (65,92; 78,40)			72,22 (65,28; 79,16)		
C4	73,00 (66,22; 79,77)	0,18 (-5,34; 5,70)	0,766	78,12 (72,48; 83,77)	4,92 (0,00; 9,84)	0,138
C7	77,50 (72,12; 82,88)	5,54 (0,90; 10,18)	0,101	80,59 (75,49; 85,70)	5,90 (1,33; 10,47)	0,025
C10	73,81 (67,05; 80,57)	0,57 (-5,84; 6,97)	1,000	76,23 (70,18; 82,27)	4,05 (-0,50; 8,60)	0,214
C13	76,29 (69,53; 83,05)	2,74 (-3,43; 8,91)	0,252	81,72 (75,85; 87,59)	7,90 (3,17; 12,62)	0,075
C16	76,01 (69,30; 82,72)	3,13 (-2,78; 9,04)	0,173	80,06 (73,50; 86,62)	6,49 (1,94; 11,04)	0,088
C19	75,89 (67,91; 83,87)	1,68 (-4,68; 8,05)	0,312	82,98 (76,02; 89,94)	8,94 (4,41; 13,47)	0,008
C22	78,91 (72,09; 85,74)	3,49 (-2,14; 9,11)	0,055	81,20 (74,50; 87,89)	6,71 (0,31; 13,11)	0,106
Funkcjonowanie emocjonalne						
BL	63,48 (58,02; 68,94)			69,23 (64,32; 74,14)		

Wizyta	PALBO+FULV, N=88			PBO+FULV, N=90		
	Średnia wartość (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany	Średnia wartość (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany
C4	69,73 (64,00; 75,45)	4,54 (0,05; 9,02)	0,010	70,94 (65,20; 76,67)	2,58 (-1,91; 7,07)	0,817
C7	72,08 (67,14; 77,03)	7,37 (3,14; 11,60)	0,002	76,60 (71,27; 81,93)	6,72 (2,01; 11,44)	0,023
C10	73,02 (67,78; 78,25)	7,67 (3,03; 12,31)	0,003	71,49 (65,39; 77,59)	3,08 (-1,57; 7,74)	0,653
C13	72,03 (67,11; 76,94)	5,88 (1,77; 9,99)	0,007	76,52 (70,85; 82,20)	7,76 (3,67; 11,85)	0,020
C16	67,89 (61,71; 74,07)	3,00 (-2,02; 8,03)	0,054	76,93 (70,64; 83,23)	6,88 (2,29; 11,46)	0,042
C19	71,23 (65,08; 77,38)	5,51 (0,62; 10,40)	0,086	77,30 (71,27; 83,34)	7,88 (3,99; 11,77)	0,001
C22	75,51 (69,66; 81,36)	8,75 (3,52; 13,98)	0,008	78,56 (72,17; 84,95)	9,86 (5,34; 14,38)	<0,001
Funkcjonowanie społeczne						
BL	79,12 (73,72; 84,51)			85,23 (80,64; 89,82)		
C4	79,54 (73,74; 85,33)	-2,09 (-7,20; 3,03)	0,710	83,33 (78,58; 88,09)	-0,31 (-5,24; 4,62)	0,519
C7	86,46 (82,16; 90,76)	5,04 (1,05; 9,02)	0,014	84,72 (80,23; 89,22)	0,03 (-4,49; 4,55)	0,697
C10	85,50 (80,35; 90,64)	3,64 (-1,10; 8,38)	0,055	82,35 (76,65; 88,05)	-0,60 (-6,23; 5,02)	0,449
C13	81,22 (75,18; 87,26)	-1,63 (-7,49; 4,23)	0,633	85,25 (80,01; 90,48)	2,46 (-2,57; 7,49)	0,668
C16	82,32 (75,98; 88,67)	0,72 (-5,35; 6,79)	0,279	87,50 (82,38; 92,62)	3,71 (-1,29; 8,70)	0,645
C19	78,87 (71,88; 85,86)	-3,30 (-9,47; 2,88)	0,884	85,11 (78,40; 91,82)	0,56 (-5,29; 6,41)	0,844
C22	80,27 (72,66; 87,88)	-2,68 (-9,18; 3,82)	0,640	88,03 (81,97; 94,10)	4,52 (-1,68; 10,71)	0,249
Obraz ciała						
BL	79,38 (73,14; 85,62)			88,70 (83,96; 93,43)		
C4	80,27 (74,08; 86,47)	-2,33 (-7,13; 2,48)	0,966	87,27 (82,33; 92,21)	1,52 (-2,36; 5,40)	0,956
C7	86,69 (81,69; 91,69)	3,53 (-0,80; 7,85)	0,049	83,55 (77,24; 89,86)	-3,07 (-8,06; 1,92)	0,040
C10	82,35 (76,53; 88,16)	-0,30 (-4,96; 4,36)	0,673	85,54 (79,57; 91,51)	-0,50 (-4,83; 3,84)	0,229
C13	81,92 (75,65; 88,20)	-0,97 (-6,28; 4,34)	0,909	88,31 (82,95; 93,67)	1,52 (-2,29; 5,33)	0,914
C16	80,72 (73,77; 87,68)	-1,46 (-6,45; 3,53)	0,907	85,64 (79,03; 92,24)	-0,46 (-5,85; 4,93)	0,529
C19	77,83 (69,54; 86,12)	-2,78 (-8,86; 3,30)	0,781	86,41 (79,71; 93,12)	2,12 (-2,54; 6,78)	0,873
C22	78,65 (70,95; 86,36)	-4,15 (-10,22; 1,92)	0,942	86,32 (78,80; 93,85)	3,65 (-1,08; 8,37)	0,276
EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23: Domeny objawów						
Ból						
BL	35,61 (28,89; 42,32)			30,56 (24,23; 36,88)		
C4	28,06 (21,61; 34,51)	-4,23 (-9,37; 0,92)	0,085	26,67 (20,99; 32,35)	-3,84 (-8,64; 0,97)	0,465
C7	30,04 (23,57; 36,51)	-3,20 (-8,54; 2,13)	0,130	24,31 (18,36; 30,26)	-5,20 (-10,25; -0,16)	0,078
C10	27,71 (21,74; 33,67)	-4,96 (-10,47; 0,55)	0,077	24,02 (17,77; 30,27)	-7,04 (-12,30; -1,77)	0,110
C13	26,06 (20,57; 31,54)	-6,55 (-11,24; -1,86)	0,005	23,12 (16,42; 29,82)	-7,26 (-12,86; -1,67)	0,316
C16	28,03 (21,76; 34,30)	-5,01 (-10,12; 0,11)	0,013	20,24 (13,61; 26,87)	-7,96 (-13,30; -2,62)	0,243
C19	26,79 (19,53; 34,04)	-4,43 (-10,13; 1,27)	0,029	19,86 (12,89; 26,83)	-7,37 (-12,95; -1,80)	0,179

Wizyta	PALBO+FULV, N=88			PBO+FULV, N=90		
	Średnia wartość (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany	Średnia wartość (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany
C22	24,15 (17,45; 30,85)	-6,33 (-11,58;-1,08)	0,007	18,38 (11,72; 25,03)	-8,04 (-13,91;-2,18)	0,201
Duszności						
BL	22,73 (16,08; 29,38)			15,56 (10,30; 20,81)		
C4	16,88 (10,91; 22,84)	-2,97 (-8,17; 2,22)	0,062	15,83 (9,82; 21,85)	-2,07 (-7,54; 3,41)	0,896
C7	15,64 (10,16; 21,11)	-4,34 (-9,10; 0,42)	0,034	16,44 (11,07; 21,80)	-0,22 (-5,47; 5,02)	0,890
C10	15,79 (10,44; 21,14)	-4,73 (-9,76; 0,31)	0,041	15,69 (9,86; 21,51)	-3,45 (-8,50; 1,61)	0,771
C13	17,84 (13,45; 22,23)	-2,12 (-6,42; 2,19)	0,174	15,59 (10,57; 20,61)	-2,79 (-7,36; 1,78)	1000
C16	16,16 (10,02; 22,30)	-4,48 (-10,24; 1,29)	0,123	14,29 (8,94; 19,63)	-4,05 (-8,59; 0,49)	0,699
C19	18,45 (11,66; 25,24)	-2,47 (-7,85; 2,91)	0,391	9,93 (4,56; 15,30)	-8,58 (-13,53;-3,64)	0,055
C22	17,01 (9,66; 24,35)	-4,39 (-10,19; 1,40)	0,279	11,40 (5,55; 17,25)	-7,11 (-13,67;-0,55)	0,107
Utrata apetytu						
BL	19,32 (13,68; 24,96)			19,26 (13,16; 25,36)		
C4	14,35 (8,91; 19,78)	-4,44 (-9,83; 0,96)	0,145	12,08 (7,48; 16,69)	-6,08 (-10,32;-1,85)	0,023
C7	15,23 (9,17; 21,29)	-3,40 (-9,31; 2,51)	0,349	10,50 (6,43; 14,58)	-6,45 (-10,58;-2,32)	0,061
C10	17,32 (11,23; 23,40)	-1,40 (-7,48; 4,68)	0,686	11,76 (6,23; 17,30)	-6,53 (-11,52;-1,54)	0,133
C13	20,19 (12,36; 28,02)	1,57 (-5,96; 9,10)	0,914	9,14 (4,76; 13,52)	-8,86 (-13,08;-4,63)	0,057
C16	18,18 (10,42; 25,95)	-1,36 (-8,49; 5,78)	0,381	9,52 (3,70; 15,35)	-8,63 (-13,93;-3,33)	0,077
C19	18,45 (10,67; 26,24)	-0,31 (-7,49; 6,87)	0,491	7,80 (2,71; 12,89)	-10,84 (-15,49;-6,18)	0,046
C22	15,65 (7,33; 23,96)	-4,29 (-11,75; 3,16)	0,245	7,69 (2,46; 12,93)	-10,36 (-15,52;-5,20)	0,063
Biegunka						
BL	6,82 (3,76; 9,88)			5,19 (2,43; 7,94)		
C4	9,70 (4,90; 14,51)	3,61 (-1,05; 8,27)	0,265	7,92 (4,33; 11,51)	1,41 (-2,04; 4,86)	0,242
C7	8,33 (4,16; 12,51)	2,08 (-1,90; 6,06)	0,453	6,02 (2,71; 9,33)	-0,34 (-3,47; 2,79)	1,000
C10	6,49 (2,80; 10,18)	-0,04 (-3,75; 3,67)	0,726	7,35 (3,71; 11,00)	1,11 (-2,17; 4,40)	0,471
C13	7,04 (2,84; 11,24)	0,27 (-3,66; 4,20)	0,843	3,83 (1,08; 6,57)	-1,86 (-4,57; 0,86)	0,471
C16	3,03 (0,66; 5,40)	-3,80 (-5,98;-1,63)	0,019	1,79 (-0,24; 3,81)	-3,87 (-5,95;-1,80)	0,133
C19	7,74 (2,36; 13,12)	0,76 (-4,31; 5,83)	1,000	4,26 (0,37; 8,14)	-1,18 (-4,79; 2,42)	0,743
C22	7,48 (2,22; 12,75)	0,19 (-4,22; 4,61)	1,000	5,13 (1,18; 9,08)	-0,32 (-3,37; 2,73)	0,711
Objawy ze strony piersi						
BL	20,36 (15,40; 25,32)			15,20 (11,16; 19,24)		
C4	14,77 (9,89; 19,65)	-3,52 (-7,60; 0,55)	0,016	13,89 (10,02; 17,76)	-2,90 (-5,99; 0,18)	0,538
C7	12,89 (8,56; 17,21)	-5,49 (-9,56;-1,42)	0,005	10,73 (7,29; 14,17)	-4,43 (-7,48;-1,38)	0,133
C10	10,42 (6,71; 14,12)	-7,74 (-11,70;-3,77)	0,002	11,89 (7,75; 16,02)	-4,50 (-7,67;-1,34)	0,282

Wizyta	PALBO+FULV, N=88			PBO+FULV, N=90		
	Średnia wartość (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany	Średnia wartość (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany
C13	11,85 (7,97; 15,74)	-5,88 (-9,91;-1,84)	0,002	11,18 (8,01; 14,35)	-5,14 (-7,71;-2,56)	0,174
C16	12,37 (7,54; 17,21)	-6,08 (-10,28;-1,87)	0,004	12,55 (8,40; 16,70)	-3,36 (-6,62;-0,10)	0,852
C19	11,03 (6,63; 15,44)	-7,05 (-10,23;-3,87)	<0,001	9,04 (5,18; 12,90)	-6,03 (-8,68;-3,38)	0,089
C22	7,48 (2,66; 12,30)	-10,94 (-15,05;-6,84)	<0,001	8,97 (5,04; 12,91)	-5,21 (-7,76;-2,65)	0,126
Objawy ze strony ramion						
BL	21,46 (15,43; 27,50)			15,54 (11,20; 19,87)		
C4	16,67 (11,43; 21,90)	-2,70 (-7,24; 1,85)	0,076	16,25 (11,53; 20,97)	-0,42 (-4,30; 3,46)	0,752
C7	18,51 (12,51; 24,51)	-1,22 (-5,67; 3,22)	0,188	15,98 (11,88; 20,08)	0,33 (-3,07; 3,73)	0,399
C10	17,40 (11,92; 22,87)	-1,67 (-6,70; 3,36)	0,243	15,69 (10,87; 20,50)	-0,95 (-4,71; 2,82)	0,684
C13	17,21 (12,58; 21,85)	-1,40 (-5,92; 3,12)	0,113	12,56 (8,51; 16,60)	-3,88 (-7,00;-0,75)	0,542
C16	19,87 (13,52; 26,21)	-1,26 (-6,38; 3,86)	0,148	13,89 (9,13; 18,64)	-2,55 (-6,19; 1,10)	0,923
C19	15,05 (9,33; 20,77)	-4,17 (-8,65; 0,30)	0,043	12,17 (7,13; 17,22)	-3,43 (-6,74;-0,13)	0,884
C22	14,74 (7,80; 21,68)	-5,71 (-11,19;-0,24)	0,011	12,54 (6,98; 18,09)	-4,66 (-8,09;-1,24)	0,396

BL – wartość początkowa; C – cykl; CFB – zmiana od wartości wyjściowej.

Tabela 117. Zmiana w trakcie wizyty po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *FLIPPER* (Tibau 2023).

Wizyta	PALBO+FULV, N=88			PBO+FULV, N=90		
	Średnia wartość (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany	Średnia wartość (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany
EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23: Domeny funkcjonalne i GHS/QoL						
Funkcjonowanie poznawcze						
BL	87,50 (83,94; 91,06)			88,33 (84,20; 92,47)		
C4	85,44 (80,80; 90,09)	-2,65 (-7,02; 1,71)	0,388	84,79 (80,21; 89,37)	-3,14 (-6,84; 0,56)	0,136
C7	87,50 (83,14; 91,86)	-0,34 (-3,85; 3,18)	0,741	83,10 (77,95; 88,26)	-4,81 (-9,22;-0,41)	0,123
C10	86,80 (82,66; 90,93)	-1,44 (-4,90; 2,02)	0,410	82,11 (76,61; 87,61)	-5,50 (-9,81;-1,18)	0,011
C13	85,68 (81,24; 90,12)	-2,99 (-6,98; 1,01)	0,252	83,33 (77,99; 88,68)	-4,61 (-8,85;-0,37)	0,036
C16	84,85 (80,43; 89,26)	-3,15 (-7,49; 1,18)	0,296	84,23 (78,95; 89,50)	-3,56 (-7,18; 0,06)	0,068
C19	83,63 (78,02; 89,24)	-5,48 (-10,24;-0,71)	0,081	82,62 (76,86; 88,39)	-5,26 (-9,28;-1,24)	0,117
C22	85,71 (79,93; 91,50)	-3,75 (-8,16; 0,67)	0,252	84,62 (79,30; 89,93)	-2,99 (-6,85; 0,87)	0,875
Perspektywy na przyszłość						
BL	58,91 (51,92; 65,91)			56,70 (49,04; 64,37)		
C4	56,12 (48,60; 63,64)	-2,23 (-8,60; 4,14)	0,328	51,90 (44,65; 59,15)	-5,38 (-11,12; 0,35)	0,080

Wizyta	PALBO+FULV, N=88			PBO+FULV, N=90		
	Średnia wartość (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany	Średnia wartość (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany
C7	49,79 (42,53; 57,05)	-7,57 (-13,77;-1,37)	0,025	48,86 (41,52; 56,20)	-7,01 (-12,37;-1,65)	0,061
C10	49,12 (41,51; 56,74)	-9,05 (-15,61;-2,49)	0,016	48,26 (40,22; 56,30)	-8,82 (-14,88;-2,76)	0,023
C13	47,89 (39,92; 55,86)	-8,92 (-15,88;-1,95)	0,013	43,55 (35,64; 51,45)	-13,93 (-20,38;-7,48)	0,016
C16	48,48 (40,08; 56,89)	-9,96 (-16,80;-3,13)	0,001	46,67 (37,39; 55,94)	-10,13 (-17,41;-2,84)	0,228
C19	48,81 (39,65; 57,97)	-7,78 (-14,84;-0,72)	0,056	48,89 (38,74; 59,04)	-10,60 (-17,57;-3,63)	0,094
C22	47,92 (38,79; 57,05)	-7,57 (-15,16; 0,02)	0,042	50,43 (38,57; 62,28)	-15,27 (-24,06;-6,48)	0,020
EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23: Domeny objawów						
Zaparcia						
BL	20,08 (13,69; 26,46)			17,78 (12,32; 23,24)		
C4	23,21 (15,71; 30,71)	4,41 (-1,50; 10,32)	0,532	15,19 (9,12; 21,26)	-2,03 (-6,90; 2,84)	0,508
C7	26,34 (18,99; 33,68)	7,48 (1,46; 13,49)	0,079	18,26 (12,04; 24,49)	1,62 (-4,22; 7,46)	0,366
C10	28,14 (19,99; 36,29)	8,93 (1,15; 16,71)	0,131	18,91 (12,08; 25,73)	2,36 (-3,82; 8,54)	0,270
C13	29,11 (20,68; 37,54)	13,01 (5,59; 20,44)	0,013	16,94 (10,04; 23,84)	0,95 (-4,89; 6,79)	0,428
C16	29,29 (20,03; 38,55)	13,82 (5,53; 22,11)	0,021	16,97 (10,06; 23,88)	3,92 (-2,12; 9,95)	0,086
C19	27,98 (18,53; 37,42)	13,36 (5,35; 21,37)	0,062	15,22 (6,95; 23,49)	1,47 (-6,28; 9,22)	0,348
C22	23,13 (14,79; 31,47)	10,23 (3,22; 17,24)	0,151	22,22 (12,20; 32,24)	6,99 (-1,52; 15,49)	0,057
Trudności finansowe						
BL	6,13 (2,97; 9,29)			12,73 (7,08; 18,39)		
C4	6,49 (2,60; 10,38)	-1,80 (-5,88; 2,28)	0,698	12,50 (7,30; 17,70)	1,08 (-3,63; 5,78)	0,703
C7	6,67 (2,35; 10,99)	-2,59 (-6,76; 1,57)	0,854	16,20 (10,33; 22,08)	5,66 (0,62; 10,71)	0,609
C10	7,89 (3,61; 12,18)	-1,14 (-5,55; 3,27)	0,509	14,71 (8,41; 21,00)	3,39 (-1,90; 8,68)	1,000
C13	7,62 (2,71; 12,53)	-0,58 (-5,31; 4,15)	0,854	13,66 (7,16; 20,16)	3,11 (-2,23; 8,46)	0,784
C16	7,07 (2,41; 11,73)	-2,33 (-6,65; 1,99)	0,854	13,10 (6,80; 19,39)	2,00 (-2,83; 6,83)	0,755
C19	13,69 (7,15; 20,23)	3,75 (-1,98; 9,47)	0,033	12,06 (4,58; 19,53)	1,38 (-4,74; 7,50)	0,569
C22	7,64 (2,65; 12,63)	0,96 (-4,25; 6,16)	0,229	11,11 (3,96; 18,27)	0,76 (-4,08; 5,60)	0,360
Efekty uboczne terapii systemowej						
BL	17,98 (14,57; 21,40)			15,89 (13,21; 18,57)		
C4	24,85 (20,41; 29,30)	8,18 (4,17; 12,19)	0,004	18,77 (15,11; 22,43)	2,26 (-0,97; 5,48)	0,105
C7	24,69 (20,58; 28,81)	7,73 (3,85; 11,61)	0,006	19,08 (15,98; 22,18)	3,61 (0,94; 6,28)	0,032
C10	24,37 (20,48; 28,27)	7,38 (3,65; 11,11)	0,004	20,31 (16,47; 24,15)	3,85 (0,68; 7,02)	0,009
C13	26,58 (22,29; 30,87)	9,24 (5,52; 12,96)	<0,001	19,03 (15,49; 22,58)	2,41 (-0,30; 5,11)	0,005
C16	24,99 (20,88; 29,09)	7,88 (4,48; 11,28)	0,003	16,62 (12,95; 20,30)	0,69 (-2,08; 3,47)	0,225

Wizyta	PALBO+FULV, N=88			PBO+FULV, N=90		
	Średnia wartość (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany	Średnia wartość (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany
C19	26,62 (21,37; 31,86)	9,80 (5,81; 13,80)	0,003	17,87 (13,85; 21,89)	2,07 (-1,19; 5,33)	0,267
C22	22,34 (17,83; 26,84)	7,21 (2,98; 11,43)	0,112	18,38 (13,96; 22,79)	1,88 (-1,77; 5,52)	0,266

BL – wartość początkowa; C – cykl; CFB – zmiana od wartości wyjściowej.

Tabela 118. Istotne pogorszenie od wartości wyjściowej dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie FLIPPER (Tibau 2023).

Wizyta	PALBO+FULV, N=88			PBO+FULV, N=90		
	Średnia wart, (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany	Średnia wart, (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany
EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23: Domeny funkcjonalne i GHS/QoL						
GHS/ QoL	55,13 (48,29; 61,96)	-6,88 (-13,69; -0,08)	0,515	59,23 (53,20; 65,25)	1,00 (-3,95; 5,96)	0,685
Funkcjonowanie fizyczne	74,87 (66,42; 83,32)	-4,72 (-12,13; 2,69)	0,760	76,55 (69,68; 83,42)	-1,10 (-6,35; 4,16)	0,217
Rola społeczna	65,81 (54,59; 77,03)	-4,63 (-15,15; 5,90)	0,661	73,21 (64,98; 81,45)	1,90 (-4,62; 8,43)	0,834
Funkcjonowanie emocjonalne	64,53 (56,11; 72,95)	-1,19 (-7,87; 5,50)	0,469	69,49 (63,21; 75,78)	2,06 (-2,88; 7,00)	0,903
Funkcjonowanie poznawcze	79,91 (73,11; 86,72)	-8,47 (-13,67; -3,26)	0,010	82,44 (77,30; 87,58)	-6,32 (-11,11; -1,54)	0,023
Funkcjonowanie społeczne	76,07 (66,56; 85,57)	-3,65 (-12,47; 5,17)	0,709	69,49 (63,21; 75,78)	2,06 (-2,88; 7,00)	0,903
Obraz ciała	79,91 (70,36; 89,47)	-2,65 (-9,29; 3,98)	0,960	89,55 (84,39; 94,70)	2,07 (-3,01; 7,15)	0,793
Perspektywy na przyszłość	49,57 (37,72; 61,43)	6,41 (-4,51; 17,32)	0,193	46,91 (37,99; 55,84)	4,19 (-3,00; 11,37)	0,679
EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23: Domeny objawów						
Zmęczenie	41,31 (32,41; 50,21)	10,43 (2,18; 18,67)	0,245	33,53 (27,18; 39,89)	4,05 (-1,07; 9,18)	0,010
Nudności i wymioty	11,97 (3,94; 19,99)	9,86 (1,76; 17,97)	0,031	8,63 (3,74; 13,52)	4,13 (0,29; 7,98)	0,077
Ból	35,90 (25,86; 45,93)	4,63 (-4,36; 13,62)	0,807	32,14 (24,54; 39,75)	0,47 (-6,01; 6,96)	0,776
Duszność	21,37 (12,61; 30,13)	0,39 (-7,05; 7,84)	0,512	17,86 (11,27; 24,44)	-0,79 (-6,68; 5,09)	0,105
Bezsenna	33,33 (21,71; 44,96)	4,18 (-5,70; 14,06)	1000	28,57 (20,88; 36,27)	0,40 (-7,10; 7,89)	0,306
Utrata apetytu	25,64 (14,71; 36,58)	8,88 (-1,26; 19,03)	0,334	19,05 (11,27; 26,82)	-1,00 (-8,20; 6,21)	0,799
Zaparcia	32,48 (20,46; 44,49)	12,50 (0,48; 24,52)	0,311	22,02 (13,81; 30,24)	4,62 (-2,58; 11,82)	0,137

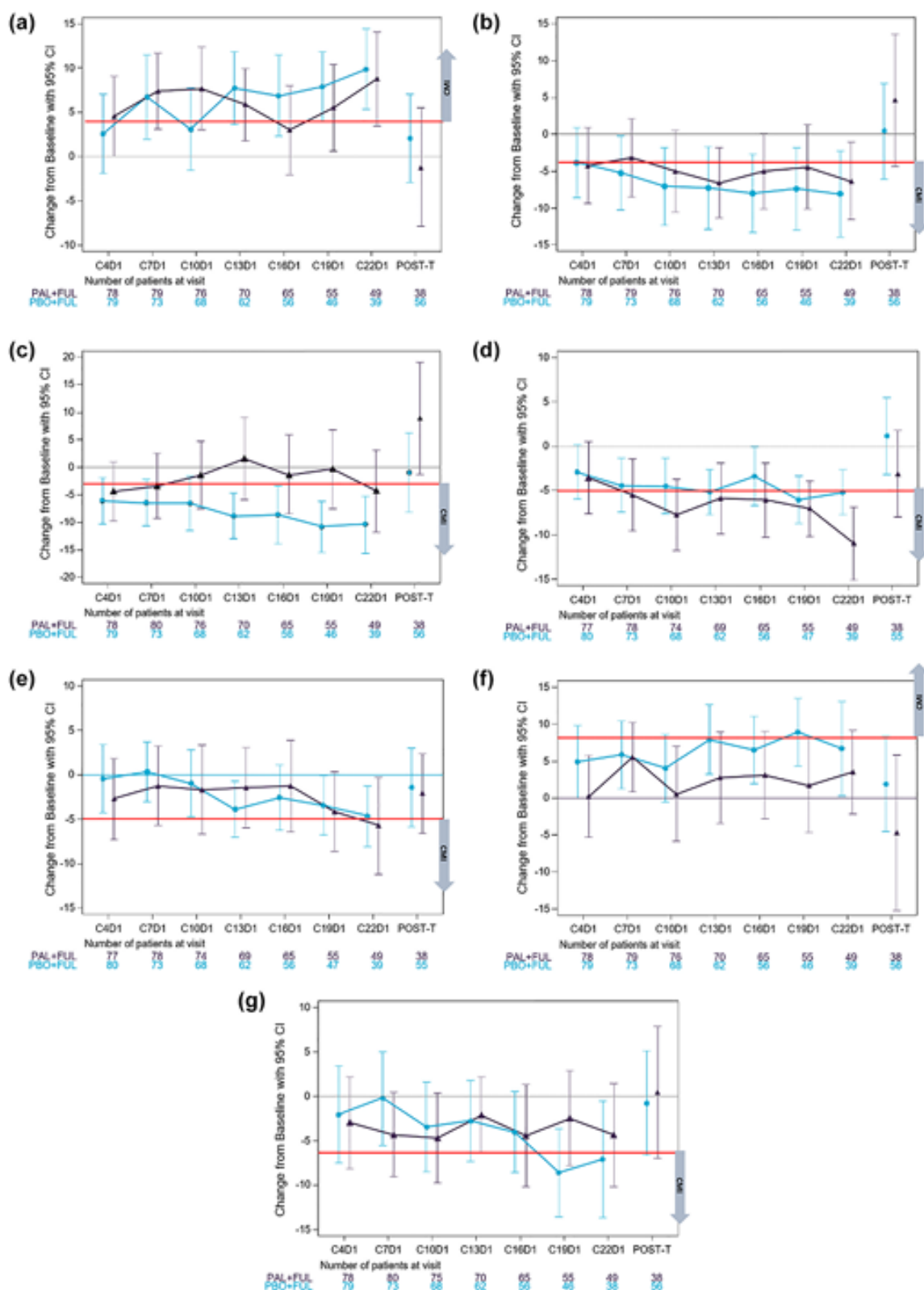
Wizyta	PALBO+FULV, N=88			PBO+FULV, N=90		
	Średnia wart, (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany	Średnia wart, (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	Wartość p dla zmiany
Biegunka	5,98 (1,11; 10,86)	2,27 (-2,38; 6,92)	0,324	7,14 (3,07; 11,21)	1,11 (-2,55; 4,78)	0,444
Trudności finansowe	11,11 (4,40; 17,82)	2,30 (-3,91; 8,50)	0,303	12,50 (6,71; 18,29)	2,00 (-3,47; 7,48)	0,684
Efekty uboczne terapii systemowej	24,36 (19,38; 29,34)	8,94 (4,79; 13,08)	0,017	20,76 (16,85; 24,68)	4,02 (0,79; 7,25)	0,005
Objawy ze strony piersi	14,32 (8,81; 19,82)	-3,12 (-7,99; 1,74)	0,134	19,24 (13,81; 24,67)	1,15 (-3,21; 5,51)	0,720
Objawy ze strony ramion	13,96 (8,08; 19,84)	-2,09 (-6,56; 2,38)	0,131	15,96 (10,64; 21,28)	-1,40 (-5,83; 3,03)	0,884

BL – wartość początkowa; C – cykl; CFB – zmiana od wartości wyjściowej.

Klinicznie istotna poprawa

Klinicznie istotną poprawę (na podstawie wartości MID) obserwowano w obu grupach w różnych punktach czasowych w zakresie funkcjonowania emocjonalnego, bólu, utraty apetytu i objawów dotyczących piersi w grupie PALBO+FULV, oraz w zakresie funkcjonowania w roli społecznej i duszności w przypadku grupy PBO+FULV. Wyniki zaprezentowano na wykresach poniżej – wykorzystano wykres 2 pochodzący z publikacji *Tibau 2023*, na którym prezentowane czerwoną poziomą linią zaznaczone są wartości MID dla klinicznie istotnej poprawy dla (a) funkcjonowania emocjonalnego, (b) bólu, (c) utraty apetytu, (d) objawów ze strony piersi, (e) objawów ze strony ramienia, (f) funkcjonowania w roli społecznej, (g) duszności. Grupa PALBO+FULV zaznaczona jest czarnymi znacznikami, a grupa PBO+FULV niebieskimi znacznikami.

Wykres 40. Klinicznie istotna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie FLIPPER (za Tibau 2023).

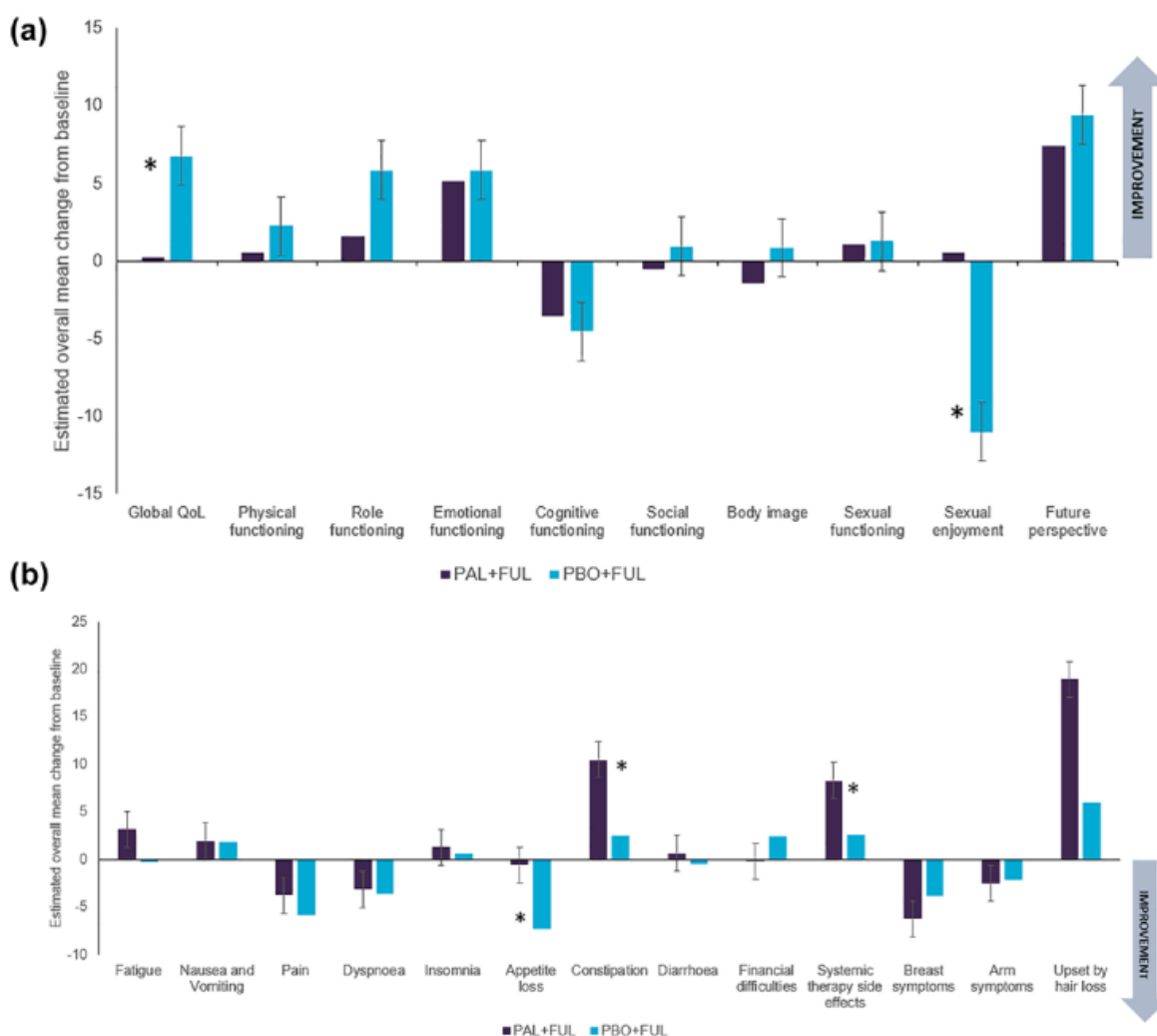


Wzrost od wartości początkowej wskazuje na poprawę w elementach funkcjonalnych (a – funkcjonowanie emocjonalne i f – funkcjonowanie w roli). Spadek od wartości początkowej wskazuje na poprawę w skalach objawów (b – ból, c – utrata apetytu, d – objawy piersi, e – objawy ramion i g – duszność). Wartości MID oznaczone czerwonymi liniami.
C – cykl; D – dzień.

Porównanie zmian od wartości wyjściowej (CFB) pomiędzy grupami

Całkowitą CFB dla wszystkich skal kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23 poniżej na wykresie (wykorzystano wykres 3 pochodzący z publikacji *Tibau 2023*, podpunkt (a) przedstawia analizę CFB dla GHS/QoL i skal funkcjonalnych, (b) analizę CFB dla skal objawowych). Zaobserwowano istotnie większą poprawę w grupie PBO+FULV względem ramienia PALBO+FULV w przypadku oceny zmian GHS/QoL [odpowiednio MD = 6,8 (95% CI: 3,5; 10,0) vs MD = 0,2 (95% CI: -3,2; 3,6); $p = 0,005$] i utraty apetytu [odpowiednio MD = -7,3 (95% CI: -10,4; 4,3) vs MD = -0,6 (95% CI: -5,7; 4,5); $p = 0,021$] i istotnie mniejsze pogorszenie w przypadku zaparć [odpowiednio MD = 2,5 (95% CI: -2,0–6,9) vs MD = 10,5 (95% CI: 5,0; 15,9); $p = 0,027$] i dla skutków ubocznych terapii systemowej [odpowiednio MD = 2,7 (95% CI: 0,2; 5,1) vs MD = 8,3 (95% CI: 5,2; 11,4); $p = 0,004$].

Wykres 41. Całkowita zmiana od wartości wyjściowej dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *FLIPPER* (za *Tibau 2023*).



* istotna statystycznie różnica w wyniku CRB pomiędzy grupami PALBO+FULV a PBO+FULV.

W analizie przeprowadzonej przy użyciu liniowego modelu mieszanego, średnia zmiana wyniku GHS/QoL od wartości początkowej do cyklu 7 w grupie PALBO+FULV wyniosła 1,5 (95% CI: -2,5; 5,5) w porównaniu z 7,9 (95% CI: 3,4; 12,4) w grupie PBO+FULV. Średnia różnica między grupami wyniosła -6,4 (95% CI: -12,4; 0,5); $p = 0,035$, i utrzymywała się do cyklu 19, wskazując na istotnie większą poprawę w ramieniu PBO+FULV. Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami w innych punktach czasowych. Wyniki prezentuje tabela poniżej.

Tabela 119. Średnia zmiana od wartości wyjściowej wyniku GHS/QoL; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie FLIPPER (Tibau 2023).

Wizyta	PALBO+FULV, N=88	PBO+FULV, N=90	MD (95% CI)
	Średnia CFB (95% CI)	Średnia CFB (95% CI)	
C4	2,37 (-1,75; 6,50)	6,58 (2,54; 10,61)	-4,20 (-9,88; 1,47), p=0,146
C7	1,50 (-2,50; 5,51)	7,91 (3,39; 12,43)	-6,41 (-12,37;-0,45), p=0,035
C10	-0,21 (-4,44; 4,03)	5,93 (1,54; 10,32)	-6,14 (-12,09;-0,18), p=0,043
C13	-0,09 (-5,34; 5,17)	7,95 (3,42; 12,48)	-8,04 (-14,88;-1,20), p=0,021
C16	2,28 (-2,42; 6,97)	8,53 (4,41; 12,65)	-6,25 (-12,37;-0,14), p=0,045
C19	0,41 (-4,60; 5,42)	7,93 (3,25; 12,62)	-7,52 (-14,29;-0,76), p=0,029
C22	2,36 (-2,71; 7,43)	8,38 (3,82; 12,95)	-6,02 (-12,73; 0,68), p=0,078

Czas do pogorszenia (TTD)

Mediana czasu do pogorszenia (TTD) wyniku GHS/QoL kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (przy użyciu MID = 10) wyniosła 11,1 miesięcy w grupie PALBO+FULV i 30,3 w grupie PBO+FULV. Oszacowany hazard względny (z uwzględnieniem dopasowania na czynniki stratyfikacji) wystąpienia pogorszenia ogólnego stanu zdrowia i jakości życia ocenianego za pomocą wyniku GHS/QoL wyniósł HR = 1,57 (95% CI: 1,03; 2,39), i był istotny statystycznie, $p = 0,036$. Podobne, istotne statystycznie wyniki uzyskano w analizie przeprowadzonej w podgrupie pacjentów bez progresji choroby, mediana TTD 11,1 miesięcy w grupie PALBO+FULV i 30,3 w grupie PBO+FULV, HR = 2,0 (95% CI: 1,1; 3,8), $p = 0,023$. W analizie przeprowadzonej u pacjentów z progresją choroby nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w TTD, HR = 1,2 (95% CI: 0,6; 2,2), $p = 0,658$. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 120. Czas do pogorszenia (TTD) wyniku GHS/QoL kwestionariusza EORTC QLQ-C30; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie FLIPPER (Tibau 2023, Tibau 2021).

Populacja	PALB+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
	N	n (%)	mediana (95% CI)	N	n (%)	mediana (95% CI)	
Cała populacja QoL	88	55 (62,5%)	11,1 (8,3; 22,6)	90	36 (40,0%)	30,3 (26,6; NO)	1,57 (1,03; 2,39), $p=0,036$

Populacja	PALB+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
	N	n (%)	mediana (95% CI)	N	n (%)	mediana (95% CI)	
Podgrupa bez progresji choroby	51	36 (70,6%)	11,1 (7,0; 22,6)	37	15 (40,5%)	30,3 (13,8; NO)	2,0 (1,1; 3,8), p=0,023
Podgrupa z progresją choroby	37	19 (51,4%)	11,1 (5,8; NO)	53	21 (39,6%)	17,5 (11,1; NO)	1,2 (0,6; 2,2), p=0,658

* Wynik z doniesienia *Tibau 2021*.

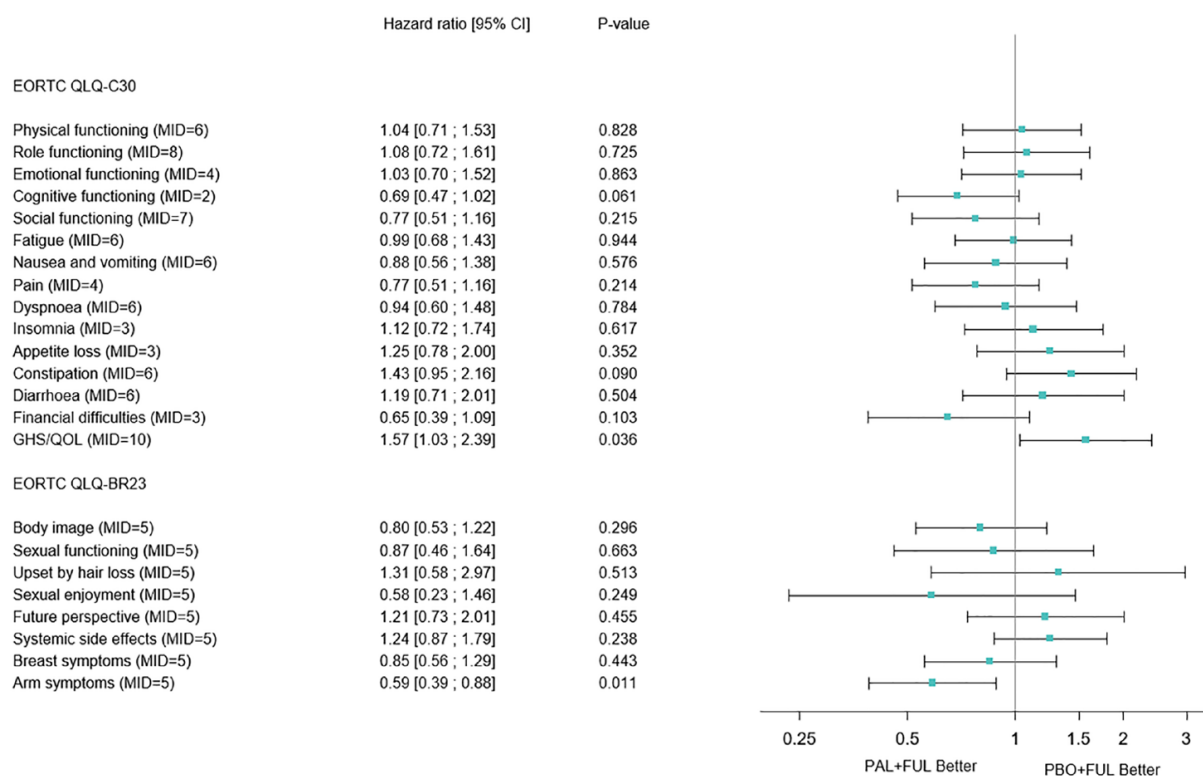
Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w TTD wyniku GHD/QoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 między pacjentkami z lub bez zdarzenia PFS w obu grupach; PALBO+FULV: HR = 1,21 (95% CI: 0,69; 2,11), p = 0,504, i PBO+FULV: HR = 0,55 (95% CI: 0,26; 1,13), p = 0,104. Wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 121. Czas do pogorszenia (TTD) wyniku GHD/QoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w podgrupach wyróżnionych na podstawie wystąpienia zdarzenia PFS; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie FLIPPER (*Tibau 2023*).

Leczenie/Progresja	Czas do pogorszenia wyniku GHS [MID = 10]					
	N chorych	N zdarzeń	N cenzorowanych	Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI) z dopasowaniem	Wartość p
PALBO+FULV brak zdarzeń PFS	51	36 (70,6%)	15 (29,4%)	11,1 (7,0; 22,6)	1,40 (0,80; 2,42)	0,235
PALBO+FULV obecne zdarzenie PFS	37	19 (51,4%)	18 (48,6%)	11,1 (5,8; NO)	1,15 (0,61; 2,15)	0,673
PBO+FULV brak zdarzeń PFS	37	15 (40,5%)	22 (59,5%)	30,3 (13,8; NO)	0,67 (0,34; 1,33)	0,253
PBO+FULV obecne zdarzenie PFS	53	21 (39,6%)	32 (60,4%)	17,5 (11,1; NO)	1	

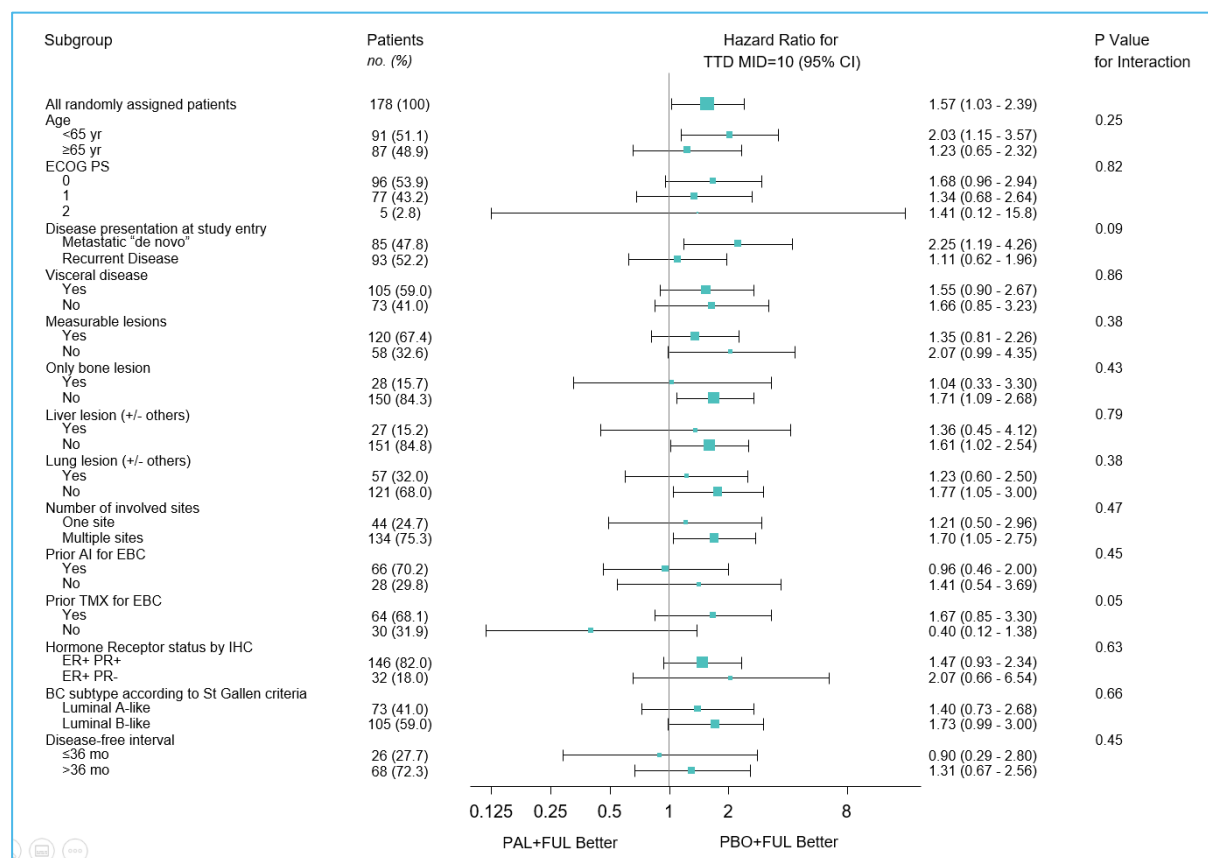
Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami w ryzyku pogorszenia mediany TTD dla pozostałych skal kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23, z wyjątkiem objawów ze strony ramion (przy użyciu MID = 5), dla których wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do pogorszenia w grupie PALBO+FULV w porównaniu do grupy PBO+FULV, mediany TTD wyniosły odpowiednio 20,4 i 8,3 miesiąca, HR= 0,59 (95% CI: 0,39; 0,88), p = 0,011. W przypadku wyników dla pozostałych skal kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23 dla TTD brak jest widocznego trendu w kierunku przewagi jednego z ramion leczenia. Wyniki zawiera poniższy wykres – wykorzystano wykres 5 pochodzący z publikacji *Tibau 2023*.

Wykres 42. Hazard względny wystąpienia pogorszenia wyniku w różnych skalach kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *FLIPPER* (za *Tibau 2023*).



Na wykresie poniżej (wykorzystano wykres S4 pochodzący z publikacji *Tibau 2023*) przedstawiono wyniki analizy czasu do pogorszenia (TTD) wyniku GHS/QoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk. Analiza ta wykazała dłuższy czas do pogorszenia u chorych z grupy PBO+FULV niż w grupie PALBO+FULV.

Wykres 43. Czas do pogorszenia (TTD) wyniku GHD/QoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie FLIPPER (za Tibau 2023).



13.1.5 Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wykonywana była w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę terapii. W badaniu FLIPPER wszyscy chorzy otrzymali przypisane leczenie, więc wielkość populacji oceny bezpieczeństwa odpowiadała populacji ITT, PALBO+FULV: N=94 i PBO+FULV: N=95.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa zaprezentowane przez autorów badania, wraz z samodzielnymi obliczeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych i różnicą ryzyka pomiędzy grupami PALBO+FULV vs PBO+FULV. Każdorazowo wyniki istotne statystycznie przedstawiono **pogrubioną czcionką**.

13.1.5.1 Ogólne kategorie bezpieczeństwa

W ramach ogólnych kategorii bezpieczeństwa analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych (również niehematologicznych) związanych z leczeniem, w tym ≥ 3 stopnia i prowadzących do

zakończenia leczenia, oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) i zgonów w trakcie leczenia. Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Spośród analizowanych zdarzeń, istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie PALBO+FULV w porównaniu do PBO+FULV:

- AEs związane z leczeniem,
- AEs ≥ 3 stopnia,
- AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia,
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia.

Ciężkie działania niepożądane (SAE) wystąpiły u 26,6% pacjentów w ramieniu PALBO+FULV i 20,0% w ramieniu PBO+FULV. SAE związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia odpowiednio u 3,2% i 2,1% pacjentów. AEs związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia wystąpiły odpowiednio u 19 (20,2%) i 5 (5,3%) pacjentów. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku ich wystąpienia.

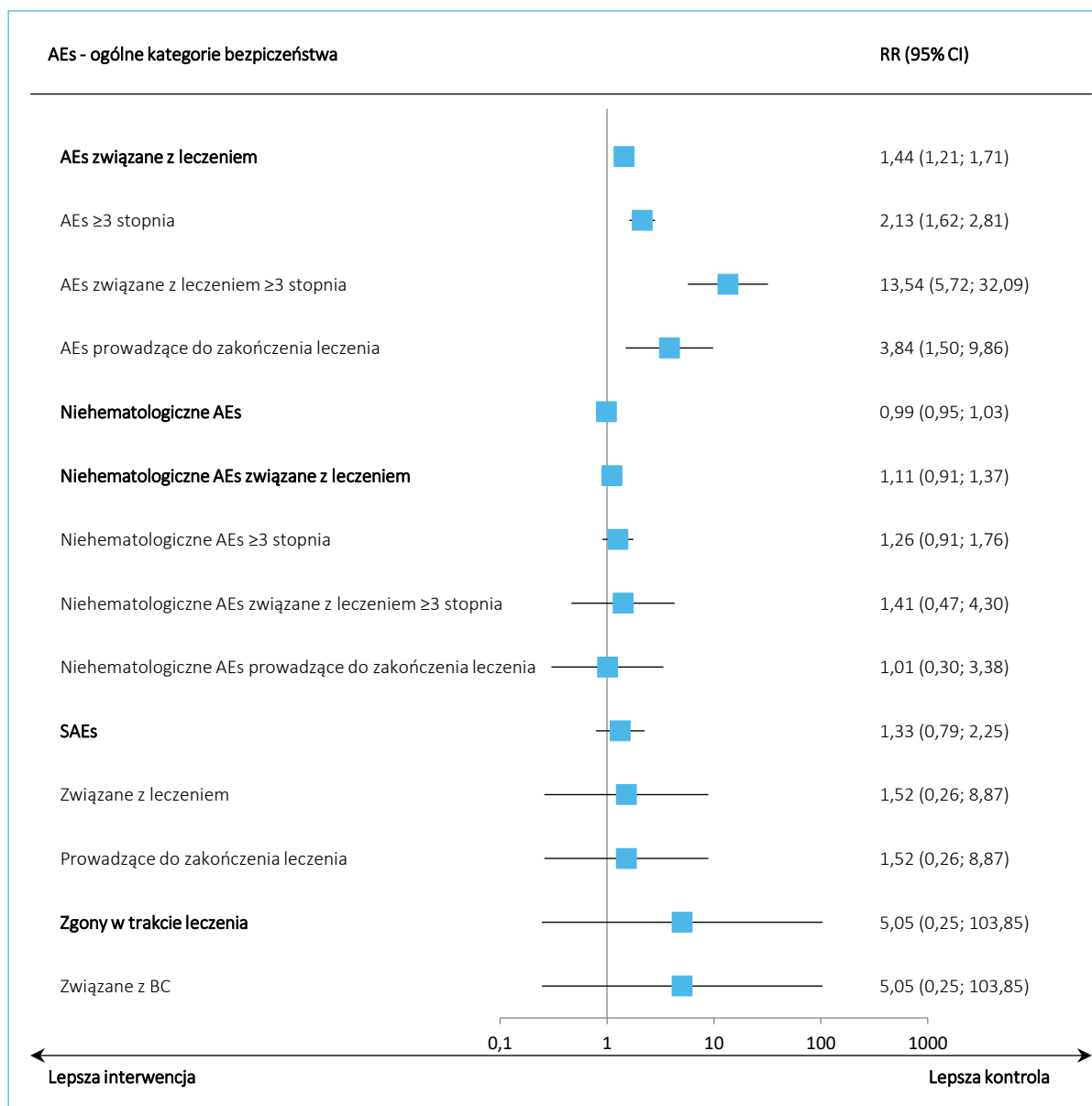
Tabela 122. Ogólne kategorie bezpieczeństwa; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *FLIPPER* (Albanell 2022).

AEs	PALBO+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs związane z leczeniem	84/94 (89,4%)	59/95 (62,1%)	1,44 (1,21; 1,71) p < 0,0001	0,27 (0,16; 0,39) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001
AEs ≥ 3 stopnia	76/94 (80,9%)	36/95 (37,9%)	2,13 (1,62; 2,81) p < 0,0001	0,43 (0,30; 0,56) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001
AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia	67/94 (71,3%)	5/95 (5,3%)	13,54 (5,72; 32,09) p < 0,0001	0,66 (0,56; 0,76) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	19/94 (20,2%)	5/95 (5,3%)	3,84 (1,50; 9,86) p = 0,0052	0,15 (0,06; 0,24) NNH = 7 (5; 18) p = 0,0016
Niehematologiczne AEs	92/94 (97,9%)	94/95 (99,0%)	0,99 (0,95; 1,03) p = 0,5554	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5547
Niehematologiczne AEs związane z leczeniem	65/94 (69,2%)	59/95 (62,1%)	1,11 (0,91; 1,37) p = 0,3094	0,07 (-0,06; 0,21) p = 0,3066
Niehematologiczne AEs ≥ 3 stopnia	45/94 (47,9%)	36/95 (37,9%)	1,26 (0,91; 1,76) p = 0,1687	0,10 (-0,04; 0,24) p = 0,1637
Niehematologiczne AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia	7/94 (7,5%)	5/95 (5,3%)	1,41 (0,47; 4,30) p = 0,5406	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5381

AEs	PALBO+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niehematologiczne AEs prowadzące do zakończenia leczenia	5/94 (5,3%)	5/95 (5,3%)	1,01 (0,30; 3,38) p = 0,9863	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9863
SAEs	25/94 (26,6%)	19/95 (20,0%)	1,33 (0,79; 2,25) p = 0,2864	0,07 (-0,05; 0,19) p = 0,2822
Związane z leczeniem	3/94 (3,2%)	2/95 (2,1%)	1,52 (0,26; 8,87) p = 0,6443	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,6419
Prowadzące do zakończenia leczenia	3/94 (3,2%)	2/95 (2,1%)	1,52 (0,26; 8,87) p = 0,6443	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,6419
Zgony w trakcie leczenia	2/94 (2,1%)	0/95 (0,0%)	5,05 (0,25; 103,85) p = 0,2936	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2370
Związane z BC	2/94 (2,1%)	0/95 (0,0%)	5,05 (0,25; 103,85) p = 0,2936	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2370

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 44. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych – ogólne kategorie bezpieczeństwa; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *FLIPPER* (Albanell 2022).



13.1.5.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Autorzy badania zaprezentowali wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o nasileniu przynajmniej 3 stopnia (jednocześnie prezentując dla nich częstości ich występowania ogółem, bez względu na nasilenie). Wyniki te zaprezentowano w tabeli poniżej. W publikacji *Albanell 2022* przedstawiono oddzielnie dane dla poszczególnych AEs związanych z leczeniem

(TRAEs) o nasileniu 3 stopnia i 4 stopnia, w związku z czym, aby uzyskać wyniki dla AEs o nasileniu 3-4 stopnia konieczne było ich zsumowanie.

Istotnie częściej w grupie PALBO+FULV w porównaniu do PBO+FULV, spośród AEs związanych z leczeniem raportowano:

- w przypadku niehematologicznych TRAEs: zmęczenie, biegunkę;
- w przypadku hematologicznych TRAEs: neutropenię, zmniejszenie liczby białych krwinek, niedokrwistość, limfocytopenię, małopłytkowość;
- w przypadku niehematologicznych TRAEs o nasileniu 3-4 stopnia: neutropenię, zmniejszenie liczby białych krwinek, limfocytopenię.

Tabela 123. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie FLIPPER (Albanell 2022).

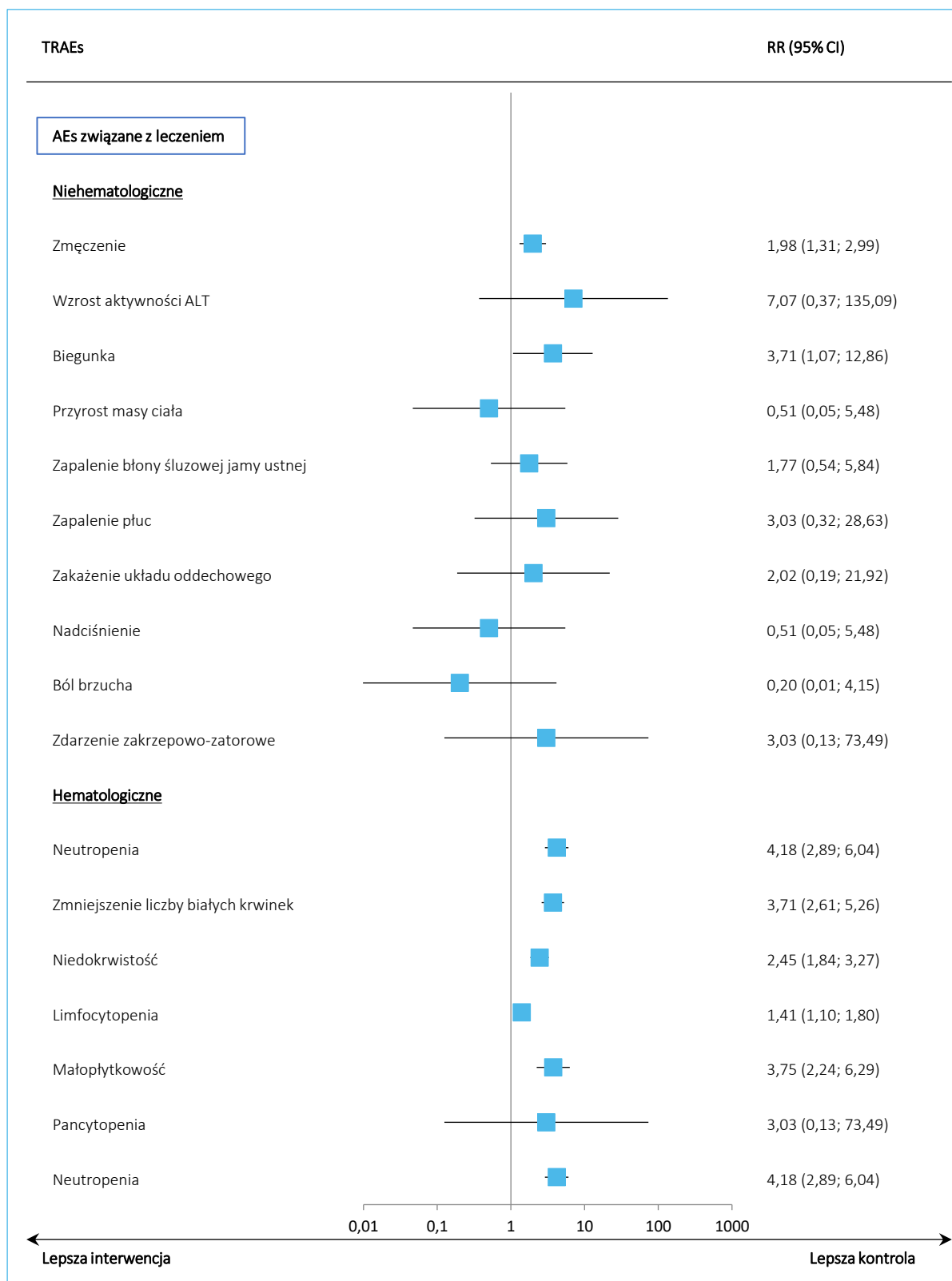
AEs związane z leczeniem (TRAEs)	PALBO+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niehematologiczne TRAEs				
Zmęczenie	45/94 (47,9%)	23/95 (24,2%)	1,98 (1,31; 2,99) p = 0,0012	0,24 (0,10; 0,37) NNH = 5 (3; 10) p = 0,0005
Wzrost aktywności ALT	3/94 (3,2%)	0/95 (0,0%)	7,07 (0,37; 135,09) p = 0,1936	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1227
Biegunka	11/94 (11,7%)	3/95 (3,2%)	3,71 (1,07; 12,86) p = 0,0391	0,09 (0,01; 0,16) NNH = 12 (7; 87) p = 0,0234
Przyrost masy ciała	1/94 (1,1%)	2/95 (2,1%)	0,51 (0,05; 5,48) p = 0,5746	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5658
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	7/94 (7,5%)	4/95 (4,2%)	1,77 (0,54; 5,84) p = 0,3497	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,3415
Zapalenie płuc	3/94 (3,2%)	1/95 (1,1%)	3,03 (0,32; 28,63) p = 0,3329	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3070
Zakażenie układu oddechowego	2/94 (2,1%)	1/95 (1,1%)	2,02 (0,19; 21,92) p = 0,5628	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,5547
Nadciśnienie	1/94 (1,1%)	2/95 (2,1%)	0,51 (0,05; 5,48) p = 0,5746	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5658
Ból brzucha	0/94 (0,0%)	2/95 (2,1%)	0,20 (0,01; 4,15) p = 0,2999	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,2387
Zdarzenie zakrzepowozatorowe	1/94 (1,1%)	0/95 (0,0%)	3,03 (0,13; 73,49) p = 0,4953	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4708
Hematologiczne TRAEs				
Neutropenia	91/94 (96,8%)	22/95 (23,2%)	4,18 (2,89; 6,04) p < 0,0001	0,74 (0,64; 0,83) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001

AEs związane z leczeniem (TRAEs)	PALBO+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmniejszenie liczby białych krwinek	88/94 (93,6%)	24/95 (25,3%)	3,71 (2,61; 5,26) p < 0,0001	0,68 (0,58; 0,78) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Niedokrwistość	80/94 (85,1%)	33/95 (34,7%)	2,45 (1,84; 3,27) p < 0,0001	0,50 (0,38; 0,62) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Limfocytopenia	64/94 (68,1%)	46/95 (48,4%)	1,41 (1,10; 1,80) p = 0,0074	0,20 (0,06; 0,33) NNH = 6 (3; 17) p = 0,0051
Małopłytkowość	52/94 (55,3%)	14/95 (14,7%)	3,75 (2,24; 6,29) p < 0,0001	0,41 (0,28; 0,53) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001
Pancytopenia	1/94 (1,1%)	0/95 (0,0%)	3,03 (0,13; 73,49) p = 0,4953	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4708
Niehematologiczne TRAEs o nasileniu 3-4 stopnia*				
Zmęczenie	3/94 (3,2%)	0/95 (0,0%)	7,07 (0,37; 135,09) p = 0,1936	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1227
Wzrost aktywności ALT	3/94 (3,2%)	0/95 (0,0%)	7,07 (0,37; 135,09) p = 0,1936	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1227
Biegunka	0/94 (0,0%)	2/95 (2,1%)	0,20 (0,01; 4,15) p = 0,2999	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,2387
Przyrost masy ciała	0/94 (0,0%)	2/95 (2,1%)	0,20 (0,01; 4,15) p = 0,2999	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,2387
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	1/94 (1,1%)	0/95 (0,0%)	3,03 (0,13; 73,49) p = 0,4953	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4708
Zapalenie płuc	1/94 (1,1%)	0/95 (0,0%)	3,03 (0,13; 73,49) p = 0,4953	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4708
Zakażenie układu oddechowego	1/94 (1,1%)	0/95 (0,0%)	3,03 (0,13; 73,49) p = 0,4953	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4708
Nadciśnienie	0/94 (0,0%)	1/95 (1,1%)	0,34 (0,01; 8,17) p = 0,5035	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4732
Ból brzucha	0/94 (0,0%)	1/95 (1,1%)	0,34 (0,01; 8,17) p = 0,5035	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4732
Zdarzenie zakrzepowozatorowe	1/94 (1,1%)	0/95 (0,0%)	3,03 (0,13; 73,49) p = 0,4953	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4708
Hematologiczne TRAEs o nasileniu 3-4 stopnia*				
Neutropenia	64/94 (68,1%)	0/95 (0,0%)	130,36 (8,18; 2076,25) p = 0,0006	0,68 (0,59; 0,78) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Zmniejszenie liczby białych krwinek	25/94 (26,6%)	0/95 (0,0%)	51,54 (3,18; 834,42) p = 0,0055	0,27 (0,18; 0,36) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
Niedokrwistość	3/94 (3,2%)	0/95 (0,0%)	7,07 (0,37; 135,09) p = 0,1936	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1227

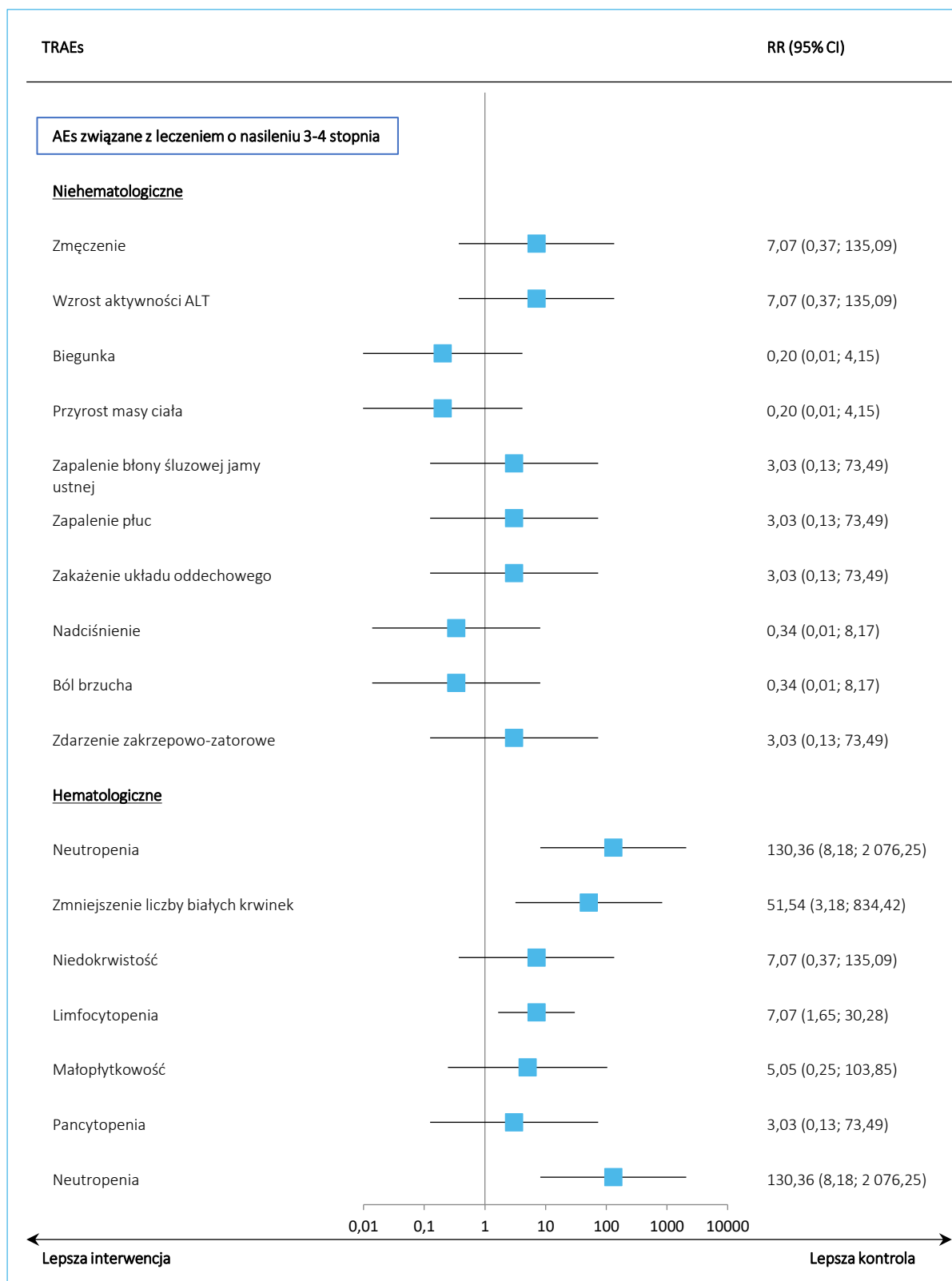
AEs związane z leczeniem (TRAEs)	PALBO+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Limfocytopenia	14/94 (14,9%)	2/95 (2,1%)	7,07 (1,65; 30,28) p = 0,0084	0,13 (0,05; 0,21) NNH = 8 (5; 20) p = 0,0012
Małopłytkowość	2/94 (2,1%)	0/95 (0,0%)	5,05 (0,25; 103,85) p = 0,2936	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2370
Pancytopenia	1/94 (1,1%)	0/95 (0,0%)	3,03 (0,13; 73,49) p = 0,4953	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4708

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 45. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *FLIPPER* (Albanell 2022).



Wykres 46. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o nasileniu 3-4 stopnia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *FLIPPER* (Albanell 2022).



13.1.5.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Autorzy badania przedstawili dane na temat zdarzeń niepożądanych (AEs) raportowanych w trakcie leczenia, niezależnie od przyczyny, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup. Dane te zawiera poniższa tabela.

Istotnie statystycznie wyniki, na niekorzyść terapii PALBO+FULV w porównaniu do PBO+FULV uzyskano w przypadku porównania częstości występowania:

- spośród niehematologicznych AEs o nasileniu 3-4 stopnia dla: zmęczenia, zakażenia dróg oddechowych, przyrostu masy ciała, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej;
- spośród hematologicznych AEs o nasileniu 3-4 stopnia dla: neutropenii, spadku liczby białych krwinek (WBC), niedokrwistości, limfocytopenii, małopłytkowości;
- a spośród zaburzenia wyników parametrów biochemicznych dla: wzrostu aktywności AST, wzrostu stężenia kreatyniny, hipoalbuminemii, hipokaliemii.

Żadne z raportowanych AEs o nasileniu 3-4 stopnia nie występowało istotnie rzadziej w grupie PALBO+FULV w porównaniu do PBO+FULV.

Tabela 124. Zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie FLIPPER (Albanell 2022).

AEs	PALBO+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	94/94 (100,0%)	94/95 (99,0%)	1,01 (0,98; 1,04) p = 0,4812	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4732
Niehematologiczne AEs				
Zmęczenie	61/94 (64,9%)	42/95 (44,2%)	1,47 (1,12; 1,92) p = 0,0054	0,21 (0,07; 0,35) NNH = 5 (3; 15) p = 0,0035
Nadciśnienie tętnicze	43/94 (45,7%)	41/95 (43,2%)	1,06 (0,77; 1,46) p = 0,7206	0,03 (-0,12; 0,17) p = 0,7204
Ból stawów	31/94 (33,0%)	27/95 (28,4%)	1,16 (0,75; 1,78) p = 0,4978	0,05 (-0,09; 0,18) p = 0,4965
Ból pleców	25/94 (26,6%)	22/95 (23,2%)	1,15 (0,70; 1,89) p = 0,5851	0,03 (-0,09; 0,16) p = 0,5844
Zakażenie dróg oddechowych	28/94 (29,8%)	15/95 (15,8%)	1,89 (1,08; 3,30) p = 0,0259	0,14 (0,02; 0,26) NNH = 8 (4; 46) p = 0,0201
Dreszcze	25/94 (26,6%)	16/95 (16,8%)	1,58 (0,90; 2,76) p = 0,1092	0,10 (-0,02; 0,21) p = 0,1017
Uderzenia gorąca	18/94 (19,2%)	23/95 (24,2%)	0,79 (0,46; 1,37) p = 0,4006	-0,05 (-0,17; 0,07) p = 0,3975

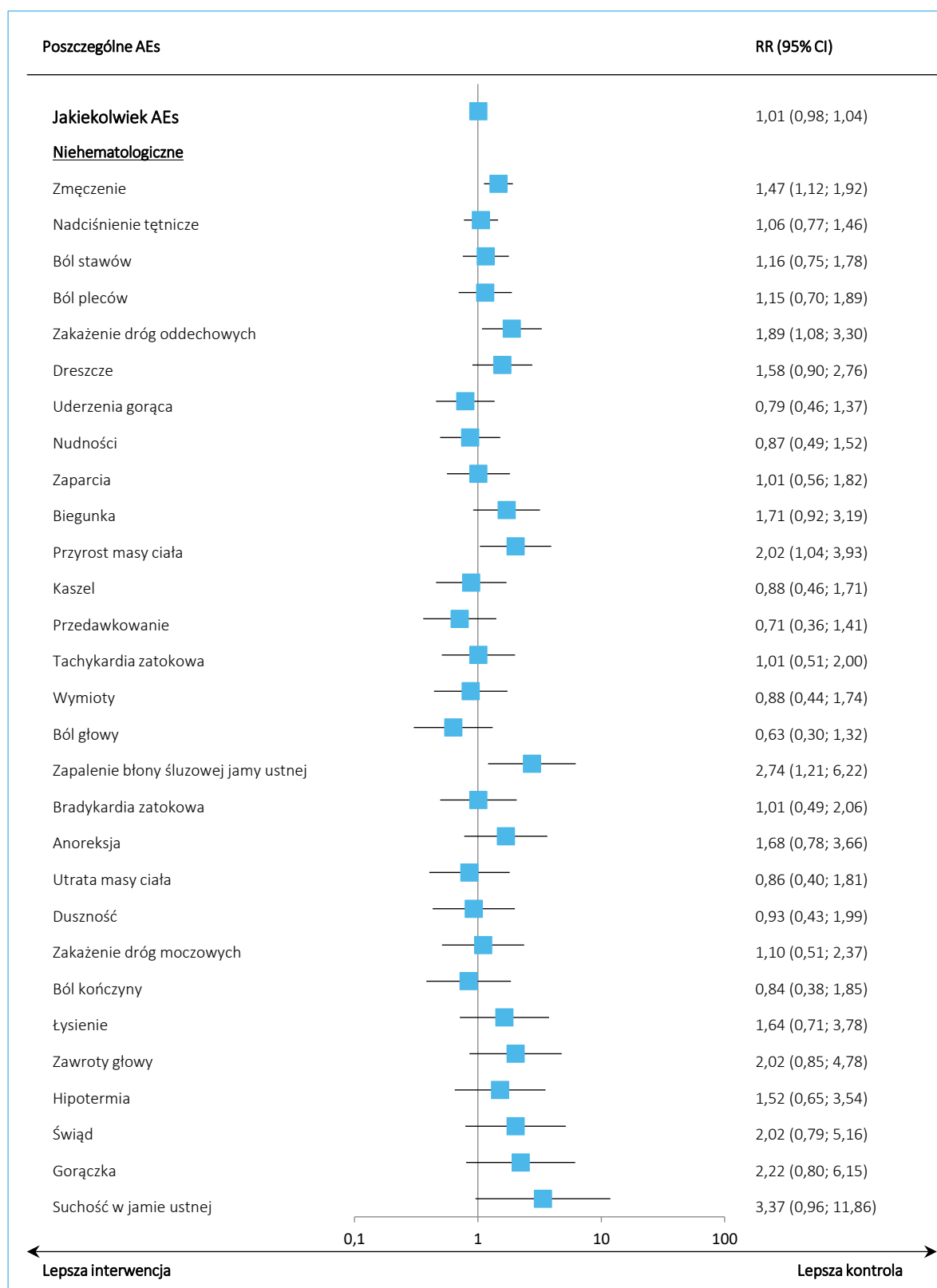
AEs	PALBO+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nudności	18/94 (19,2%)	21/95 (22,1%)	0,87 (0,49; 1,52) p = 0,6161	-0,03 (-0,14; 0,09) p = 0,6152
Zaparcia	18/94 (19,2%)	18/95 (19,0%)	1,01 (0,56; 1,82) p = 0,9719	0,00 (-0,11; 0,11) p = 0,9719
Biegunka	22/94 (23,4%)	13/95 (13,7%)	1,71 (0,92; 3,19) p = 0,0916	0,10 (-0,01; 0,21) p = 0,0833
Przyrost masy ciała	22/94 (23,4%)	11/95 (11,6%)	2,02 (1,04; 3,93) p = 0,0381	0,12 (0,01; 0,23) NNH = 9 (5; 90) p = 0,0304
Kaszel	14/94 (14,9%)	16/95 (16,8%)	0,88 (0,46; 1,71) p = 0,7143	-0,02 (-0,12; 0,08) p = 0,7138
Przedawkowanie	12/94 (12,8%)	17/95 (17,9%)	0,71 (0,36; 1,41) p = 0,3316	-0,05 (-0,15; 0,05) p = 0,3264
Tachykardia zatokowa	14/94 (14,9%)	14/95 (14,7%)	1,01 (0,51; 2,00) p = 0,9758	0,00 (-0,10; 0,10) p = 0,9758
Wymioty	13/94 (13,8%)	15/95 (15,8%)	0,88 (0,44; 1,74) p = 0,7049	-0,02 (-0,12; 0,08) p = 0,7044
Ból głowy	10/94 (10,6%)	16/95 (16,8%)	0,63 (0,30; 1,32) p = 0,2217	-0,06 (-0,16; 0,04) p = 0,2134
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	19/94 (20,2%)	7/95 (7,4%)	2,74 (1,21; 6,22) p = 0,0157	0,13 (0,03; 0,23) NNH = 8 (5; 32) p = 0,0092
Bradykardia zatokowa	13/94 (13,8%)	13/95 (13,7%)	1,01 (0,49; 2,06) p = 0,9768	0,00 (-0,10; 0,10) p = 0,9768
Anoreksja	15/94 (16,0%)	9/95 (9,5%)	1,68 (0,78; 3,66) p = 0,1877	0,06 (-0,03; 0,16) p = 0,1791
Utrata masy ciała	11/94 (11,7%)	13/95 (13,7%)	0,86 (0,40; 1,81) p = 0,6829	-0,02 (-0,11; 0,08) p = 0,6822
Duszność	11/94 (11,7%)	12/95 (12,6%)	0,93 (0,43; 1,99) p = 0,8451	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,8450
Zakażenie dróg moczowych	12/94 (12,8%)	11/95 (11,6%)	1,10 (0,51; 2,37) p = 0,8030	0,01 (-0,08; 0,11) p = 0,8029
Ból kończyny	10/94 (10,6%)	12/95 (12,6%)	0,84 (0,38; 1,85) p = 0,6698	-0,02 (-0,11; 0,07) p = 0,6689
Łysienie	13/94 (13,8%)	8/95 (8,4%)	1,64 (0,71; 3,78) p = 0,2433	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,2356
Zawroty głowy	14/94 (14,9%)	7/95 (7,4%)	2,02 (0,85; 4,78) p = 0,1093	0,08 (-0,01; 0,16) p = 0,0979
Hipotermia	12/94 (12,8%)	8/95 (8,4%)	1,52 (0,65; 3,54) p = 0,3362	0,04 (-0,04; 0,13) p = 0,3308
Świąd	12/94 (12,8%)	6/95 (6,3%)	2,02 (0,79; 5,16) p = 0,1413	0,06 (-0,02; 0,15) p = 0,1292
Gorączka	11/94 (11,7%)	5/95 (5,3%)	2,22 (0,80; 6,15) p = 0,1239	0,06 (-0,01; 0,14) p = 0,1101

AEs	PALBO+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Suchość w jamie ustnej	10/94 (10,6%)	3/95 (3,2%)	3,37 (0,96; 11,86) p = 0,0585	0,07 (0,00; 0,15) NNH = 14 (7; 309) p = 0,0405
Hematologiczne				
Neutropenia	91/94 (96,8%)	22/95 (23,2%)	4,18 (2,89; 6,04) p < 0,0001	0,74 (0,64; 0,83) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Spadek liczby WBC	88/94 (93,6%)	24/95 (25,3%)	3,71 (2,61; 5,26) p < 0,0001	0,68 (0,58; 0,78) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Anemia	80/94 (85,1%)	33/95 (34,7%)	2,45 (1,84; 3,27) p < 0,0001	0,50 (0,38; 0,62) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Limfocytopenia	64/94 (68,1%)	46/95 (48,4%)	1,41 (1,10; 1,80) p = 0,0074	0,20 (0,06; 0,33) NNH = 6 (3; 17) p = 0,0051
Małopłytkowość	52/94 (55,3%)	14/95 (14,7%)	3,75 (2,24; 6,29) p < 0,0001	0,41 (0,28; 0,53) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001
Zaburzenia wyników parametrów biochemicznych				
Hiperglikemia	73/94 (77,7%)	63/95 (66,3%)	1,17 (0,98; 1,40) p = 0,0850	0,11 (-0,01; 0,24) p = 0,0799
Wzrost aktywności AST	53/94 (56,4%)	31/95 (32,6%)	1,73 (1,23; 2,43) p = 0,0016	0,24 (0,10; 0,38) NNH = 5 (3; 11) p = 0,0007
Wzrost aktywności ALT	46/94 (48,9%)	33/95 (34,7%)	1,41 (1,00; 1,99) p = 0,0511	0,14 (0,00; 0,28) NNH = 8 (4; 360) p = 0,0456
Wzrost AP	40/94 (42,6%)	38/95 (40,0%)	1,06 (0,76; 1,50) p = 0,7216	0,03 (-0,11; 0,17) p = 0,7214
Hiperkaliemia	21/94 (22,3%)	18/95 (19,0%)	1,18 (0,67; 2,07) p = 0,5651	0,03 (-0,08; 0,15) p = 0,5642
Hiperkalcemia	18/94 (19,2%)	20/95 (21,1%)	0,91 (0,51; 1,61) p = 0,7442	-0,02 (-0,13; 0,10) p = 0,7439
Hipokalcemia	25/94 (26,6%)	12/95 (12,6%)	2,11 (1,13; 3,94) p = 0,0198	0,14 (0,03; 0,25) NNH = 8 (4; 36) p = 0,0141
Hipomagnezemia	22/94 (23,4%)	13/95 (13,7%)	1,71 (0,92; 3,19) p = 0,0916	0,10 (-0,01; 0,21) p = 0,0833
Hipernatremia	23/94 (24,5%)	11/95 (11,6%)	2,11 (1,09; 4,09) p = 0,0262	0,13 (0,02; 0,24) NNH = 8 (5; 49) p = 0,0195
Wzrost kreatyniny	23/94 (24,5%)	10/95 (10,5%)	2,32 (1,17; 4,61) p = 0,0159	0,14 (0,03; 0,25) NNH = 8 (5; 31) p = 0,0104

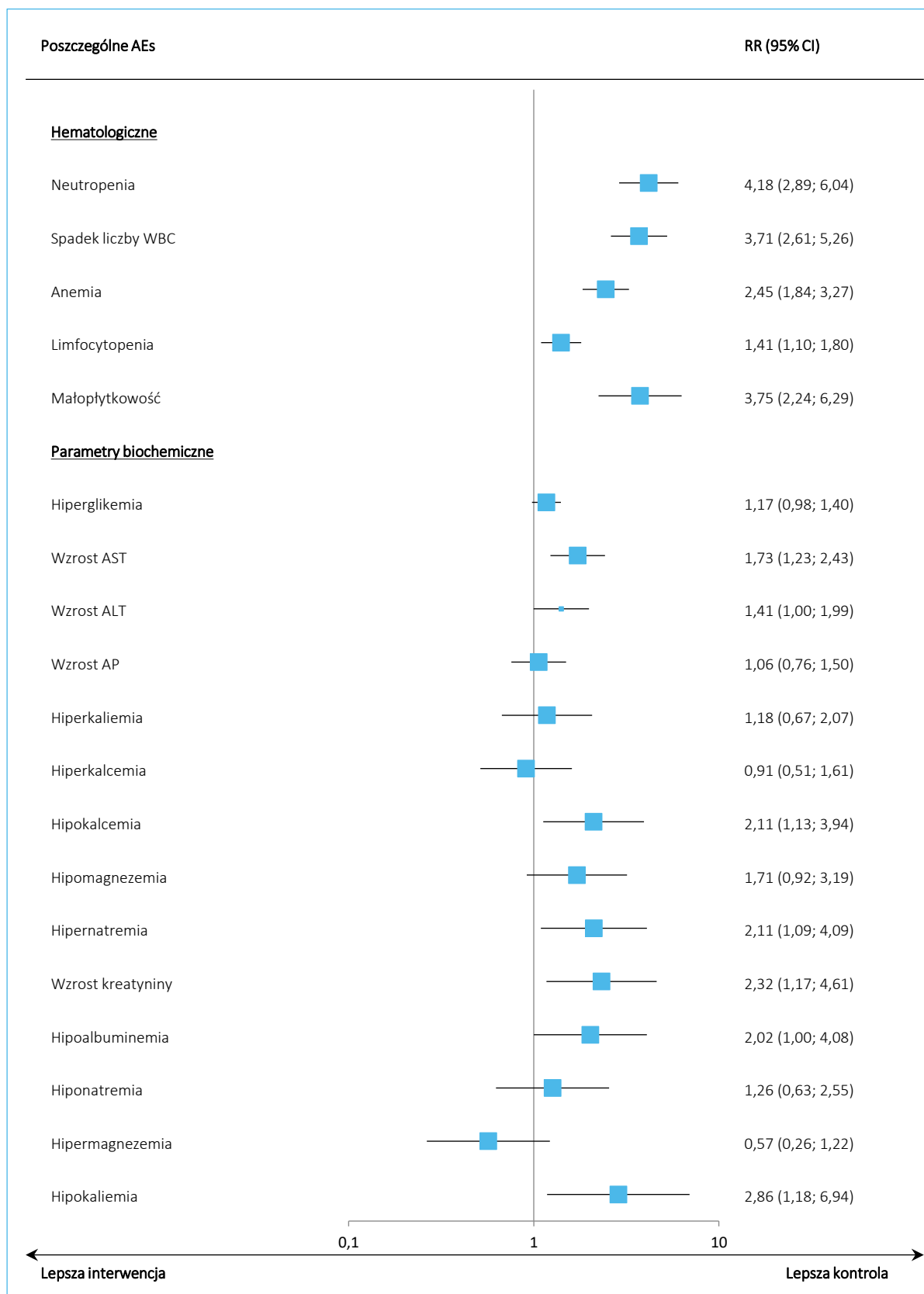
AEs	PALBO+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hipoalbuminemia	20/94 (21,3%)	10/95 (10,5%)	2,02 (1,00; 4,08) p = 0,0499	0,11 (0,00; 0,21) NNH = 10 (5; 234) p = 0,0412
Hiponatremia	15/94 (16,0%)	12/95 (12,6%)	1,26 (0,63; 2,55) p = 0,5149	0,03 (-0,07; 0,13) p = 0,5133
Hipermagnezemia	9/94 (9,6%)	16/95 (16,8%)	0,57 (0,26; 1,22) p = 0,1480	-0,07 (-0,17; 0,02) p = 0,1376
Hipokaliemia	17/94 (18,1%)	6/95 (6,3%)	2,86 (1,18; 6,94) p = 0,0199	0,12 (0,03; 0,21) NNH = 9 (5; 39) p = 0,0121

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 47. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych bez względu na nasilenie – AEs ogółem i AEs niehematologiczne; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *FLIPPER* (Albanell 2022).



Wykres 48. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych bez względu na nasilenie – AEs hematologiczne i zaburzenia wyników parametrów biochemicznych; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie FLIPPER (Albanell 2022).



13.1.5.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia

W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia. Przedstawiono wszystkie raportowane AEs bez względu na stopień nasilenia, stąd przy niektórych zdarzeniach są zera w obu grupach – wynik taki świadczy o tym, że takie zdarzenia wystąpiły w trakcie badania, ale miały nasilenie mniejsze niż 3 stopień. W publikacji przedstawiono dane oddzielnie dla AEs o nasileniu 3 stopnia i 4 stopnia, w związku z czym, aby uzyskać wyniki dla AEs o nasileniu 3-4 stopnia konieczne było ich zsumowanie.

AEs 3 stopnia raportowano u 80,9% pacjentów w ramieniu PALBO+FULV i 37,9% w ramieniu PBO+FULV, AEs 3 stopnia inne niż hematologiczne odpowiednio u 47,9% (7,4% związane z leczeniem) i 37,9% (5,3% związane z leczeniem).

Istotnie statystycznie wyniki, na niekorzyść terapii PALBO+FULV w porównaniu do PBO+FULV uzyskano w przypadku porównania częstości występowania:

- AEs 3-4 stopnia ogółem;
- spośród niehematologicznych AEs o nasileniu 3-4 stopnia dla: zakażenia dróg oddechowych;
- spośród hematologicznych AEs o nasileniu 3-4 stopnia dla: neutropenii, spadku liczby białych krwinek (WBC) i limfocytopenii;
- a spośród zaburzenia wyników parametrów biochemicznych dla: hiperglikemii.

Żadne z raportowanych AEs o nasileniu 3-4 stopnia nie występowało istotnie rzadziej w grupie PALBO+FULV w porównaniu do PBO+FULV.

Tabela 125. Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie FLIPPER (Albanell 2022).

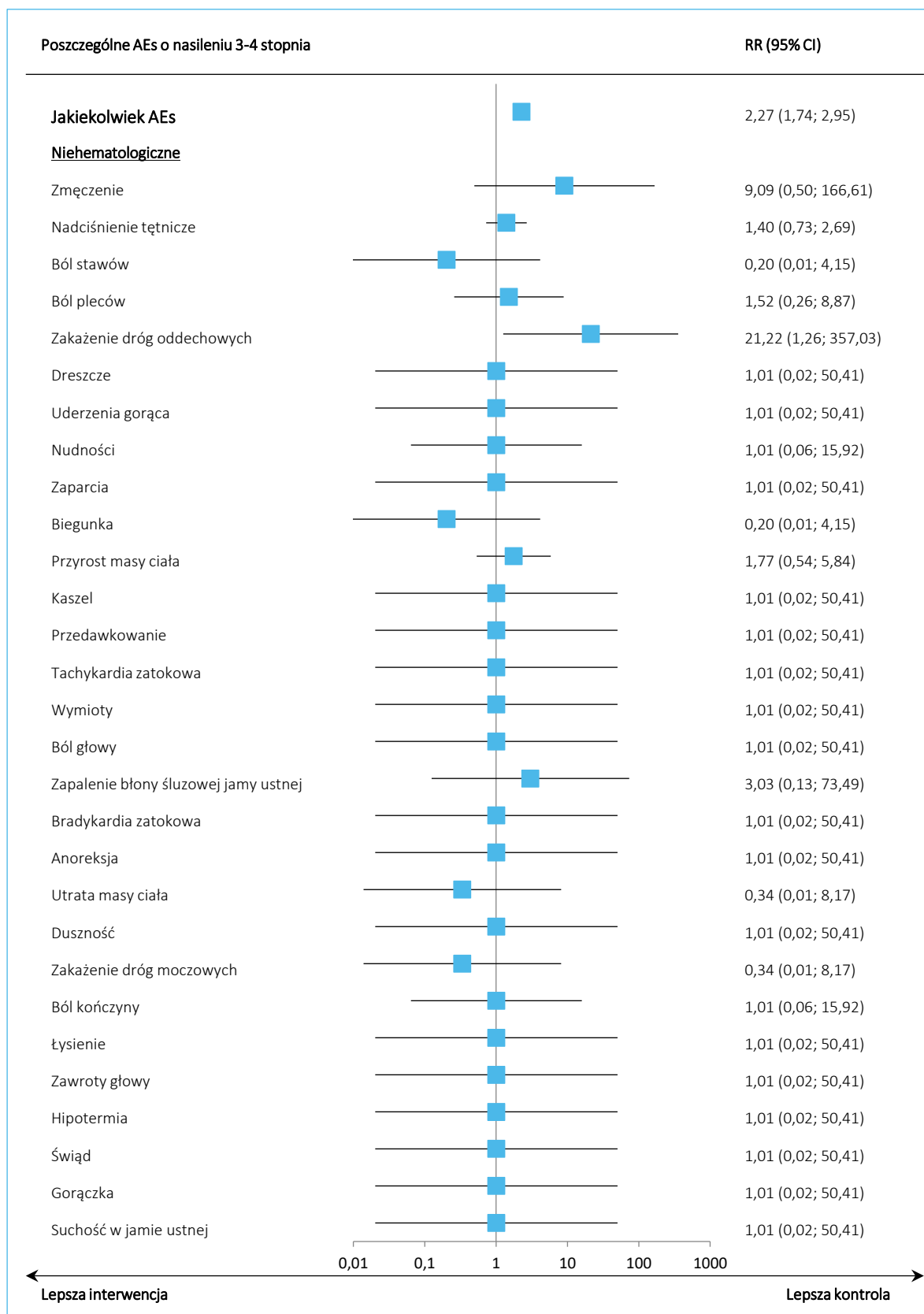
AEs 3-4 stopnia*	PALBO+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs 3-4 stopnia ogółem	83/94 (88,3%)	37/95 (39,0%)	2,27 (1,74; 2,95) p < 0,0001	0,49 (0,38; 0,61) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
Niehematologiczne AEs o nasileniu 3-4 stopnia				
Zmęczenie	4/94 (4,3%)	0/95 (0,0%)	9,09 (0,50; 166,61) p = 0,1368	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0643
Nadciśnienie tętnicze	18/94 (19,2%)	13/95 (13,7%)	1,40 (0,73; 2,69) p = 0,3139	0,05 (-0,05; 0,16) p = 0,3094

AEs 3-4 stopnia*	PALBO+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból stawów	0/94 (0,0%)	2/95 (2,1%)	0,20 (0,01; 4,15) p = 0,2999	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,2387
Ból pleców	3/94 (3,2%)	2/95 (2,1%)	1,52 (0,26; 8,87) p = 0,6443	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,6419
Zakażenie dróg oddechowych	10/94 (10,6%)	0/95 (0,0%)	21,22 (1,26; 357,03) p = 0,0339	0,11 (0,04; 0,17) NNH = 10 (6; 24) p = 0,0013
Dreszcze	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Uderzenia gorąca	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Nudności	1/94 (1,1%)	1/95 (1,1%)	1,01 (0,06; 15,92) p = 0,9940	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9940
Zaparcia	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Biegunka	0/94 (0,0%)	2/95 (2,1%)	0,20 (0,01; 4,15) p = 0,2999	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,2387
Przyrost masy ciała	7/94 (7,5%)	4/95 (4,2%)	1,77 (0,54; 5,84) p = 0,3497	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,3415
Kaszel	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Przedawkowanie	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Tachykardia zatokowa	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Wymioty	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Ból głowy	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	1/94 (1,1%)	0/95 (0,0%)	3,03 (0,13; 73,49) p = 0,4953	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4708
Bradykardia zatokowa	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Anoreksja	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Utrata masy ciała	0/94 (0,0%)	1/95 (1,1%)	0,34 (0,01; 8,17) p = 0,5035	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4732
Duszność	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Zakażenie dróg moczowych	0/94 (0,0%)	1/95 (1,1%)	0,34 (0,01; 8,17) p = 0,5035	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4732
Ból kończyny	1/94 (1,1%)	1/95 (1,1%)	1,01 (0,06; 15,92) p = 0,9940	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9940
Łysienie	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Zawroty głowy	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Hipotermia	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Świąd	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Gorączka	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Suchość w jamie ustnej	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Hematologiczne AEs o nasileniu 3-4 stopnia				

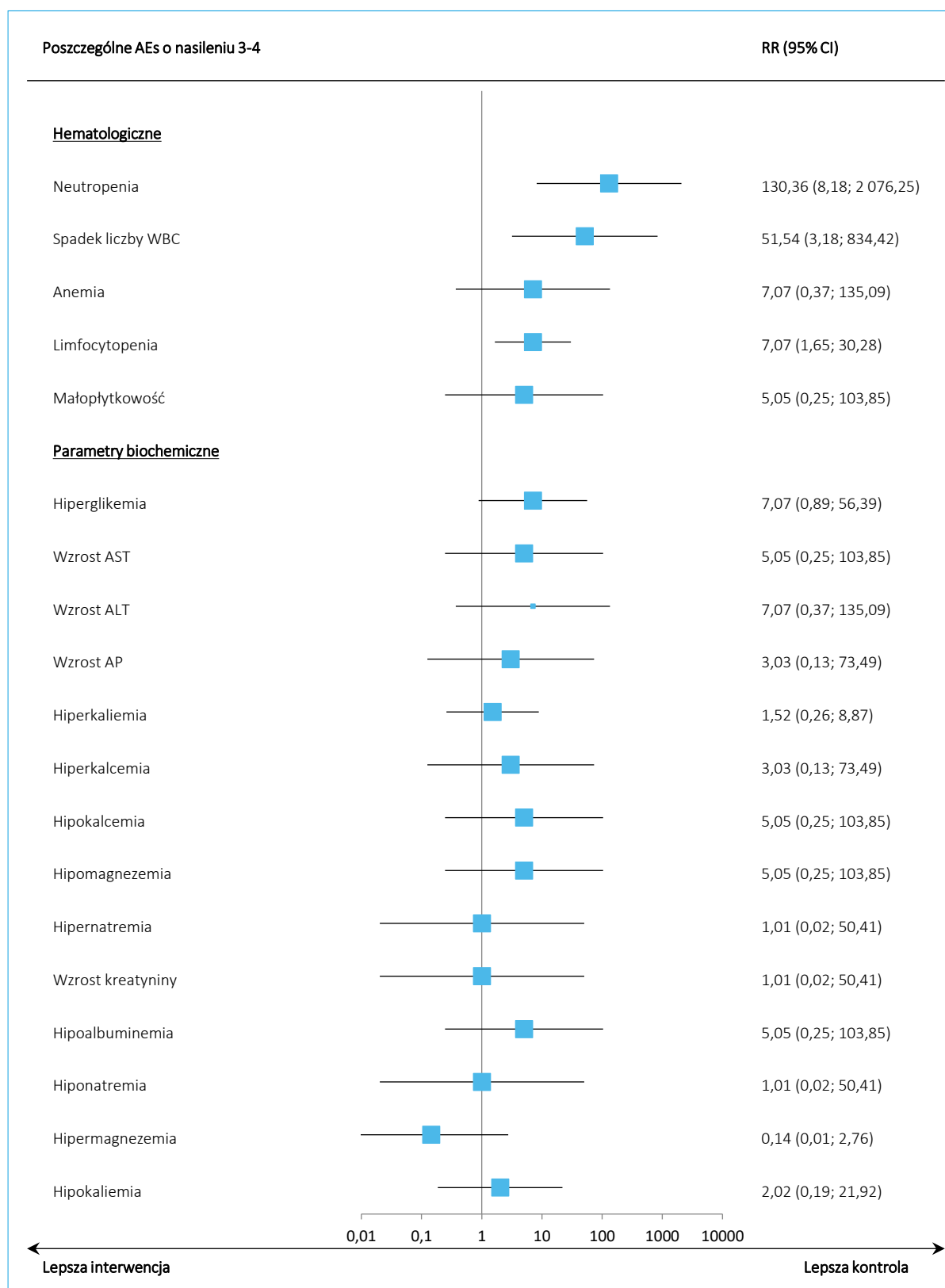
AEs 3-4 stopnia*	PALBO+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	64/94 (68,1%)	0/95 (0,0%)	130,36 (8,18; 2076,25) p = 0,0006	0,68 (0,59; 0,78) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Spadek liczby WBC	25/94 (26,6%)	0/95 (0,0%)	51,54 (3,18; 834,42) p = 0,0055	0,27 (0,18; 0,36) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
Anemia	3/94 (3,2%)	0/95 (0,0%)	7,07 (0,37; 135,09) p = 0,1936	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1227
Limfocytopenia	14/94 (14,9%)	2/95 (2,1%)	7,07 (1,65; 30,28) p = 0,0084	0,13 (0,05; 0,21) NNH = 8 (5; 20) p = 0,0012
Małopłytkowość	2/94 (2,1%)	0/95 (0,0%)	5,05 (0,25; 103,85) p = 0,2936	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2370
Zaburzenia wyników parametrów biochemicznych o nasileniu 3-4 stopnia				
Hiperglikemia	7/94 (7,5%)	1/95 (1,1%)	7,07 (0,89; 56,39) p = 0,0647	0,06 (0,01; 0,12) NNH = 16 (9; 143) p = 0,0276
Wzrost aktywności AST	2/94 (2,1%)	0/95 (0,0%)	5,05 (0,25; 103,85) p = 0,2936	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2370
Wzrost aktywności ALT	3/94 (3,2%)	0/95 (0,0%)	7,07 (0,37; 135,09) p = 0,1936	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1227
Wzrost AP	1/94 (1,1%)	0/95 (0,0%)	3,03 (0,13; 73,49) p = 0,4953	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4708
Hiperkaliemia	3/94 (3,2%)	2/95 (2,1%)	1,52 (0,26; 8,87) p = 0,6443	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,6419
Hiperkalcemia	1/94 (1,1%)	0/95 (0,0%)	3,03 (0,13; 73,49) p = 0,4953	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4708
Hipokalcemia	2/94 (2,1%)	0/95 (0,0%)	5,05 (0,25; 103,85) p = 0,2936	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2370
Hipomagnezemia	2/94 (2,1%)	0/95 (0,0%)	5,05 (0,25; 103,85) p = 0,2936	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2370
Hipernatremia	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Wzrost kreatyniny	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Hipoalbuminemia	2/94 (2,1%)	0/95 (0,0%)	5,05 (0,25; 103,85) p = 0,2936	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2370
Hiponatremia	0/94 (0,0%)	0/95 (0,0%)	–	–
Hipermagnezemia	0/94 (0,0%)	3/95 (3,2%)	0,14 (0,01; 2,76) p = 0,1984	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1238
Hipokaliemia	2/94 (2,1%)	1/95 (1,1%)	2,02 (0,19; 21,92) p = 0,5628	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,5547

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 49. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia – AEs ogółem i AEs nie-hematologiczne; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *FLIPPER* (Albanell 2022).



Wykres 50. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia – AEs hematologiczne i zaburzenia wyników parametrów biochemicznych; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie FLIPPER (Albanell 2022).



13.2 Badania z randomizacją (PALOMA-3)

13.2.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównujące terapię palbocyklibem i fulwestrantem z samym fulwestrantem (i placebo), PALBO+FULV vs PBO+FULV, u chorych na zaawansowanego HER2-ujemnego (HER2-) raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+), które wcześniej otrzymywały terapię hormonalną – próbę PALOMA-3 (NCT01942135). Było to badanie 3 fazy z randomizacją, które przeprowadzono w 144 ośrodkach na terenie 17 krajów. Badanie miało na celu wykazanie wyższości terapii fulwestrantem skojarzonym z palbocyklibem, nad terapią samym fulwestrantem. Sponsorem badania była firma Pfizer.

Dane odnośnie metodyki ocenianej próby klinicznej zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 126. Charakterystyka metodyki badania PALOMA-3; PALBO+FULV vs PBO+FULV.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
PALOMA-3, NCT01942135	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	Najdłuższy FU: mediana 73,3 mies. [^]	tak	347 vs 174	ITT	144 (17 krajów)	Pfizer

[^] w badaniu nie założono z góry okresu obserwacji; w momencie analizy wstępnej (*interim*) mediana okresu obserwacji (FU) wynosiła 5,6 miesięcy, natomiast w momencie analizy końcowej PFS 8,9 miesięcy, odcięcie danych odpowiednio grudzień 2014 oraz marzec 2015, pierwsza analiza przeżycia całkowitego wykonana w okresie obserwacji o medianie 44,8 mies. (odcięcie w kwietniu 2018), a jej aktualizacja w okresie o medianie 73,3 mies. (odcięcie sierpień 2020).

W tabeli poniżej podano informacje o dostępnych źródłach danych dla badania PALOMA-3.

Tabela 127. Źródła danych prezentujące wyniki badania PALOMA-3.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
PALOMA-3	Publikacja Turner 2015	DCO 05.12.2014, mediana FU 5,6 mies.	główna publikacja; analiza <i>interim</i> , wyniki skuteczności i bezpieczeństwa
	Publikacja Cristofanilli 2016	DCO 16.03.2015, mediana FU 8,9 mies. (IQR: 8,7-9,2)	wydłużony okres obserwacji, uaktualnione wyniki skuteczności, bezpieczeństwa
	Publikacja Harbeck 2016		PROs
	Publikacja Verma 2016		szczegółowa analiza bezpieczeństwa
	Publikacja Turner 2018	DCO 13.04.2018, mediana FU 44,8 mies.	analiza OS, uaktualnione bezpieczeństwo
	Publikacja Cristofanilli 2022	DCO 17.08.2020, mediana FU 73,3 mies. (95% CI: 73,0; 74,0)	uaktualniona analiza OS

DCO – data odcięcia danych; FU – okres obserwacji.

Ocenę skuteczności klinicznej w badaniu *PALOMA-3* przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, w populacji ITT (ang. *intention to treat*), która obejmowała wszystkie pacjentki poddane randomizacji. Bezpieczeństwo oceniano w populacji leczonych pacjentek, czyli chorych poddanych randomizacji, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę leku w ramach zaplanowanej terapii. Natomiast analizę jakości życia (QoL) wykonywano w populacji ITT z wykonanym pomiarem PROs wyjściowym oraz ≥ 1 pomiarem po rozpoczęciu leczenia, przed zakończeniem leczenia w badaniu. Randomizację wykonano w stosunku 2:1, wprowadzając stratyfikację ze względu na brak lub obecność przerzutów trzewnych, status menopauzalny (pomenopauzalne vs około lub przedmenopauzalne), oraz ze względu na wrażliwość względem wcześniejszej terapii hormonalnej, którą definiowano przez wystąpienia nawrotu choroby najwcześniej po 2 latach od terapii adjuwantowej, lub gdy chora uzyskiwała korzyść kliniczną (odpowiedź obiektywna lub stabilna choroba utrzymująca się przynajmniej 24 tygodnie) w trakcie wcześniejszej terapii hormonalnej choroby zaawansowanej.

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) w ocenie badaczy, definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Dodatkowo, przeprowadzono audyt mający na celu potwierdzenie wyników uzyskanych przez badaczy – wykonało go centralnie niezależne laboratorium zaślepione względem stosowanych interwencji, na podstawie losowej próbki pacjentek (około 40%). Dodatkowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: przeżycie całkowite, przeżycie 1, 2, 3, 5, 6-letnie, odpowiedź na leczenie, korzyść kliniczna, jakość życia (kwestionariusze EQ-5D, EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-BR23) oraz bezpieczeństwo. Dokładne definicje poszczególnych punktów końcowych podano przy opisie wyników w dalszej części raportu. Badanie zaprojektowano w celu weryfikacji hipotezy zerowej odnośnie braku różnic w PFS między analizowanymi grupami – oszacowano, że potrzeba 238 zdarzeń progresji lub zgonu w obu analizowanych grupach, by z mocą 90% wykryć klinicznie istotną poprawę mediany PFS w grupie interwencji z 6,0 miesięcy zakładanych w grupie kontrolnej, do 9,38 miesięcy, co odpowiada HR = 0,64 przy założeniu jednostronnego poziomu istotności $\alpha = 0,025$. Zaplanowano jedną analizę wstępną (ang. *interim*) z odcięciem danych 5 grudnia 2014 roku, z możliwością wcześniejszego zakończenia badania w przypadku przekroczenia założonego progu efektywności określonego metodą Haybittle-Peto, który ustalono na $\alpha = 0,00135$. Ponieważ próg ten został przekroczony w momencie analizy wstępnej, decyzją komitetu monitorującego badanie zostało zakończone wcześniej (kwiecień 2015). W publikacji *Cristofanilli 2016* przedstawiono wyniki ostatecznej analizy PFS, przeprowadzonej z odcięciem danych 16 marca 2015 roku, po wystąpieniu 259 zdarzeń progresji lub zgonu, która miała potwierdzić wynik analizy wstępnej. Ponieważ rekrutacja pacjentek do badania *PALOMA-3* zakończyła się przed decyzją komitetu monitorującego o zakończeniu badania, publikacja zawiera

aktualne dane dla wszystkich pacjentek włączonych do próby, do ostatniego punktu odcięcia danych. Z uwagi na charakter badania, które miało na celu głównie ocenę punktów typu czas do zdarzenia, nie określono z góry okresu obserwacji – pacjentki pozostawały w obserwacji do momentu uzyskania odpowiedniej liczby zdarzeń, pozwalającej przeprowadzić analizę przeżycia wolnego od progresji choroby lub całkowitego. Ogółem, w przypadku analizy wstępnej mediana okresu obserwacji wyniosła 5,6 miesięcy, natomiast dla analizy końcowej PFS wyniosła 8,9 miesięcy. Pierwsza analiza przeżycia całkowitego została wykonana była dla okresu obserwacji o medianie 44,8 miesiące, dla którego uzyskano dojrzałość danych 60% umożliwiającą przeprowadzenie analizy, a uaktualnioną analizę OS wykonano dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 73,3 miesiące.

Badanie uzyskało maksymalne 5 punktów w skali Jadad – ze względu na prawidłowo przeprowadzoną randomizację, wprowadzenie podwójnego zaślepienia oraz szczegółowego opisu przepływu chorych.

Tabela 128. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu PALOMA-3.

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
PALOMA-3 (protokół)	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja w stosunku 2:1 za pomocą interaktywnego systemu (IRT, z ang. <i>Interactive Randomization Technology</i>); Czynniki stratyfikacji: ▪ wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną [którą definiowano przez wystąpienia nawrotu choroby najwcześniej po 2 latach od terapii adjuwantowej, lub gdy chora uzyskiwała korzyść kliniczną (odpowiedź obiektywna lub stabilna choroba utrzymująca się przynajmniej 24 tygodnie) w trakcie wcześniejszej terapii hormonalnej choroby zaawansowanej] ▪ status menopauzalny w momencie włączenia (po-menopauzalne vs około lub przedmenopauzalne) ▪ obecność przerzutów trzewnych (tak vs nie)	Zaślepienie: podwójne; badacz, całego personelu, pacjenta, sponsora, laboratoriów oraz monitora. Palbocyklib i dopasowane do niego placebo miały identyczny wygląd, aby zachować zaślepienie.	Tak

W badaniu PALOMA-3 skryningowi poddano łącznie 711 pacjentek, spośród których 521 (73,3%) poddano randomizacji do dwóch grup leczenia, PALBO+FULV: 347 vs PBO+FULV: 174 i chore te stanowiły populację ITT badania. Przyczyną wykluczenia na etapie skryningu było niespełnienie kryteriów włączenia (185 [26,0%]) pacjentek) oraz wycofanie zgody na udział w badaniu (5 [0,7%] pacjentek). Łącznie 4 pacjentki (po 2 [0,6% vs 1,1%] w każdej z grup) poddane randomizacji nie otrzymały zaplanowanego leczenia i zostały wykluczone z oceny bezpieczeństwa – ostatecznie więc populacja, w której oceniono bezpieczeństwo liczyła 345 (99,4%) kobiet w grupie interwencji oraz 172 (98,9%) kobiet w grupie kontrolnej.

W momencie przeprowadzenia analizy wstępnej, leczenie zakończyło 107 (31,0%) pacjentek w grupie interwencji oraz 97 (55,7%) kobiet w grupie kontrolnej. W obu grupach najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia była progresja choroby (24,5% vs 50,0%), a w dalszej kolejności zdarzenia niepożądane (2,6% vs 1,7%) oraz wycofanie zgody na udział w badaniu (1,2% vs 1,1%). Nie utracono z obserwacji żadnej pacjentki. W trakcie przeprowadzania analizy w momencie ostatniego dostępnego odcięcia danych 17.08.2020 roku, leczenie zakończyły 330 (95,1%) kobiety z grupy interwencji oraz 169 (97,1%) kobiet z grupy kontrolnej. Podobnie jak w analizie wstępnej, najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia była progresja choroby, która dotyczyła 79,8% chorych z grupy interwencji oraz 84,5% chorych z grupy kontrolnej. Zdarzenia niepożądane były przyczyną zakończenia leczenia u 6,1% chorych z grupy interwencji oraz 4,0% chorych z grupy kontrolnej. Odpowiednio 15 (4,3%) i 3 (1,7%) pacjentek kontynuowało leczenie w momencie odcięcia danych. Tabela poniżej prezentuje szczegółowy opis przepływu pacjentów w badaniu *PALOMA-3*.

Tabela 129. Przepływ pacjentów w badaniu *PALOMA-3*.

Etap badania	<i>PALOMA-3</i>	
	PALBO+FULV	PBO+FULV
Źródło	<i>Turner 2015, Cristofanilli 2022, Harbeck 2016</i>	
Ramy czasowe badania	07.10.2013 – 26.08.2014	
Skryning	711	
▪ Wykluczenie, ogółem ▪ Niespełnienie kryteriów włączenia ▪ Wycofanie zgody na udział w badaniu	– 190 (26,7%) – 185 (26,0%) – 5 (0,7%)	
Randomizacja	521	
	347 (100%)	174 (100%)
Otrzymanie leczenia	345 (99,4%)	172 (98,9%)
▪ Brak otrzymania leczenia	2 (0,6%)	2 (1,1%)
Analiza wstępna w momencie DCO: 05.12.2014, mediana FU 5,6 mies. (<i>Turner 2015</i>)		
Zakończenie leczenia	107 (30,8%)	97 (55,7%)
– PD	85 (24,5%)	87 (50,0%)
– AEs	9 (2,6%)	3 (1,7%)
– Wycofanie zgody	4 (1,2%)	2 (1,1%)
– Zgon	0 (0,0%)	1 (0,6%)
– Złamanie protokołu	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Kontynuacja leczenia w momencie DCO: 05.12.2014	238 (68,6%)	75 (43,1%)
Analiza uaktualniona momencie DCO: 17.08.2020, mediana FU 73,3 mies. (<i>Cristofanilli 2022</i>)		
Zakończenie leczenia	330 (95,1%)	169 (97,1%)

Etap badania	PALOMA-3	
	PALBO+FULV	PBO+FULV
– PD	277 (79,8%)	147 (84,5%)
– AEs	21 (6,1%)	7 (4,0%)
– Wycofanie zgody	4 (1,2%)	3 (1,7%)
– Zgon	2 (0,6%)	1 (0,6%)
– Złamanie protokołu	1 (0,3%)	0 (0,0%)
– Inne	25 (7,2%)	11 (6,3%)
Kontynuacja leczenia w momencie DCO: 17.08.2020	15 (4,3%)	3 (1,7%)
Analiza skuteczności	347 (100%)	174 (100%)
Analiza bezpieczeństwa	345 (99,4%)	172 (98,9%)
Analiza jakości życia	335 (96,5%)	166 (95,4%)

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *PALOMA-3* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – RoB2. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 130. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *PALOMA-3* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie całkowite (OS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Odpowiedź obiektywna (ORR)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Proces randomizacji w badaniu *PALOMA-3* przeprowadzony był prawidłowo. Zastosowano centralną randomizację w stosunku 2:1 do grup PALBO+FULV i PBO+FULV za pomocą interaktywnego systemu i wprowadzono stratyfikację wg zajęcia narządów trzewnych, wrażliwości na hormonoterapię oraz statusu menopauzalnego w momencie włączenia. Chorych włączono losowo do grup, a charakterystyka populacji była dobrze zbalansowana między grupami. W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie utrzymywane przez placebo dopasowane do palbocyklibu, co dodatkowo zmniejszało ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. W celu weryfikacji wiarygodności oceny głównego punktu końcowego

wprowadzono dodatkowy audyt, wykonany przez niezależne, zaślepienie laboratorium, który potwierdził wyniki analizy przeprowadzonej przez badaczy. Ryzyko wystąpienia błędu wynikającego z niekompletności wyników również było niskie – poza progresją choroby, będącą najczęstszą (i oczekiwaną) przyczyną zakończenia udziału w badaniu, pozostałe przyczyny dotyczyły niewielkiego odsetka pacjentek i występowały podobnie często w grupie interwencji oraz kontroli, ponadto nie utracono z obserwacji żadnej pacjentki biorącej udział w badaniu.

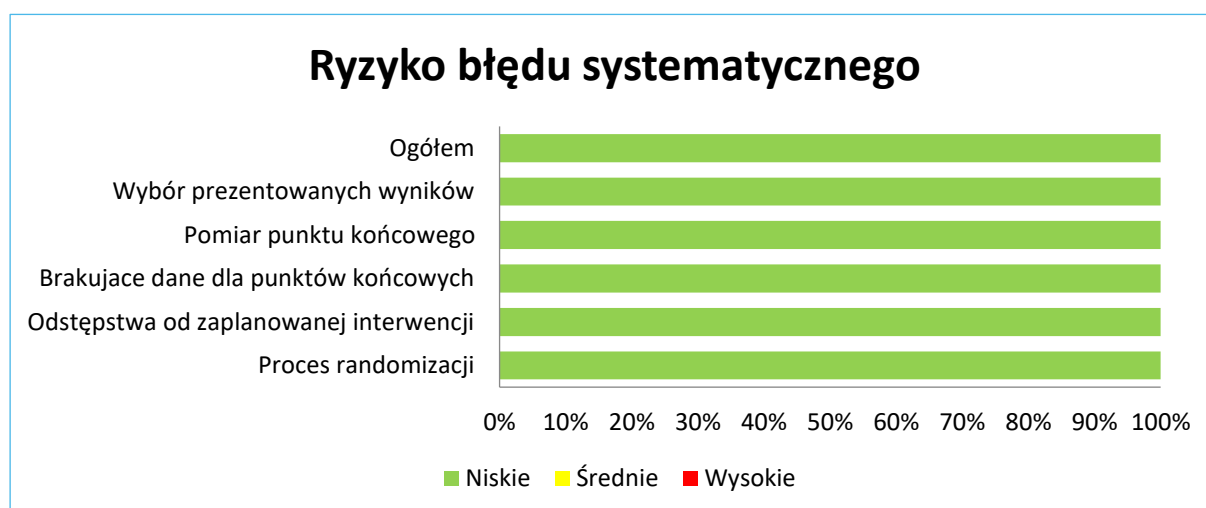
Nie stwierdzono również odstępstw od zaplanowanej interwencji i nieprawidłowości wynikających z możliwości braku danych dla analizowanych punktów końcowych – ogółem, nie stwierdzono omyłkowych podań planowanych interwencji, skuteczność kliniczną analizowano w populacji ITT (wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, według przydzielonej grupy), a populacja bezpieczeństwa odpowiadała populacji ITT, ponieważ wszyscy chorzy otrzymali przydzieloną terapię.

Podobnie, nie stwierdzono również zwiększonego ryzyka wystąpienia błędów systematycznych w wyniku sposobu pomiaru punktu końcowego czy wyboru prezentowanych wyników. W badaniu przez cały okres jego trwania utrzymywano podwójne zaślepienie.

Ogółem, ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w badaniu *PALOMA-3* uznano za niskie.

Wyniki oceny RoB2 podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 51. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *PALOMA-3*.



13.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

13.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Informacje odnośnie kryteriów włączenia oraz kryteriów wykluczenia pacjentek w badaniu *PALOMA-3* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 131. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *PALOMA-3*.

Kryteria	<i>PALOMA-3</i>
Kryteria włączenia	▪ zaawansowany rak piersi (przerzutowy lub miejscowo zaawansowany) potwierdzony histologicznie lub cytologicznie, nie podlegający resekcji lub terapii radiologicznej z intencją wyleczenia
	▪ status HER2-ujemny oceniony lokalnie w ostatnim dostępnym materiale guza (wynik testu immunohistochemicznego 0/1+, lub ujemny wynik testu hybrydyzacji <i>in situ</i> [FISH/CISH/SISH] zdefiniowany jako stosunek HER2/CEP17 < 2, lub, w przypadku bezpośredniej oceny genu, < 4 kopie HER2)
	▪ ekspresja receptorów hormonalnych (ER, PgR lub obydwu) oceniona lokalnie w ostatnim dostępnym materiale (z wyjątkiem choroby ograniczonej tylko do kości) guza (≥1% pozytywnie wybarwionych komórek)
	▪ kobiety po menopauzie[^]: progresja w trakcie wcześniejszej terapii inhibitorami aromatazy: – w trakcie lub w okresie 1 miesiąca po zakończeniu terapii w chorobie przerzutowej – w trakcie lub w okresie 12 miesięcy od zakończenia lub przerwania terapii adjuwantowej
	▪ kobiety w okresie około lub przedmenopauzalnym: progresja w trakcie wcześniejszej terapii hormonalnej: – w trakcie lub w okresie 1 miesiąca po zakończeniu terapii hormonalnej w chorobie przerzutowej – w trakcie lub w okresie 12 miesięcy od zakończenia lub przerwania terapii adjuwantowej tamoksyfenem
	▪ dozwolono 1 wcześniejszą linię chemioterapii stosowanej w chorobie zaawansowanej
	▪ nie wymagano, by kwalifikująca terapia hormonalna była ostatnim stosowanym schematem leczenia przed randomizacją, jednak wymagano by progresja nastąpiła w trakcie ostatniego leczenia stosowanego przed randomizacją
	▪ uwzględniono kobiety w okresie pomenopauzalnym[^] oraz około lub przedmenopauzalnym
	▪ w przypadku kobiet w okresie około lub przedmenopauzalnym, wymagano terapii gosereliną (lub alternatywnym agonistą LHRH) na przynajmniej 4 tygodnie przed randomizacją (w przypadku alternatywnego agonisty, po randomizacji pacjentki musiały przejść na goserelinę)
	▪ wiek 18 lat lub więcej
Kryteria wykluczenia	▪ mierzalna choroba według kryteriów RECIST, lub obecność zmian jedynie w kościach (litycznych lub mieszanym lityczno-blastycznym), mogących być prawidłowo ocenionych przy użyciu obrazowania CT lub MRI
	▪ odpowiednia czynność narządów wewnętrznych i szpiku kostnego: – ANC ≥1500/mm³ (1,5×10⁹/l) – płytki krwi ≥100000/mm³ (100×10⁹/l) – hemoglobina ≥9 g/dl (90 g/l) – kreatynina w osoczu ≤1,5 × GGN, lub klirens kreatyniny ≥60 ml/min – całkowita bilirubina ≤1,5 × GGN (<3 × GGN w przypadku choroby Gilberta) – AST i/lub ALT ≤3×GGN (≤5 × GGN w przypadku przerzutów do wątroby) – fosfataza alkaliczna ≤2,5 × GGN (≤5 × GGN w przypadku przerzutów do kości lub wątroby)
	▪ stan sprawności ECOG 0 lub 1
	▪ niekontrolowane przerzuty do mózgu
Kryteria wykluczenia	▪ objawowe przerzuty trzewne z ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu powikłań
	▪ wcześniejsza terapia schematami zawierającymi fulwestrant lub ewerolimus, inhibitory CDK lub inhibitory ścieżki PI3K/mTOR

[^] kobieta była uznawana w okresie pomenopauzalnym jeśli miała 60 lat lub więcej, lub gdy przeszła obustronną ooforektomię, lub gdy miała < 60 lat, ale nie miała miesiączki przez przynajmniej 12 kolejnych miesięcy, przy braku innych przyczyn patologicznych lub fizjologicznych, oraz przy stężeniach estradiolu oraz FSH w zakresach pomenopauzalnych; wszystkie inne chore opisywano jako około lub przedmenopauzalne.

Ogółem, do badania włączono dorosłe kobiety z zaawansowanym rakiem piersi, u których stwierdzono dodatni status receptorów hormonalnych oraz nie wykryto amplifikacji receptora HER2 (status HER2-). Włączono kobiety zarówno po menopauzie, jak i w okresie około lub przedmenopauzalnym (w tym drugim przypadku wymagano w trakcie badania stosowania gosereliny – szczegóły w rozdziale opisującym interwencję stosowaną w badaniu), u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu hormonalnym (inhibitorami aromatazy u kobiet po menopauzie lub tamoksyfenem u pozostałych) w trakcie lub w okresie 12 miesięcy po terapii adjuwantowej lub w trakcie lub w okresie 1 miesiąca terapii hormonalnej choroby zaawansowanej

W badaniu dopuszczono możliwość otrzymania jednej linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej. Ponadto wymagano, by choroba była mierzalna według kryteriów RECIST, a włączone pacjentki charakteryzowały się odpowiednią czynnością narządów wewnętrznych oraz dobrym stanem sprawności według kryteriów ECOG/WHO (stan sprawności 0 lub 1).

Pacjentki z niekontrolowanymi przerzutami do centralnego układu nerwowego oraz z objawowymi przerzutami trzewnymi, które powodowały ryzyko wystąpienia zagrażających życiu powikłań również wykluczano z badania.

13.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Informacje odnośnie charakterystyk wyjściowych pacjentek uwzględnionych w badaniu *PALOMA-3* zebrano w tabeli poniżej. Autorzy zaznaczyli, że nie odnotowano istotnych różnic w charakterystykach klinicznych, demograficznych oraz patologicznych pacjentek uwzględnionych w grupie interwencji (palbocyklib i fulwestrant) oraz w grupie kontrolnej (fulwestrant).

Tabela 132. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *PALOMA-3*.

Parametr		PALOMA-3	
		PALBO+FULV, N=347	PBO+FULV, N=174
N		347	174
Wiek	Mediana (zakres)	57 (30-88)	56 (29-80)
	<65 lat	261 (75,2%)	131 (75,3%)
	≥65 lat	86 (24,8%)	43 (24,7%)
Rasa, n (%)	Biała	252 (72,6%)	133 (76,4%)

Parametr	PALOMA-3	
	PALBO+FULV, N=347	PBO+FULV, N=174
Status receptorów hormonalnych, n (%)	Azjatycka	74 (21,3%)
	Czarna lub inna	20 (5,8%)
	ER+ i PgR+	238 (68,6%)
	ER+ i PgR-	91 (26,2%)
	Łącznie ER+	329 (94,8%)
Stan sprawności ECOG/WHO, n (%)	0	207 (59,7%)
	1	140 (40,3%)
Okres bez wznowy (DFI) [#] [miesiące]	Mediana	48
	≤24 miesięcy	42/235 (17,9%)
	>24 miesięcy	186/235 (79,1%)
Status menopauzalny w momencie włączenia do badania, n (%)	przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym	72 (20,7%)
	po menopauzie	275 (79,3%)
Udokumentowana wrażliwość na wcześniejszą hormonoterapię [^] , n (%)	Tak	274 (79,0%)
	Nie	73 (21,0%)
Przerzuty trzewne, n (%)	Tak	206 (59,4%)
Choroba mierzalna, n (%)	Tak	268 (77,2%)
Stadium choroby w momencie włączenia do badania, n (%)	Nawrót lokalny lub regionalny	49 (14,1%)
	Choroba przerzutowa	296 (85,3%)
Liczba ognisk nowotworu	1	111 (32,0%)
	2	99 (28,5%)
	≥3	135 (38,9%)
Wcześniejsze leczenie hormonalne, n (%)	Inhibitory aromatazy (AI)	137 (39%)
	Tamoksyfen (TMX)	51 (15%)
	AI i TMX	159 (46%)
Ostatnia terapia przed randomizacją, n (%)	AI z lub bez agonisty GnRH	238 (68,6%)
	TMX z lub bez agonisty GnRH	63 (18,2%)
Wcześniejsza chemioterapia, n (%)	Tylko leczenie neo-/adjuwantowe	144 (41,5%)
	Leczenie choroby przerzutowej, z lub bez wcześniejszej terapii neo-/adjuwantowej	107 (30,8%)
Wcześniejsze linie terapii w chorobie przerzutowej, n (%)	0	84 (24,2%)
	1	132 (38,0%)
	2	90 (25,9%)

Parametr	PALOMA-3	
	PALBO+FULV, N=347	PBO+FULV, N=174
≥3	41 (11,8%)	16 (9,2%)

okres bez wznowy choroby definiowano jako czas od diagnozy raka piersi do pierwszego nawrotu choroby po leczeniu adjuwantowym;
 ^ definiowane przez wystąpienie nawrotu choroby najwcześniej po 2 latach od terapii adjuwantowej, lub uzyskanie przez chorą korzyści klinicznej (odpowiedź obiektywna lub stabilna choroba utrzymująca się przynajmniej 24 tygodnie) w trakcie wcześniejszej terapii hormonalnej choroby zaawansowanej.

W badaniu *PALOMA-3* mediana wieku wyniosła około 57 lat, a 75% chorych było w wieku 65 lat lub więcej. Większość kobiet uwzględnionych w badaniu była rasy białej (ponad 70%), a w dalszej kolejności azjatyckiej (około 20%) – przynależność do danej rasy była określana przez samą pacjentkę. Około 60% kobiet miało stan sprawności ECOG/WHO oceniano na 0 (pełna sprawność). Znaczna część włączonych kobiet (około 80%) była w okresie pomenopauzalnym w momencie włączenia do badania, natomiast resztę stanowiły kobiety w okresie około lub przedmenopauzalnym.

W badaniu wymagano, by włączone kobiety miały dodatni status receptora hormonalnego (dla estrogeny, ER, lub progesteronu, PgR) – większość uwzględnionych kobiet (prawie 70%) miała dodatni status obu tych receptorów, natomiast u pozostałych status dodatni stwierdzano jedynie w przypadku receptora ER. Ogółem, ekspresję receptora ER stwierdzono u 94,8% pacjentek z grupy palbocyklibu, oraz u 91,4% z grupy kontrolnej. Udokumentowaną wrażliwość na wcześniejszą hormonoterapię wykazywało około 80% z nich. Inhibitory aromatazy (wraz z agonistą GnRH lub bez tego leku) były stosowane w ramach terapii hormonalnej u około 85% pacjentek, natomiast tamoksyfen (wraz z agonistą GnRH lub bez tego leku) otrzymywało 60% chorych – blisko połowa otrzymywała zarówno tamoksyfen jak również inhibitor aromatazy (46-47%, *Cristofanilli 2016*). Natomiast najczęstszą ostatnią terapią przed randomizacją była terapia inhibitorami aromatazy (około 68%).

Ponad 80% pacjentek biorących udział w badaniu miało chorobę przerzutową, a odsetki chorych z 1, 2 lub ≥3 ogniskami nowotworu był zbliżony i mieścił się w zakresie 28-38%. Przerzuty trzewne (definiowane jako przerzuty do płuc, wątroby, mózgu, opłucnej oraz otrzewnej) obecne były u około 60% pacjentek. Około 30-36% pacjentek otrzymało wcześniejszą chemioterapię w ramach choroby przerzutowej.

13.2.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *PALOMA-3* pacjentki poddano randomizacji do dwóch grup leczenia (w stosunku 2:1): palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem, lub fulwestrantu podawanego wraz z placebo. Szczegóły odnośnie schematów dawkowania w obu grupach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 133. Opis interwencji stosowanych w badaniu PALOMA-3.

PALOMA-3		
	PALBO+FULV	PBO+FULV
Dawkowanie leków	Palbocyklib (PALBO): 125 mg/dzień doustnie przez trzy tygodnie, następnie tydzień przerwy (1 cykl leczenia)	Placebo (PBO): dawkowanie dopasowane do palbocyklibu stosowanego w ramieniu interwencji
	Fulwestrant (FULV): 500 mg domięśniowo co 14 dni w przypadku pierwszych 3 iniekcji, a następnie co 28 dni	
Dodatkowe leczenie	Goserelina u pacjentek przed lub w trakcie menopauzy, terapię tym lekiem rozpoczynano na przynajmniej 4 tygodnie przed randomizacją i kontynuowano podawanie co 28 dni (nie przedstawiono szczegółów odnośnie dawkowania)	
Dostosowywanie dawki	Palbocyklib (PALBO): dozwolono zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, kolejno do 100 mg, 75 mg oraz do 75 mg w schemacie 2 tygodnie podawania/2 tygodnie przerwy	Placebo (PBO): dozwolono modyfikację dawki według schematu dla palbocyklibu w grupie interwencji
	Fulwestrant (FULV): modyfikacja dawki nie była dozwolona	

W grupie interwencji pacjentki otrzymywały palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w 28-dniowych cyklach leczenia. Palbocyklib stosowano w dawce 125 mg/dzień doustnie przez trzy tygodnie, po których następowały tydzień przerwy. Fulwestrant podawano w dawce 500 mg domięśniowo, początkowo co 14 dni (pierwsze 3 iniekcje), a następnie co 28 dni. Grupę kontrolną badania stanowił schemat z fulwestrantem podawanym tak samo jak w grupie interwencji, wraz z placebo dopasowanym do palbocyklibu (w celu utrzymania zaślepienia). U pacjentek przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym stosowano dodatkowo goserelinę – terapię tym lekiem rozpoczynano na przynajmniej 4 tygodnie przed randomizacją i kontynuowano w trakcie badania co 28 dni.

W badaniu dozwolono modyfikowanie dawki palbocyklibu (lub odpowiadającego mu placebo) w przypadku stwierdzenia zdarzeń niepożądanych – dawkę można było zmniejszyć w kolejnych krokach do 100 mg, 75 mg, oraz do 75 mg podawanych co 2 tygodnie, z 2 tygodniową przerwą. Modyfikacja dawki fulwestrantu nie była dozwolona. Rozpoczęcie nowego cyklu leczenia palbocyklibem było opóźniane do momentu zmniejszenia nasilenia zdarzeń niepożądanych do stopnia ≤ 2 . W przypadku opóźnienia podawania palbocyklibu lub placebo, fulwestrant oraz goserelina były dalej podawane zgodnie z zaplanowanym schematem. Szczegółowe kryteria odnośnie dostosowywania dawki palbocyklibu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 134. Schemat dostosowywania dawki palbocyklibu/placebo w badaniu PALOMA-3.

Zdarzenie niepożądane	Dawkowanie
Neutropenia 3. stopnia bez dodatkowych komplikacji (ANC ≥ 500 do $<1000/\text{mm}^3$)	Dawkowanie bez zmian

Zdarzenie niepożądane	Dawkowanie
	Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^], jeśli poprawa neutropenii nie nastąpiła w ciągu 7 dni*[#]
Neutropenia 3. stopnia (ANC <1000/mm ³) wraz z udokumentowaną gorączką ≥38,5° C	- Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^] - Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^], jeśli poprawa neutropenii nie nastąpiła w ciągu 7 dni*
Neutropenia 4. stopnia (ANC <500/mm ³)	- Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^] - Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^] w przypadku ponownego wystąpienia neutropenii w 4. stopniu ciężkości*
Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia (liczba płytek <50000/mm ³)	- Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^] - Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^] w przypadku ponownego wystąpienia trombocytopenii ≥3 stopnia
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w ≥3 stopniu ciężkości (w tym nudności, wymioty, biegunka oraz nadciśnienie, jeśli utrzymywały się pomimo optymalnego, odpowiedniego leczenia)	- Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^] - Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^] w przypadku ponownego wystąpienia zdarzenia w kolejnym cyklu terapii, lub gdy poprawa nasilenia zdarzenia ≥3. stopnia nie wystąpiła w ciągu 7 dni
[^] obniżenie o 1 stopień – do 100 mg/dzień, obniżenie o dwa stopnie – do 75 mg/dzień; w przypadku dalszej konieczności obniżenia dawki należało rozważyć podawanie 75 mg/dzień przez 2 tygodnie +2 tygodnie przerwy, a w dalszej kolejności wycofanie palbocyklibu/placebo;	
[*] jeśli poprawa ANC do ≥ 1000/mm ³ lub liczby płytek do ≥50000/mm ³ trwała dłużej niż 2 tygodnie (w tym okresy wstrzymania podawania leku w związku ze zdarzeniami niepożądanymi, opóźnienie cykli o >7 dni oraz tygodniowy okres w którym planowo nie podawano palbocyklibu), zalecano obniżenie dawkowania o 2 stopnie;	
[#] jeśli neutropenia 3 stopnia przebiegająca bez powikłań nawracała w 2 kolejnych cyklach, po poprawie (ANC ≥1000/mm ³ oraz brak gorączki) leczenie mogło zostać wprowadzone ponownie na następnej w kolejności niższej dawce, według decyzji lekarza;	
ANC – całkowita liczba neutrofilów (ang. <i>absolute neutrophil count</i>).	

Leczenie kontynuowano do momentu wykazania progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu. Nie dozwolono na zmianę terapii między grupami (*cross-over*) w przypadku progresji choroby.

W momencie odcięcia danych dla analizy wstępnej (5 grudzień 2014 r., *Turner 2015*) mediana okresu obserwacji wynosiła 5,6 miesięcy, leczenie wciąż otrzymywało 238 (68,6%) osób przypisanych do grupy palbocyklibu z fulwestrantem, oraz 75 (43,1%) chorych otrzymujących fulwestrant z placebo. Względna intensywność dawki wyniosła 91,7% dla palbocyklibu oraz 99,7% dla fulwestrantu 500 mg w grupie interwencji, oraz 100% dla placebo i fulwestrantu 500 mg w grupie kontrolnej. Dawkę palbocyklibu zredukowano u 109/345 (31,6%) pacjentek, natomiast dawkę placebo – u 3/172 (1,7%) kobiet.

Przy odcięciu danych dla końcowej analizy PFS (16 marca 2015) mediana okresu obserwacji wyniosła 8,9 miesięcy (IQR: 8,7-9,2), a leczenie wciąż otrzymywało 191 (55%) pacjentek w grupie interwencji, oraz 51 (29%) w grupie kontrolnej. W grupie palbocyklibu z fulwestrantem czasowe zmiany w dawkowaniu, opóźnienie cyklu leczenia oraz redukcja dawki leku wystąpiły u odpowiednio 187 (54%), 123 (36%) oraz 117 (34%) pacjentek, natomiast w grupie kontrolnej u odpowiednio 10 (6%), 3 (2%) oraz 3 (2%) chorych. Mediana czasu zmian w dawkowaniu lub opóźnienia kolejnej dawki wyniosła odpowiednio 6 oraz 2,5 dnia (*Verma 2016*).

W momencie pierwszej analizy przeżycia całkowitego (odcięcie danych 13.04.2018, mediana okresu obserwacji 44,8 mies.), mediana liczby otrzymanych cykli terapii wynosiła 12 (IQR: 4-21) w grupie PALBO+FULV i 5 (IQR: 2-12) w grupie PBO+FULV. Oszacowanie wskaźnika kontynuacji terapii po 24 miesiącach wynosiło 23% (95% CI: 19; 28) w grupie PALBO+FULV i 10% (95% CI: 6; 15) w grupie PBO+FULV, a po 36 miesiącach odpowiednio 14% (95% CI: 11; 18) i 5% (95% CI: 3; 9). W momencie analizy 35 pacjentek (10%) kontynuowało terapię w grupie PALBO+FULV (mediana czasu trwania leczenia 45,4 miesięcy; zakres od 44,2 do 51,4), w porównaniu z 6 pacjentkami (3%) w grupie PBO+FULV (mediana czasu trwania 44,7 miesiąca; zakres: 44,2-45,6).

Tabela 135. Czas od randomizacji do zakończenia leczenia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie PALOMA-3 (Turner 2018).

Moment odcięcia danych	PALBO+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
	N	n (%)	mediana (80% CI)	N	n (%)	mediana (80% CI)	
Turner 2018, odcięcie danych 13 kwietnia 2018 r.	347	bd.	11,0 (9,3; 12,2)	174	bd.	4,6 (3,4; 5,6)	0,58 (0,48; 0,70)

W momencie pierwszej analizy przeżycia całkowitego (odcięcie danych 13.04.2018, mediana okresu obserwacji 44,8 mies.), w populacji ITT 389 pacjentów (75%) otrzymało kolejną terapię po zakończeniu leczenia w badaniu. Mediana liczby linii leczenia otrzymanych po progresji choroby wyniosła 2 (zakres: 1-10) w grupie PALBO+FULV i 3 (zakres: 1-10) w grupie PBO+FULV. Rodzaj późniejszego leczenia był podobny w obu grupach, z wyjątkiem późniejszego leczenia inhibitorem CDK4/6 (wyniki zawiera tabela poniżej). Około 40% pacjentów w każdej grupie otrzymało terapię hormonalną jako natychmiastową następną linię leczenia. Chociaż protokół nie pozwalał pacjentom po progresji choroby na przejście do otrzymywania palbocyklibu (*crossover*), leczenie inhibitorem CDK4/6 w kolejnej lub kolejnych liniach leczenia po interwencji w badaniu wystąpiło u 4% pacjentów w grupie PALBO+FULV i 16% pacjentów w grupie PBO+FULV. Autorzy badania przeprowadzili analizę wrażliwości, aby zbadać wpływ *crossover* na leczenie inhibitorem CDK4/6 na przeżycie całkowite. Wykonana analiza sugerowała niewielkie zmniejszenie całkowitego przeżycia w grupie PBO+FULV po korekcie efektu *crossover* na leczenie inhibitorem 27 pacjentów: mediana OS 27,4 miesiąca (95% CI: 23,8; 35,4); stratyfikowany HR dla porównania PALBO+FULV z grupą PBO+FULV skorygowaną o *crossover* wyniósł 0,78 (95% CI: 0,61; 1,04); niestratyfikowany HR = 0,77 (95% CI: 0,60; 1,00), w porównaniu z medianą OS wynoszącą 28,0 miesięcy przed korektą.

Autorzy badania przeanalizowali czas od randomizacji do zakończenia bezpośredniej kolejnej linii terapii po progresji choroby, który wyniósł [mediana] 18,8 miesiąca (95% CI: 16,4; 20,5) w grupie PALBO+FULV

i 14,1 miesiąca (95% CI: 12,0; 16,7) w grupie PBO+FULV, HR = 0,68 (95% CI: 0,56; 0,84); $p < 0,001$. Czas od randomizacji do pierwszego zastosowania chemioterapii po progresji choroby wyniósł 17,6 miesiąca (95% CI: 15,2; 19,7) w grupie PALBO+FULV, w porównaniu z 8,8 miesiąca (95% CI: 7,3; 12,7) w grupie PBO+FULV, HR = 0,58 (95% CI: 0,47; 0,73); $p < 0,001$. Czas trwania natychmiastowej kolejnej linii terapii, w zależności od rodzaju leczenia, był podobny w grupie PALBO+FULV i grupie PBO+FULV.

Tabela 136. Kolejne ogólnoustrojowe terapie przeciwnowotworowe – odcięcie danych 17.08.2020; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie PALOMA-3 (Turner 2018).

Leczenie	PALBO+FULV, N=347			PBO+FULV, N=174		
	Linia kolejnej terapii					
	Pierwsza	Druga	≥Trzecia	Pierwsza	Druga	≥Trzecia
Jakiegokolwiek otrzymane leczenie	248 (71%)	182 (52%)	131 (38%)	140 (80%)	113 (65%)	85 (49%)
Chemioterapia	138 (56%)	133 (73%)	121 (92%)	87 (62%)	76 (67%)	76 (89%)
Erybulina	7 (3%)	13 (7%)	42 (32%)	3 (2%)	11 (10%)	29 (34%)
Paklitaksel	31 (12%)	39 (21%)	42 (32%)	31 (22%)	18 (16%)	28 (33%)
Kapecytabina	66 (27%)	43 (24%)	36 (27%)	36 (26%)	20 (18%)	24 (28%)
Doksorubicyna	12 (5%)	7 (4%)	35 (27%)	1 (1%)	10 (9%)	12 (14%)
Winorelbina	6 (2%)	8 (4%)	23 (18%)	7 (5%)	5 (4%)	21 (25%)
Gemcytabina	7 (3%)	6 (3%)	26 (20%)	5 (4%)	9 (8%)	15 (18%)
Cyklofosamid	13 (5%)	9 (5%)	23 (18%)	8 (6%)	4 (4%)	8 (9%)
Karboplatyna	5 (2%)	6 (3%)	19 (15%)	1 (1%)	5 (4%)	7 (8%)
Terapia hormonalna	100 (40%)	40 (22%)	38 (29%)	52 (37%)	29 (26%)	31 (36%)
Eksemestan	57 (23%)	20 (11%)	21 (16%)	25 (18%)	15 (13%)	13 (15%)
Inhibitory kinazy mTOR	40 (16%)	17 (9%)	20 (15%)	21 (15%)	12 (11%)	13 (15%)
Ewerolimus	40 (16%)	17 (9%)	20 (15%)	21 (15%)	12 (11%)	13 (15%)
Inhibitory CDK4/6	6 (2%)	2 (1%)	6 (5%)	9 (6%)	6 (5%)	15 (18%)
Palbocyklib	4 (2%)	2 (1%)	5 (4%)	7 (5%)	6 (5%)	13 (15%)
Rybocyklib	1 (<1%)	0	1 (1%)	2 (1%)	0	1 (1%)
Abemacyklib	1 (<1%)	0	0	0	0	2 (2%)

W momencie uaktualnionej analizy przeżycia (odcięcie danych 17.08.2020, najdłuższy okres obserwacji) mediana okresu obserwacji wyniosła 73,3 miesiące (95% CI: 73,0; 74,0), leczenie wciąż otrzymywało 15 (4,3%) pacjentek z grupy palbocyklibu i 3 (1,7%) z grupy placebo (Cristofanilli 2022). W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące kolejnych ogólnoustrojowych terapii przeciwnowotworowych stosowanych u pacjentek po przerwaniu leczenia.

Tabela 137. Kolejne ogólnoustrojowe terapie przeciwnowotworowe – odcięcie danych 17.08.2020; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *PALOMA-3* (Cristofanilli 2022).

Leczenie	PALBO+FULV, N=347				PBO+FULV, N=174			
	Linia kolejnej terapii							
	Jakakolwiek linia	Pierwsza	Druga	≥Trzecia	Jakakolwiek linia	Pierwsza	Druga	≥Trzecia
Jakiekolwiek otrzymane leczenie	267 (76,9%)	267 (76,9%)	204 (58,8%)	153 (44,1%)	144 (82,8%)	144 (82,8%)	121 (69,5%)	92 (52,9%)
Chemioterapia	242 (90,6%)	143 (53,6%)	147 (72,1%)	138 (90,2%)	130 (90,3%)	88 (61,1%)	80 (66,1%)	85 (92,4%)
Erybulina	76 (28,5%)	7 (2,6%)	13 (6,4%)	56 (36,6%)	46 (31,9%)	3 (2,1%)	11 (9,1%)	32 (34,8%)
Paklitaksel	122 (45,7%)	32 (12,0%)	41 (20,1%)	54 (35,3%)	83 (57,6%)	32 (22,2%)	18 (14,9%)	37 (40,2%)
Kapecytabina	159 (59,6%)	68 (25,5%)	52 (25,5%)	48 (31,4%)	84 (58,3%)	36 (25,0%)	22 (18,2%)	29 (31,5%)
Doksorubicyna	62 (23,2%)	12 (4,5%)	8 (3,9%)	42 (27,5%)	29 (20,1%)	1 (0,7%)	11 (9,1%)	18 (19,6%)
Winorelbina	48 (18,0%)	6 (2,2%)	10 (4,9%)	34 (22,2%)	40 (27,8%)	7 (4,9%)	6 (5,0%)	27 (29,3%)
Gemcytabina	47 (17,6%)	7 (2,6%)	6 (2,9%)	34 (22,2%)	34 (23,6%)	5 (3,5%)	9 (7,4%)	21 (22,8%)
Cyklofosfamid	50 (18,7%)	13 (4,9%)	9 (4,4%)	29 (19,0%)	24 (16,7%)	8 (5,6%)	4 (3,3%)	12 (13,0%)
Karboplatyna	35 (13,1%)	5 (1,9%)	6 (2,9%)	25 (16,3%)	16 (11,1%)	1 (0,7%)	5 (4,1%)	10 (10,9%)
Fluorouracyl	16 (6,0%)	3 (1,1%)	3 (1,5%)	10 (6,5%)	13 (9,0%)	2 (1,4%)	1 (0,8%)	10 (10,9%)
Terapia hormonalna	157 (58,8%)	114 (42,7%)	41 (20,1%)	53 (34,6%)	89 (61,8%)	55 (38,2%)	33 (27,3%)	36 (39,1%)
Eksemestan	106 (39,7%)	64 (24,0%)	21 (10,3%)	27 (17,6%)	55 (38,2%)	26 (18,1%)	17 (14,0%)	14 (15,2%)
Letrozol	32 (12,0%)	13 (4,9%)	6 (2,9%)	14 (9,2%)	28 (19,4%)	11 (7,6%)	8 (6,6%)	9 (9,8%)
Tamoksyfen	30 (11,2%)	12 (4,5%)	9 (4,4%)	9 (5,9%)	17 (11,8%)	6 (4,2%)	4 (3,3%)	8 (8,7%)
Fulwestrant	30 (11,2%)	19 (7,1%)	3 (1,5%)	8 (5,2%)	20 (13,9%)	10 (6,9%)	2 (1,7%)	8 (8,7%)
Inhibitory kinazy mTOR	89 (33,3%)	46 (17,2%)	21 (10,3%)	26 (17,0%)	50 (34,7%)	22 (15,3%)	15 (12,4%)	13 (14,1%)
Ewerolimus	88 (33,0%)	46 (17,2%)	21 (10,3%)	25 (16,3%)	50 (34,7%)	22 (15,3%)	15 (12,4%)	13 (14,1%)
Inhibitory CDK4/6	20 (7,5%)	8 (3,0%)	5 (2,5%)	8 (5,2%)	32 (22,2%)	10 (6,9%)	7 (5,8%)	19 (20,7%)
Palbocyklib	16 (6,0%)	6 (2,2%)	5 (2,5%)	6 (3,9%)	27 (18,8%)	8 (5,6%)	7 (5,8%)	14 (15,2%)
Rybocyklib	2 (0,7%)	1 (0,4%)	0	1 (0,7%)	3 (2,1%)	2 (1,4%)	0	1 (1,1%)
Abemacyklib	3 (1,1%)	1 (0,4%)	0	2 (1,3%)	5 (3,5%)	0	0	5 (5,4%)

13.2.4 Skuteczność kliniczna

W rozdziałach poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej przeprowadzonej w ramach analizy wstępnej oraz końcowej dla badania *PALOMA-3*. W momencie przeprowadzania analizy wstępnej (ang. *interim*, odcięcie danych 5 grudnia 2014 roku), 31,7% (35,7% w grupie interwencji, oraz 23,6% w grupie kontrolnej) pacjentek wciąż otrzymywało leczenie w ramach badania, a okres obserwacji dla

tych chorych nie przekraczał 24 tygodni. Mediana okresu obserwacji w analizie wstępnej wyniosła 5,6 miesięcy. W końcowej analizie PFS (odcięcie danych 16 marca 2015 roku) mediana okresu obserwacji wynosiła 8,9 (IQR: 8,7; 9,2) miesięcy i leczenie wciąż otrzymywało 191 (55%) pacjentek z grupy interwencji oraz 51 (29%) chorych z grupy kontrolnej. Pierwszą analizę przeżycia całkowite przeprowadzono dla okresu obserwacji o medianie 44,8 miesięcy (odcięcie danych 13 kwietnia 2018, *Turner 2018*). Dodatkowo w publikacji *Cristofanilli 2022* przeprowadzono uaktualnioną analizę przeżycia, dla okresu obserwacji o medianie 73,3 miesięcy (odcięcie danych 17 sierpnia 2020 roku), na tym etapie leczenie wciąż otrzymywało 15 (4,3%) i 3 (1,7%) pacjentek z grupy palbocyklibu i placebo.

Każdorazowo istotne statystycznie wyniki przedstawiono pogrubioną czcionką.

13.2.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu *PALOMA-3* przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) definiowano w oparciu o ocenę guza według kryteriów RECIST (wersja 1.1), jako czas od randomizacji do pierwszego stwierdzenia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w przypadku braku udokumentowanej progresji). Ocenę wykonano lokalnie bez zaślepienia, ale dodatkowo przeprowadzono centralny audyt mający na celu potwierdzenie wyników uzyskanych przez badaczy – wykonało go niezależne laboratorium zaślepienie względem stosowanych interwencji, na podstawie losowej próbki pacjentek (około 40%).

Analizę przeżycia bez progresji przedstawiono dla trzech punktów czasowych – w momencie analizy wstępnej (5 grudnia 2014 roku), oraz analizy końcowej PFS (16 marca 2015 roku). Dodatkowo, w publikacji prezentującej wyniki pierwszej analizy przeżycia całkowitego, *Turner 2018* odnaleziono informacje z nowszego punktu odcięcia danych (13 kwietnia 2018 roku). Dostępny były również wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie statusu mutacji, z najdłuższego okresu obserwacji (dla daty odcięcia uaktualnionej analizy przeżycia całkowitego). Uzyskane dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 138. Przeżycie bez progresji choroby (PFS), ocena badacza; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *PALOMA-3* (*Turner 2015, Cristofanilli 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022*).

Moment odcięcia danych	PALBO+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
	N	n (%)	mediana (80% CI)	N	n (%)	mediana (80% CI)	
Analiza wstępna (<i>Turner 2015</i> , odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)	347	102 (29,4%)	9,2 (7,5; NO)	174	93 (53,4%)	3,8 (3,5; 5,5)	0,42 (0,32; 0,56); p < 0,001
Analiza końcowa (<i>Cristofanilli 2016</i> , odcięcie danych 16 marca 2015 r.)	347	145 (41,8%)	9,5 (9,2; 11,0)	174	114 (65,5%)	4,6 (3,5; 5,6)	0,46 (0,36; 0,59); p < 0,0001

Moment odcięcia danych	PALBO+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
	N	n (%)	mediana (80% CI)	N	n (%)	mediana (80% CI)	
Zaktualizowana analiza (<i>Turner 2018</i> , odcięcie danych 13 kwietnia 2018 r.)	347	200 (57,6%)	11,2 (9,5; 12,9)	174	133 (76,4%)	4,6 (3,5; 5,6)	0,50 (0,40; 0,62); p < 0,0001
Analiza w podgrupach (<i>Turner 2018</i> , odcięcie danych 13 kwietnia 2018 r.)							
Wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną	274	bd.	12,0 (11,1)	136	bd.	4,2 (3,5; 5,6)	0,46 (0,36; 0,59)
Oporność na wcześniejszą terapię hormonalną	73	bd.	7,4 (5,5; 11,1)	38	bd.	5,1 (1,9; 7,4)	0,69 (0,43; 1,09)
Analiza w podgrupach (<i>Cristofanilli 2022</i> , odcięcie danych 17 sierpnia 2020 r.)							
Brak mutacji genu PIK3CA	173	bd.	11,3 (9,2; 14,1)	87	bd.	3,8 (3,4; 7,2)	0,48 (0,35; 0,66)
Mutacja genu PIK3CA	50	bd.	10,9 (5,6; 12,7)	21	bd.	3,5 (1,9; 11,2)	0,55 (0,31; 0,99)
Brak mutacji genu TP53	186	bd.	12,1 (9,5; 14,3)	88	bd.	5,4 (3,6; 7,3)	0,49 (0,36; 0,67)
Mutacja genu TP53	37	bd.	5,7 (1,9; 11,4)	20	bd.	1,8 (1,7; 3,5)	0,50 (0,27; 0,91)
Brak mutacji ESR1	154	bd.	11,1 (7,5; 13,9)	80	bd.	5,4 (3,4; 7,6)	0,60 (0,43; 0,83)
Mutacja genu ESR1	69	bd.	11,3 (9,2; 14,3)	28	bd.	3,6 (1,9; 5,4)	0,25 (0,15; 0,43)

NO – nie osiągnięto.

W czasie analizy wstępnej (ang. *interim*) odnotowano 102 (29,4%) zdarzeń progresji lub zgonu wśród pacjentek otrzymujących palbocyklib wraz z fulwestrantem, w porównaniu do 93 (53,4%) w grupie kontrolnej. Palbocyklib znamienne wpływał na wydłużenie PFS w porównaniu do terapii samym fulwestrantem: mediana 9,2 (95% CI: 7,5; nie osiągnięto) miesięcy vs 3,8 (95% CI: 3,5; 5,5) miesięcy, HR = 0,42 (95% CI: 0,32; 0,56), p < 0,001.

Wyniki zaślepionej analizy, przeprowadzonej w celu audytu głównej oceny potwierdziły istotność wyniku – mediana PFS nie została osiągnięta w grupie PAL 125 + FUL 500, podczas gdy w grupie FUL 500 wyniosła 3,7 (95% CI: 3,4; 7,2) miesięcy; HR = 0,27 (95% CI: 0,16; 0,46), p < 0,001.

W analizie końcowej liczba zaobserwowanych zdarzeń progresji lub zgonu uległa zwiększeniu do 145 (41,8%) w grupie interwencji, oraz do 114 (65,5%) w grupie kontrolnej. Mediana PFS była wyższa u pacjentek otrzymujących palbocyklib wraz z fulwestrantem niż u kobiet otrzymujących sam fulwestrant, 9,5 (95% CI: 9,2; 11,0) miesięcy vs 4,6 (95% CI: 3,5; 5,6) miesięcy, ryzyko zgonu lub progresji było mniejsze w grupie interwencji o około 54%: HR = 0,46 (95% CI: 0,36; 0,59), co było znamienym statystycznie wynikiem (p < 0,0001). Dodatkowa analiza wykonana centralnie przez zaślepioną komisję, mająca na

celu weryfikację uzyskanych wyników dała podobne rezultaty: wśród 147 pacjentek z grupy interwencji mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast wśród 64 pacjentek z grupy kontrolnej wyniosła 3,8 (95% CI: 3,4; 9,3) miesiąca, co potwierdziło wyniki analizy lokalnej: HR = 0,37 (95% CI: 0,23; 0,59), $p < 0,0001$. Hazard względny PFS w grupie palbocyklibu w porównaniu do kontroli w zaktualizowanej ocenie przeprowadzonej 23 października 2015 roku (dane z *ChPL Ibrance 2025*) wyniósł 0,497 (95% CI: 0,398; 0,620), $p < 0,000001$.

Niezależnie od statusu mutacji TP53, terapia PALBO+FULV wiązała się z poprawą PFS w porównaniu z PBO+FULV. U pacjentek bez mutacji TP53 mediana PFS wynosiła 12,1 miesiąca (95% CI: 9,5; 14,3) w grupie PALBO+FULV w porównaniu z 5,4 miesiąca (95% CI: 3,6; 7,3) w grupie PBO+FULV, HR = 0,49 (95% CI: 0,36; 0,67). U pacjentów z mutacjami TP53 mediana PFS wyniosła 5,7 miesiąca (95% CI: 1,9; 11,4) w przypadku PALBO+FULV w porównaniu z 1,8 miesiąca (95% CI: 1,7; 3,5) w przypadku PBO+FULV, HR = 0,50 (95% CI: 0,27; 0,91). Analizy przeżycia według obciążenia mutacją wykazały, że niska frakcja krążącego guza (<10%) była związana z dłuższym PFS w grupie PALBO+FULV w porównaniu z grupą PBO+FULV, odpowiednio mediany PFS 13,6 miesiąca (95% CI: 11,3; 16,6) w porównaniu z 5,5 miesiąca (95% CI: 3,7; 9,1); HR = 0,46 (95% CI: 0,33; 0,64) (*Cristofanilli 2022*).

Przeprowadzone przez autorów badania analizy w podgrupach zarówno dla analizy wstępnej, jak również analizy końcowej, nie wykazały znamiennych interakcji pomiędzy ocenianymi czynnikami (status menopauzalny, umiejscowienie przerzutów, liczba ognisk nowotworu, okres wolny od choroby, liczba wcześniejszych linii terapii hormonalnej, rodzaj wcześniejszej hormonoterapii, wrażliwość na wcześniejszą hormonoterapię, charakter ostatniej terapii przed randomizacją [adjuwant/neoadjuwant, choroba przerzutowa], wcześniejsza chemioterapia, status ekspresji PIK3CA) a zastosowanym leczeniem. Wyniki były spójne we wszystkich ocenianych podgrupach, a brak istotności statystycznej w pojedynczych przypadkach wynikał z małej liczebności próby. Wyniki tej oceny dla analizy wstępnej oraz analizy końcowej przedstawiono na wykresach poniżej.

Tabela 139. Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych – analiza wstępna; badanie PALOMA-3 (Turner 2015).

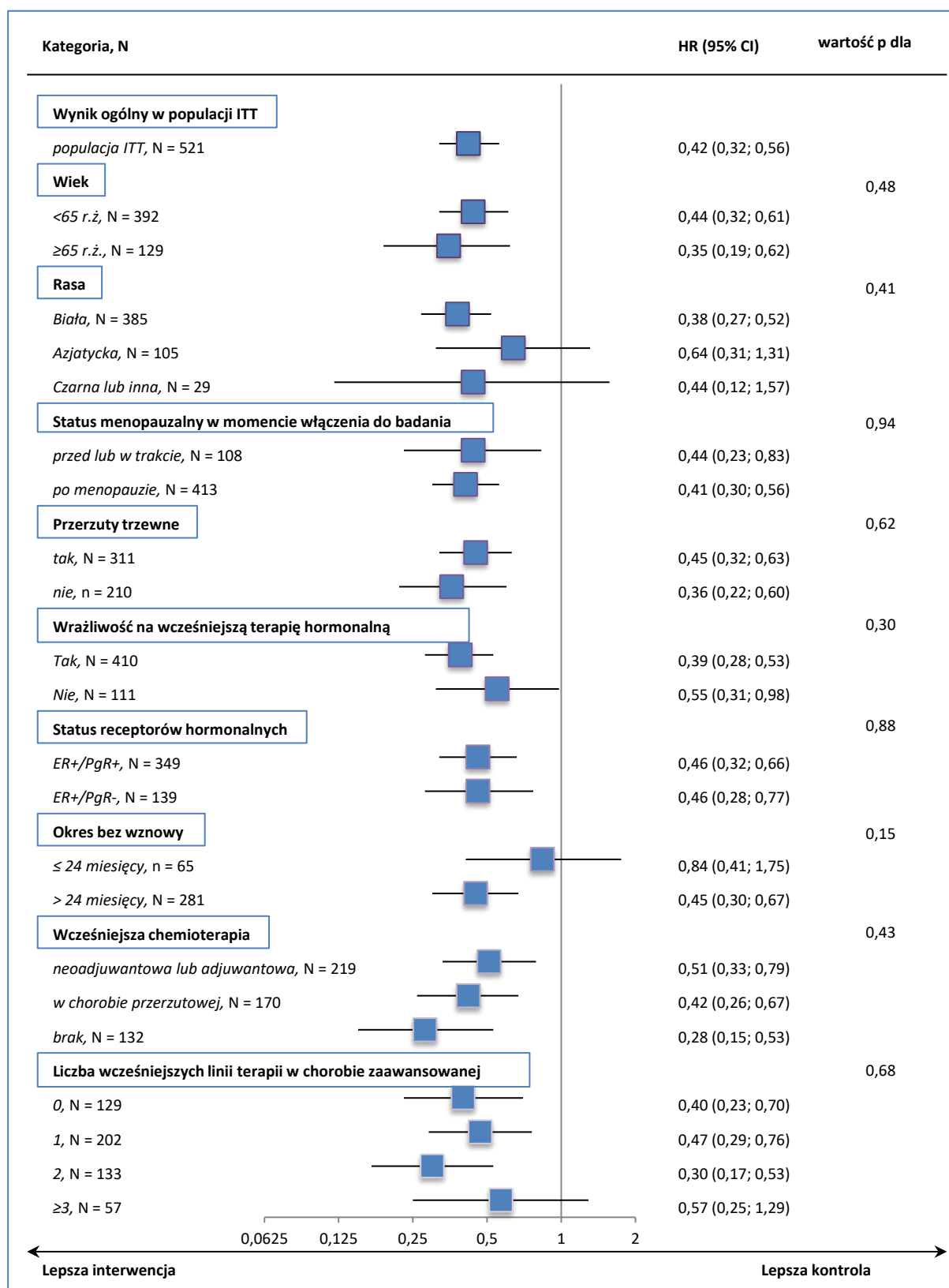
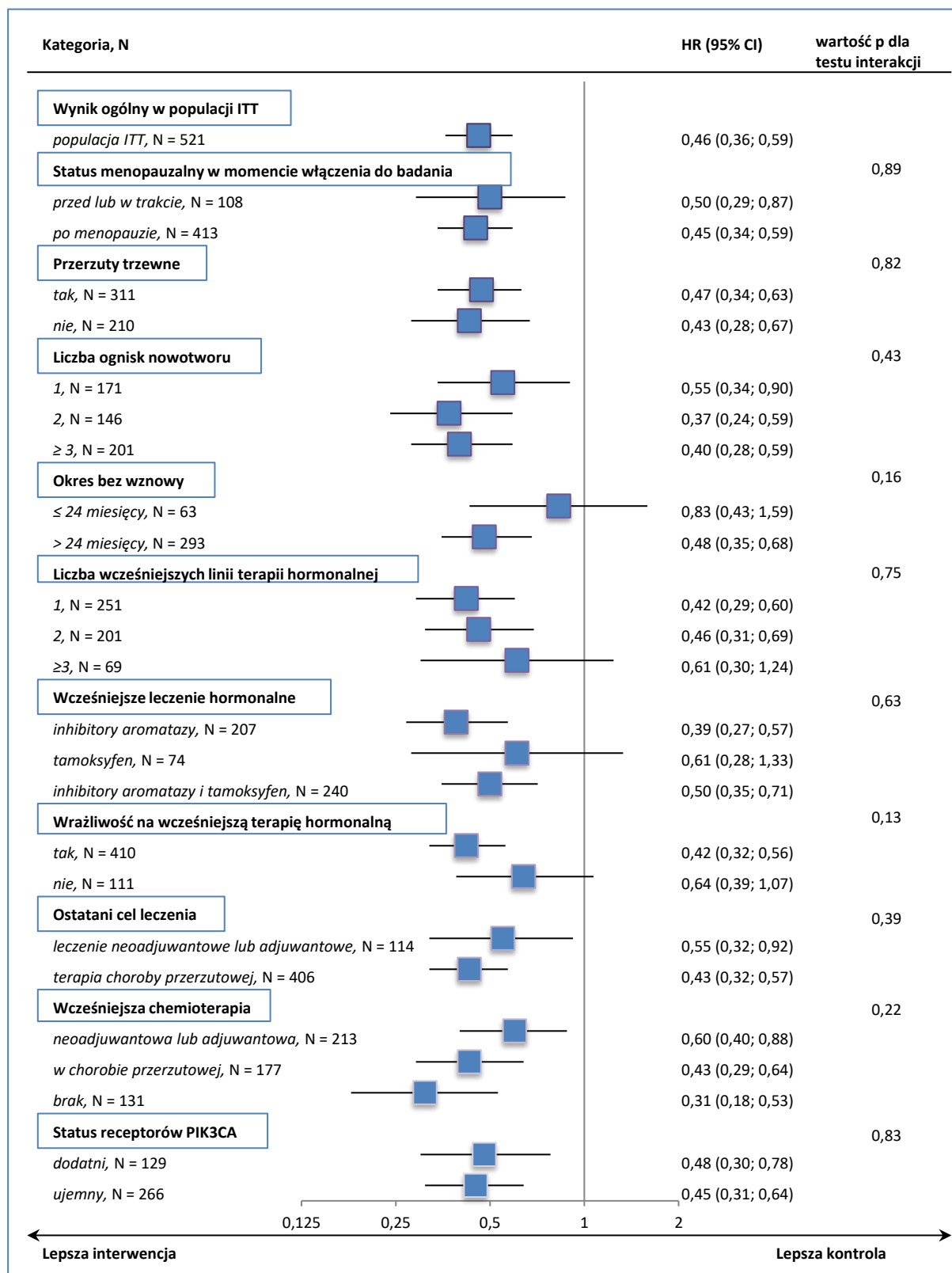


Tabela 140. Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych – analiza końcowa; badanie *PALOMA-3* (Cristofanilli 2016).



13.2.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

W trakcie analizy interim (*Turner 2015*, odcięcie danych 5 grudnia 2014 roku) nie odnotowano wystarczającej liczby zgonów do przeprowadzenia analizy przeżycia – ogółem odnotowano 28 przypadków zgonu: 19 (5,5%) w grupie otrzymującej terapię palbocyklibem wraz z fulwestrantem, oraz 9 (5,2%) w grupie otrzymującej fulwestrant i placebo. W kolejnej publikacji (*Cristofanilli 2016*), prezentującej wyniki z dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych 16 marca 2015 roku) również nie osiągnięto wymaganej liczby zdarzeń, raportując 57 zgonów (29% z wymaganych do analizy 197 zdarzeń): 36 (10,4%) w grupie otrzymującej palbocyklib z fulwestrantem oraz 21 (12,1%) w grupie otrzymującej fulwestrant wraz z placebo. Dopiero w trzeciej analizie, o medianie okresu obserwacji 44,8 miesiące (odcięcie danych 13 kwietnia 2018) dojrzałość danych wyniosła 60% (310 zgonów spośród 521 pacjentów) i umożliwiła przeprowadzenie analizy przeżycia całkowitego (*Turner 2018*). Dodatkowo w publikacji *Cristofanilli 2022* przeprowadzono uaktualnioną analizę przeżycia, dla okresu obserwacji o medianie 73,3 miesiące (odcięcie danych 17 sierpnia 2020 roku), po wystąpieniu 393 zgonów (75% dojrzałość danych). Wyniki analizy przeżycia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 141. Przeżycie całkowite (OS); PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *PALOMA-3* (*Turner 2015*, *Cristofanilli 2016*, *Turner 2018*, *Cristofanilli 2022*).

Moment odcięcia danych	PALBO+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
	N	n (%)	mediana (80% CI)	N	n (%)	mediana (80% CI)	
Analiza w populacji ITT							
Turner 2015, odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.	347	19 (5,5%)	NO	174	9 (5,2%)	NO	—
Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.	347	36 (10,4%)	NO	174	21 (12,1%)	NO	—
Turner 2018, odcięcie danych 13 kwietnia 2018r.	347	201	34,9 (28,8; 40,0)	174	109	28,0 (23,6; 34,6)	0,81 (0,64; 1,03), p=0,09 z dopasowaniem
							0,79 (0,63; 1,00), p=0,05 bez dopasowania
Cristofanilli 2022, odcięcie danych 17 sierpnia 2020 r.	347	bd.	34,8 (28,8; 39,9)	174	bd.	28,0 (23,5; 33,8)	0,81 (0,65; 0,99) z dopasowaniem 0,787 (0,64; 0,97) bez dopasowania
• 5-letnie OS, %, (95% CI)	23,3% (18,7; 28,2)		16,7% (11,2; 23,3)				
• 6-letnie OS, %, (95% CI)	19,1% (14,9; 23,7)		12,9% (8,0; 19,1)				

Moment odcięcia danych	PALBO+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
	N	n (%)	mediana (80% CI)	N	n (%)	mediana (80% CI)	
Analiza w podgrupach (Cristofanilli 2022)							
Pacjentki, które nie otrzymały wcześniej CTH (N=344)	234	bd.	39,3 (34,5; 44,4)	110	bd.	29,7 (23,8; 35,5)	0,72 (0,55; 0,94)
Pacjentki, które otrzymały wcześniej CTH (N=177)	113	bd.	24,6 (21,3; 30,0)	64	bd.	24,3 (18,9; 36,3)	0,97 (0,69; 1,36)
Brak mutacji genu PIK3CA	173	bd.	32,8 (27,2; 42,3)	87	bd.	26,6 (23,4; 33,0)	0,78 (0,58; 1,04)
Mutacja genu PIK3CA	50	bd.	27,7 (16,9; 40,1)	21	bd.	18,3 (12,9; 29,5)	0,73 (0,42; 1,25)
Brak mutacji genu TP53	186	bd.	36,1 (27,7; 43,1)	88	bd.	28,0 (23,4; 33,1)	0,76 (0,57; 1,01)
Mutacja genu TP53	37	bd.	23,0 (12,3; 27,7)	20	bd.	16,4 (7,8; 24,7)	0,83 (0,46; 1,52)
Brak mutacji genu ESR1	154	bd.	32,8 (27,4; 46,1)	80	bd.	28,0 (23,6; 36,3)	0,81 (0,59; 1,11)
Mutacja genu ESR1	69	bd.	27,7 (20,4; 36,1)	28	bd.	20,2 (15,3; 27,1)	0,59 (0,37; 0,94)

W momencie uaktualnionej analizy (odcięcie danych 17 sierpnia 2020 r.) mediana OS wyniosła 34,8 miesiąca (95% CI: 28,8; 39,9) w grupie PALBO+FULV oraz 28,0 miesiące (95% CI: 23,5; 33,8) w grupie PBO+FULV; OS było istotnie statystycznie dłuższe u chorych otrzymujących terapię zawierającą palbocyklik, stratyfikowany HR = 0,81 (95% CI: 0,65; 0,99). Wskaźnik przeżycia całkowitego po 5 latach wyniósł 23,3% (95% CI: 18,7; 28,2) w grupie palbocykliku w porównaniu z 16,7% (95% CI: 11,2; 23,3) w grupie placebo; a wskaźnik przeżycia całkowitego po 6 latach wyniósł odpowiednio 19,1% (95% CI: 14,9; 23,7) w porównaniu z 12,9% (95% CI: 8,0; 19,1).

W podgrupie pacjentek, które nie otrzymały wcześniej chemioterapii z powodu ABC (n = 344), mediana OS wyniosła 39,3 miesiąca (95% CI: 34,5; 44,4) w grupie PALBO+FULV i 29,7 miesiąca (95% CI: 23,8; 35,5) w grupie PBO+FULV, HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,94). W podgrupie pacjentek, które otrzymały wcześniej chemioterapię z powodu ABC (n = 177), mediana OS wyniosła 24,6 miesiąca (95% CI: 21,3; 30,0) w grupie PALBO+FULV oraz 24,3 miesiąca (95% CI: 18,9; 36,3) w grupie PBO+FULV, HR = 0,97 (95% CI: 0,69; 1,36). W obu podgrupach obserwowano dłuższe przeżycie całkowite u chorych otrzymujących PALBO+FULV. Analizy przeżycia według obciążenia mutacją wykazały, że niska frakcja krążącego guza (<10%) była związana z dłuższym OS w grupie PALBO+FULV w porównaniu z grupą PBO+FULV, odpowiednio mediany OS wyniosły 44,5 miesiąca (95% CI: 35,6; 51,6) w porównaniu z 28,0 miesiąca (95% CI: 23,4; 36,3); HR = 0,61 (95% CI: 0,45; 0,83).

Mutacje TP53 miały znaczenie prognostyczne dla OS, HR = 2,19 (95% CI: 1,61; 2,99), i były silnie skorelowane z krótszym OS [<4 vs ≥ 4 lata; OR = 0,23 (95% CI: 0,09; 0,60)] oraz wcześniejszą chemioterapią w przebiegu choroby przerzutowej [OR = 1,95 (95% CI: 1,09; 3,49)]. PALBO+FULV wiązały się w większą korzyścią w zakresie wydłużenia OS w porównaniu z PBO+FULV, niezależnie od statusu mutacji TP53. U pacjentek bez mutacji TP53 mediana OS wynosiła 36,1 miesiąca (95% CI: 27,7; 43,1) w przypadku PALBO+FULV i 28,0 miesięcy (95% CI: 23,4; 33,1) w przypadku PBO+FULV, HR = 0,76 (95% CI: 0,57; 1,00). U pacjentek z mutacją TP53 mediana OS wynosiła 23,0 miesięcy (95% CI: 12,3; 27,7) w przypadku PALBO+FULV i 16,4 miesiąca (95% CI: 7,8; 24,7) w przypadku PBO+FULV, HR = 0,83 (95% CI: 0,46; 1,52). Mutacje TP53 były częstsze u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię w ABC w obu grupach PALBO+FULV (odpowiednio 24,3% i 23,3%) w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii (odpowiednio 13,1% i 15,4%). Nie zaobserwowano różnicy w częstości mutacji PIK3CA i ESR1 u pacjentów z lub bez wcześniejszej chemioterapii na ABC. Wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 142. Status mutacji *ESR1*, *PIK3CA*, *TP53* i związek z OS i wcześniejszą chemioterapią; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie PALOMA-3 (Cristofanilli 2022).

Interwencja	Parametr	Status mutacji		OR (95% CI)
		Tak	Nie	
OS >4 lata				
ESR1				
PALBO+FULV (n=66)	Tak	13 (19,7%)	53 (80,3%)	0,44 (0,22; 0,88)
PALBO+FULV (n=157)	Nie	56 (35,7%)	101 (64,3%)	
PBO+FULV (n=20)	Tak	1 (5,0%)	19 (95,0%)	0,12 (0,02; 0,93)
PBO+FULV (n=88)	Nie	27 (30,7%)	61 (69,3%)	
Iloraz szans dla podgrupy				0,36 (0,19; 0,68)
PIK3CA				
PALBO+FULV (n=66)	Tak	11 (16,7%)	55 (83,3%)	0,61 (0,29; 1,27)
PALBO+FULV (n=157)	Nie	39 (24,8%)	118 (75,2%)	
PBO+FULV (n=20)	Tak	2 (10,0%)	18 (90,0%)	0,40 (0,09; 1,89)
PBO+FULV (n=88)	Nie	19 (21,6%)	69 (75,4%)	
Iloraz szans dla podgrupy				0,56 (0,29; 1,08)
TP53				
PALBO+FULV (n=66)	Tak	4 (6,1%)	62 (93,9%)	0,24 (0,082; 0,72)
PALBO+FULV (n=157)	Nie	33 (21,0%)	124 (79,0%)	
PBO+FULV (n=20)	Tak	1 (5,0%)	19 (95,0%)	0,19 (0,02; 1,52)
PBO+FULV (n=88)	Nie	19 (21,6%)	69 (78,4%)	
Iloraz szans dla podgrupy				0,23 (0,09; 0,60)

Interwencja	Parametr	Status mutacji		OR (95% CI)
		Tak	Nie	
Wcześniejsza CTH w ABC				
TP53				
PALBO+FULV (n=70)	Tak	17 (24,3%)	53 (75,7%)	2,13 (1,04; 4,39)
PALBO+FULV (n=153)	Nie	20 (13,1%)	133 (86,9%)	
PBO+FULV (n=43)	Tak	10 (23,3%)	33 (76,7%)	1,67 (0,63; 4,43)
PBO+FULV (n=65)	Nie	10 (15,4%)	55 (84,6%)	
Iloraz szans dla podgrupy				1,95 (1,09; 3,49)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych, dla okresu obserwacji o medianie 44,8 miesiący (odcięcie danych 13 kwietnia 2018 roku) (Turner 2018). W większości ocenianych podgrup stwierdzono korzystne OS w grupie PALBO+FULV w porównaniu z PBO+FULV. Trzy predefiniowane czynniki stratyfikacji to obecność lub brak wrażliwości na poprzednią terapię hormonalną, obecność lub brak przerzutów trzewnych i status menopauzalny. Wśród 410 pacjentek z udokumentowaną wrażliwością na poprzednią terapię hormonalną mediana całkowitego przeżycia wyniosła 39,7 miesiąca (95% CI: 34,8; 45,7) w grupie PALBO+FULV i 29,7 miesiąca (95% CI: 23,8; 37,9) w grupie PBO+FULV, HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,94). Wśród 111 pacjentów bez udokumentowanej wrażliwości na poprzednią terapię hormonalną (określanej także jako wewnętrzna oporność na leczenie hormonalne) mediana OS wyniosła 20,2 miesiąca (95% CI: 17,2; 26,4) w grupie PALBO+FULV i 26,2 miesiąca (95% CI: 17,5; 31,8) w grupie PBO+FULV, HR = 1,14 (95% CI: 0,71; 1,84). Natomiast u 311 pacjentek z przerzutami trzewnymi mediana całkowitego przeżycia wyniosła 27,6 miesiąca (95% CI: 24,4; 31,2) w grupie PALBO+FULV i 24,7 miesiąca (95% CI: 20,8; 31,8) w grupie PBO+FULV, HR = 0,85 (95% CI: 0,64; 1,13). Wśród 210 pacjentów bez przerzutów trzewnych mediana całkowitego przeżycia wyniosła 46,9 miesiąca (95% CI: 39,3; NO) w grupie PALBO+FULV i 35,4 miesiąca (95% CI: 24,6; NO) w grupie PBO+FULV, HR = 0,69 (95% CI: 0,46; 1,04). Z kolei w podgrupie 413 pacjentek po menopauzie mediana całkowitego przeżycia wyniosła 34,8 miesiąca (95% CI: 28,8; 40,1) w grupie PALBO+FULV i 27,1 miesiąca (95% CI: 22,8; 32,1) w grupie PBO+FULV, HR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,95). Wśród 108 pacjentek przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym mediana całkowitego przeżycia wyniosła 38,0 miesiący (95% CI: 24,4; NO) w grupie PALBO+FULV i 38,0 miesiący (95% CI: 22,2; NO) w grupie PBO+FULV, HR = 1,07 (95% CI: 0,61; 1,86). W analizie eksploracyjnej w podgrupach oceniano OS według statusu mutacji ESR1 i PIK3CA, ocenianego w wyjściowym krążącym DNA guza. Mediana całkowitego przeżycia była dłuższa w przypadku terapii PALBO+FULV niż dla PBO+FULV u pacjentów z wyjściowymi mutacjami ESR1 niż u pacjentów bez takich mutacji (różnica bezwzględna, 11,0 miesiący u pacjentów z mutacjami ESR1 i 4,7 miesiący u pacjentów bez takich

mutacji). Bezwzględne różnice między grupami w OS były podobne u pacjentów z wyjściowymi mutacjami PIK3CA i u pacjentów bez takich mutacji (6,4 miesiąca i 5,8 miesiąca).

Tabela 143. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *PALOMA-3* (Turner 2018).

Podgrupa		N (%)	PALBO+FULV Mediana (95% CI) [mies.]	PBO+FULV Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
ITT	Stratyfikowane	521 (100%)	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)	0,81 (0,64; 1,03)
	Niestratyfikowane	521 (100%)	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)	0,79 (0,63; 1,00)
Wrażliwość na wcześniejszą hormonoterapię	Tak	410 (79%)	39,7 (34,8; 45,7)	29,7 (23,8; 37,9)	0,72 (0,55; 0,94)
	Nie	111 (21%)	20,2 (17,2; 26,4)	26,2 (17,5; 31,8)	1,14 (0,71; 1,84)
Lokalizacja choroby przerzutowej	Trzewna	311 (60%)	27,6 (24,4; 31,2)	24,7 (20,8; 31,8)	0,85 (0,64; 1,13)
	Pozatrzewna	210 (40%)	46,9 (39,3; NE)	35,4 (24,6; NE)	0,69 (0,46; 1,04)
Status menopauzalny w chwili włączenia	Przed/około menopauzalny	413 (79%)	34,8 (28,8; 40,1)	27,1 (22,8; 32,1)	0,73 (0,57; 0,95)
	Po menopauzie	108 (21%)	38,0 (24,4; NE)	38,0 (22,2; NE)	1,07 (0,61; 1,86)
Wiek	<65 lat	392 (75%)	31,4 (27,4; 39,3)	29,7 (24,0; 38,0)	0,91 (0,70; 1,20)
	≥65 lat	129 (25%)	39,7 (30,7; 47,0)	23,8 (20,0; 33,8)	0,52 (0,33; 0,82)
Rasa lub grupa etniczna	Biała	385 (74%)	31,7 (27,6; 38,9)	26,2 (21,4; 32,1)	0,78 (0,60; 1,01)
	Azjatycka	105 (20%)	43,7 (28,8; NE)	41,7 (29,7; NE)	1,04 (0,57; 1,93)
	Czarna lub inna	29 (6%)	37,3 (23,8; NE)	19,7 (4,4; NE)	0,47 (0,16; 1,32)
Status receptorów hormonalnych	ER+ PR+	351 (67%)	39,3 (32,0; 45,7)	31,8 (24,0; 39,1)	0,77 (0,57; 1,03)
	ER+ PR-	142 (27%)	27,6 (22,0; 38,9)	24,3 (17,5; 37,5)	0,86 (0,56; 1,32)
Czas wolny od choroby	≤24 miesiące	62 (12%)	19,9 (15,6; 27,6)	20,3 (9,3; 42,2)	1,31 (0,71; 2,44)
	>24 miesiące	292 (56%)	39,3 (31,7; 44,5)	29,5 (22,8; 38,1)	0,70 (0,52; 0,96)
Wcześniejsze leczenie chemioterapią	Tylko neo-/adjuwantowe	214 (41%)	36,6 (28,9; 42,3)	27,4 (22,2; 39,5)	0,81 (0,56; 1,17)
	Choroby przerzutowej	177 (34%)	25,6 (21,4; 30,1)	26,2 (20,0; 37,5)	0,91 (0,63; 1,32)
	Brak	130 (25%)	46,2 (36,5; NE)	29,7 (22,8; NE)	0,68 (0,41; 1,15)
Liczba wcześniejszych linii terapii choroby przerzutowej	0	114 (22%)	36,1 (27,6; 43,7)	24,7 (19,5; 34,6)	0,70 (0,43; 1,14)
	1	225 (43%)	38,0 (27,7; 46,5)	33,8 (23,5; 41,4)	0,86 (0,60; 1,22)
	2	131 (25%)	30,0 (23,0; 40,1)	24,3 (20,0; 29,7)	0,76 (0,48; 1,22)
	≥3	51 (10%)	34,8 (26,1; NE)	27,1 (5,3; NE)	0,64 (0,29; 1,40)
Status mutacji ESR1	Dodatni	106 (20%)	35,6 (23,6; 42,0)	24,6 (19,7; 33,0)	0,69 (0,43; 1,12)
	Ujemny	289 (55%)	36,5 (28,0; 43,1)	31,8 (22,8; 39,1)	0,85 (0,61; 1,19)
Status mutacji PIK3CA	Dodatni	133 (26%)	28,6 (25,3; 39,3)	22,2 (15,7; 29,5)	0,74 (0,48; 1,14)
	Ujemny	262 (50%)	38,8 (28,9; 44,5)	33,0 (24,3; 41,6)	0,84 (0,59; 1,18)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy OS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych, dla okresu obserwacji o medianie 73,3 miesiący (odcięcie danych 17 sierpnia 2020 roku) (*Cristofanilli 2022*). W większości ocenianych podgrup stwierdzono korzystne OS w grupie PALBO+FULV w porównaniu z PBO+FULV.

Tabela 144. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie PALOMA-3 (*Cristofanilli 2022*).

Podgrupa		PALBO+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	HR (95% CI)
ITT	Stratyfikowane	258/347 (74,4%)	135/174 (77,6%)	0,806 (0,654; 0,994)
	Niestratyfikowane	258/347 (74,4%)	135/174 (77,6%)	0,787 (0,639; 0,970)
Wrażliwość na wcześniejszą hormonoterapię	Tak	202/274 (73,7%)	104/136 (76,5%)	0,757 (0,597; 0,960)
	Nie	56/73 (76,7%)	31/38 (81,6%)	0,966 (0,622; 1,499)
Lokalizacja choroby przerzutowej	Trzewna	166/206 (80,6%)	81/105 (77,1%)	0,904 (0,693; 1,179)
	Pozatrzewna	92/141 (65,2%)	54/69 (78,3%)	0,631 (0,450; 0,886)
Status menopauzalny w chwili włączenia	Przed/około menopauzalny	53/72 (73,6%)	24/36 (66,7%)	0,966 (0,596; 1,568)
	Po menopauzie	205/275 (74,5%)	111/138 (80,4%)	0,744 (0,590; 0,938)
Wcześniejsze leczenie chemioterapią	Tak	94/113 (83,2%)	53/64 (82,8%)	0,971 (0,693; 1,360)
	Nie	164/234 (70,1%)	82/110 (74,5%)	0,720 (0,552; 0,940)
Liczba wcześniejszych schematów leczenia	≤2	154/208 (74,0%)	88/111 (79,3%)	0,779 (0,599; 1,013)
	>2	104/139 (74,8%)	47/63 (74,6%)	0,784 (0,555; 1,107)
Podgrupa z wcześniejszą chemioterapią	Wrażliwość na hormonoterapię	71/86 (82,6%)	44/54 (81,5%)	0,883 (0,606; 1,287)
	Oporność na hormonoterapię	23/27 (85,2%)	9/10 (90,0%)	1,374 (0,634; 2,979)
Podgrupa bez wcześniejszej chemioterapii	Wrażliwość na hormonoterapię	131/188 (69,7%)	60/82 (73,2%)	0,719 (0,529; 0,977)
	Oporność na hormonoterapię	33/46 (71,7%)	22/28 (78,6%)	0,803 (0,467; 1,381)
Podgrupa z wcześniejszą chemioterapią	Trzewna	67/77 (87,0%)	36/43 (83,7%)	1,079 (0,719; 1,619)
	Pozatrzewna	27/36 (75,0%)	17/21 (81,0%)	0,798 (0,433; 1,471)
Podgrupa bez wcześniejszej chemioterapii	Trzewna	99/129 (76,7%)	45/62 (72,6%)	0,821 (0,577; 1,169)
	Pozatrzewna	65/105 (61,9%)	37/48 (77,1%)	0,596 (0,397; 0,894)
Podgrupa z wcześniejszą chemioterapią	Po menopauzie	73/90 (81,1%)	46/52 (88,5%)	0,775 (0,535; 1,122)
	Przed/około menopauzalny	21/23 (91,3%)	7/12 (58,3%)	2,455 (1,036; 5,818)
Podgrupa bez wcześniejszej chemioterapii	Po menopauzie	132/185 (71,4%)	65/86 (75,6%)	0,743 (0,552; 1,001)
	Przed/około menopauzalny	32/49 (65,3%)	17/24 (70,8%)	0,628 (0,348; 1,134)

Podgrupa		PALBO+FULV n/N (%)	PBO+FULV n/N (%)	HR (95% CI)
Podgrupa z wcześniejszą chemioterapią	≤2 wcześniejsze schematy	68/87 (78,2%)	34/44 (77,3%)	0,705 (0,465; 1,069)
	>2 wcześniejsze schematy	31/42 (73,8%)	11/18 (61,1%)	1,160 (0,582; 2,314)
Podgrupa bez wcześniejszej chemioterapii	≤2 wcześniejsze schematy	49/78 (62,8%)	27/33 (81,8%)	0,605 (0,377; 0,971)
	>2 wcześniejsze schematy	16/27 (59,3%)	10/15 (66,7%)	0,564 (0,253; 1,258)
Status ECOG	0	144/206 (69,9%)	86/115 (74,8%)	0,793 (0,607; 1,037)
	1	114/141 (80,9%)	49/59 (83,1%)	0,699 (0,498; 0,980)
Czas wolny od choroby	≤24 miesiące	33/40 (82,5%)	19/22 (86,4%)	1,272 (0,717; 2,255)
	>24 miesiące	138/191 (72,3%)	77/101 (76,2%)	0,749 (0,566; 0,990)
Liczba wcześniejszych linii terapii w ABC	0	50/74 (67,6%)	32/40 (80,0%)	0,664 (0,425; 1,036)
	1	104/141 (73,8%)	63/84 (75,0%)	0,835 (0,610; 1,142)
	2	74/94 (78,7%)	30/37 (81,1%)	0,802 (0,524; 1,227)
	≥3	30/38 (78,9%)	10/13 (76,9%)	0,616 (0,294; 1,291)

13.2.4.3 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie w próbie *PALOMA-3* była oceniana według kryteriów RECIST (wersja 1.1) i wyróżniono kilka kategorii odpowiedzi na leczenie: całkowitą, częściową, chorobę stabilną oraz progresję choroby. Wyróżniono również odpowiedź obiektywną (uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi). Osobną kategorię stanowiły pacjentki, u których nie udało się ustalić odpowiedzi na leczenie. Odsetek i liczbę chorych uzyskujących określoną odpowiedź na leczenie, zarówno podczas analizy wstępnej, jak i końcowej, a także w późniejszym okresie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 145. Odpowiedź na leczenie; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *PALOMA-3* (Turner 2015, Cristofanilli 2016).

Odpowiedź	PALBO+FULV		PBO+FULV		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Analiza wstępna (Turner 2015, odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)						
Obiektywna odpowiedź	347	36* (10,4%)	174	11* (6,3%)	1,64 (0,86; 3,14) p = 0,1354	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1003
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.), populacja ITT						
Obiektywna odpowiedź^	347	66 (19,0%)	174	15 (8,6%)	2,21 (1,30; 3,75) p = 0,0034	0,10 (0,05; 0,16) NNT = 10 (7; 23) p = 0,0005

Odpowiedź	PALBO+FULV		PBO+FULV		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Odpowiedź całkowita	347	0 (0,0%)	174	4 (2,3%)	0,06 (0,00; 1,03) p = 0,0525	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0582
Odpowiedź częściowa	347	66 (19,0%)	174	11 (6,3%)	3,01 (1,63; 5,55) p = 0,0004	0,13 (0,07; 0,18) NNT = 8 (6; 14) p < 0,0001
Choroba stabilna	347	213 (61,4%)	174	94 (54,0%)	–	–
Progresja choroby	347	58 (16,7%)	174	57 (32,8%)	0,51 (0,37; 0,70) p < 0,0001	-0,16 (-0,24; -0,08) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001
Nieokreślona odpowiedź	347	10 (2,9%)	174	8 (4,6%)	–	–
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.), populacja z mierzalną chorobą						
Obiektywna odpowiedź^	268	66 (24,6%)	138	15 (10,9%)	2,27 (1,34; 3,82) p = 0,0021	0,14 (0,06; 0,21) NNT = 8 (5; 16) p = 0,0002
Odpowiedź całkowita	268	0 (0,0%)	138	4 (2,9%)	0,06 (0,00; 1,06) p = 0,0547	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0572
Odpowiedź częściowa	268	66 (24,6%)	138	11 (8,0%)	3,09 (1,69; 5,65) p = 0,0003	0,17 (0,10; 0,24) NNT = 7 (5; 11) p < 0,0001
Choroba stabilna	268	143 (53,4%)	138	65 (47,1%)	–	–
Progresja choroby	268	51 (19,0%)	138	52 (37,7%)	0,51 (0,36; 0,70) p < 0,0001	-0,19 (-0,28; -0,09) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
Nieokreślona odpowiedź	268	8 (3,0%)	138	6 (4,3%)	–	–
Zaktualizowane dane na podstawie ChPL Ibrance 2025 (odcięcie danych 23 października 2015 r.)						
Obiektywna odpowiedź, populacja ITT	347	73* (21%)	174	15* (8,6%)	2,44 (1,44; 4,13) p = 0,0009	0,12 (0,06; 0,18) NNH = 9 (6; 16) p < 0,0001
Obiektywna odpowiedź, populacja z mierzalną chorobą	268	73* (27,3%)	138	15* (10,9%)	2,51 (1,50; 4,20) p = 0,0005	0,16 (0,09; 0,24) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ autorzy publikacji *Cristofanilli 2016* podali obliczenia własne ilorazu szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie – w populacji ITT wyniósł on OR = 2,47 (95% CI: 1,36; 4,91), p = 0,0019, natomiast w populacji chorych z mierzalną chorobą OR = 2,69 (95% CI: 1,43; 5,26), p = 0,0012.

W momencie przeprowadzenia analizy wstępnej (ang. *interim*, odcięcie danych 5 grudnia 2014 roku) obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 10,4% chorych z grupy interwencji oraz 6,3% z grupy kontrolnej, co nie stanowiło istotnych statystycznie różnic: RR = 1,64 (95% CI: 0,86; 3,14), p = 0,1354. Autorzy badania *PALOMA-3* nie przedstawili dalszych informacji odnośnie odpowiedzi na leczenie w analizie wstępnej.

Wyniki analizy końcowej przedstawiono zarówno dla populacji ITT, jak również dla populacji kobiet z chorobą mierzalną (N = 268 w grupie interwencji oraz N = 138 w grupie kontrolnej). W populacji ITT, obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 19,0% pacjentek podczas terapii palbocyklibem i fulwestranem, w porównaniu do 8,6% kobiet w grupie fulwestrantu – prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie było ponad dwukrotnie wyższe w grupie interwencji, co było znamiennej statystycznie różnicą wobec grupy kontrolnej: RB = 2,21 (95% CI: 1,30; 3,75), p = 0,0034. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł NNT = 10 (95% CI: 7; 23), co oznacza że lecząc 10 pacjentek terapią skojarzoną palbocyklibu oraz fulwestrantu w danym czasie, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Na odpowiedź obiektywną składały się w głównej mierze odpowiedzi częściowe (wszystkie 66 przypadków w grupie interwencji oraz 11/15 [73,3%] przypadków w grupie kontrolnej), natomiast większość pacjentek w badaniu uzyskiwała ustabilizowanie choroby (53,4% vs 47,1%, interwencja vs kontrola). Progresja choroby występowała około dwukrotnie rzadziej u kobiet otrzymujących terapię z palbocyklibem (19,0% vs 37,7%), natomiast u niewielkiego odsetka pacjentek (3,0% w grupie interwencji oraz 4,3% w grupie kontroli) nie udało się określić odpowiedzi na leczenie.

Analizy w populacji pacjentek z chorobą mierzalną dały bardzo zbliżone wyniki do analizy w populacji ITT, z prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi obiektywnej ponad dwukrotnie wyższym w grupie chorych leczonych palbocyklibem i fulwestranem: RB = 2,27 (95% CI: 1,34; 3,82), p = 0,0021, NNT = 8 (95% CI: 5; 16).

Zaktualizowane dane z ostatniego dostępnego okresu (odcięcie 23 października 2015 r., *ChPL Ibrance 2025*) potwierdziły wyniki wcześniejszych analiz, zarówno w populacji ITT, jak i w podgrupie pacjentek z chorobą mierzalną, odpowiednio RB = 2,44 (95% CI: 1,44; 4,13), NNT = 9 (95% CI: 6; 16), p = 0,0009 oraz RB = 2,51 (95% CI: 1,50; 4,20), NNT = 7 (95% CI: 5; 12), p = 0,0005.

13.2.4.4 Korzyść kliniczna

Uzyskanie korzyści klinicznej (odpowiedzi klinicznej na leczenie, ang. *clinical benefit response*, CBR) definiowano w badaniu *PALOMA-3* przez uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, lub choroby stabilnej utrzymującej się przez przynajmniej 24 tygodnie (kryteria odpowiedzi według RECIST wersja 1.1). W tabeli poniżej zebrano informacje o częstości uzyskiwania przez pacjentki korzyści klinicznej zarówno na etapie analizy wstępnej, jak również w analizie końcowej (dla populacji ITT oraz populacji chorych z mierzalną chorobą), a także w dalszym etapie obserwacji (dane z *ChPL Ibrance 2025*).

Tabela 146. Korzyść kliniczna; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie PALOMA-3 (Turner 2015, Cristofanilli 2016).

Odpowiedź	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Analiza wstępna (Turner 2015, odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)	347	118* (34,0%)	174	33* (19,0%)	1,79 (1,28; 2,52) p = 0,0008	0,15 (0,07; 0,23) NNT = 7 (5; 14) p = 0,0001
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.), populacja ITT	347	231 (66,6%)	174	69 (39,7%)	1,68 (1,38; 2,05) p < 0,0001	0,27 (0,18; 0,36) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.), populacja z mierzalną chorobą	268	171 (63,8%)	138	50 (36,2%)	1,76 (1,39; 2,24) p < 0,0001	0,28 (0,18; 0,37) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Zaktualizowane dane na podstawie ChPL Ibrance 2025 (odcięcie danych 23 października 2015 r.)	347	230* (66,3%)	174	69* (39,7%)	1,67 (1,37; 2,04) p < 0,0001	0,27 (0,18; 0,35) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ autorzy publikacji Cristofanilli 2016 podali obliczenia własne ilorazu szansy uzyskania korzyści klinicznej – w populacji ITT wyniósł on OR = 3,05 (95% CI: 2,07; 4,61), p < 0,0001, natomiast w populacji chorych z mierzalną chorobą OR = 3,10 (95% CI: 1,99; 4,92), p < 0,0001.

W analizie wstępnej (ang. *interim*) pacjentki otrzymujące palbocyklib wraz z fulwestrantem częściej uzyskiwały korzyść kliniczną z leczenia, niż pacjentki leczone tylko fulwestrantem, 34,0% vs 19,0%. Prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej z leczenia było o około 80% wyższe w przypadku zastosowania palbocyklibu: RB = 1,79 (95% CI: 1,28; 2,52), p = 0,0008. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 7 (95% CI: 5; 14), więc leczenie 7 pacjentek schematem z palbocyklibem dodanym do fulwestrantu zamiast samym fulwestrantem będzie skutkowało uzyskaniem jednego dodatkowego przypadku wystąpienia korzyści klinicznej.

W analizie końcowej uzyskano podobne wyniki – w populacji ITT 66,6% kobiet z grupy otrzymującej palbocyklib i fulwestrant oraz 39,7% z grupy otrzymującej fulwestrant oraz placebo uzyskało korzyść kliniczną, co stanowiło istotną statystycznie różnicę: RB = 1,68 (95% CI: 1,38; 2,05), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 6). Wyniki były również istotne w populacji chorych z chorobą mierzalną, RB = 1,76 (95% CI: 1,39; 2,24), p < 0,0001.

Wyniki przedstawione w ChPL Ibrance 2025 były bardzo zbliżone do wyników w publikacji Cristofanilli 2016: korzyść kliniczną odnotowano u 230 (66,3%) pacjentek z grupy interwencji oraz u 69 (39,7%) pacjentek z grupy kontrolnej, RB = 1,67 (95% CI: 1,37; 2,04), NNH = 4 (95% CI: 3; 6), p < 0,0001.

13.2.4.5 Ocena jakości życia

Szczegółowe wyniki odnośnie oceny jakości życia (punkt końcowy raportowany przez samych pacjentów) w badaniu PALOMA-3 przedstawiono w publikacji Harbeck 2016. Ocenę jakości życia

przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0) oraz jego modułu specyficznego dla raka piersi, EORTC QLQ-BR23. Kwestionariusz QLQ-C30 składa się z 30 pytań pogrupowanych w podskalach: 1 oceniającej ogólną jakość życia, 5 oceniających funkcjonowanie (fizyczne, pełnionej roli, emocjonalne, poznawcze oraz społeczne), 3 oceniających objawy (zmęczenie, nudności/wymioty, ból), oraz 5 oceniających inne objawy związane z nowotworem (duszność, zaburzenia snu, utratę apetytu, zaparcia oraz biegunki). Pacjenci wybierają odpowiedzi z 4-stopniowej skali (odpowiedzi od „wcale nie” do „bardzo”) dla oceny funkcjonowania oraz objawów, oraz z 7-stopniowej skali dla ogólnej oceny zdrowia i jakości życia. Moduł specyficzny dla raka piersi (QLQ-BR23) składa się z 23 pytań, ujętych w podskalach oceniających funkcjonowanie (postrzeganie własnego ciała, funkcjonowanie seksualne, satysfakcję z życia funkcjonalnego, postrzeganie przyszłości) oraz objawy (zdarzenia niepożądane przy terapii ogólnoustrojowej, objawy ze strony piersi, objawy ze strony ramion, dyskomfort związany z utratą włosów). Odpowiedzi na wszystkie pytania przeliczono na skalę 0-100 według standardowego algorytmu. Wyższy wynik dla skal oceniających funkcjonowanie oraz ogólną jakość życia oznaczał poprawę, natomiast dla skal oceniających objawy choroby, wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawu.

Pacjentki biorące udział w badaniu wypełniały kwestionariusze pierwszego dnia cyklu terapii, początkowo (pierwsze 4 cykle) w każdym kolejnym cyklu, a następnie co drugi (cykle 6, 8, 10 itd.) cykl oraz podczas wizyty na zakończenie leczenia (ang. *end of treatment visit*). Ocenę punktów końcowych związanych z jakością życia ocenianych przez pacjentki wykonano w populacji chorych, które miały wyjściowo ocenioną jakość życia, oraz przynajmniej 1 wynik oceny w dalszej części badania – N = 335 oraz N = 166, interwencja vs kontrola (liczebność pacjentek mogła różnić się w zależności od ocenianego instrumentu, dlatego przy każdym wyniku podano dla jakiej liczebności pacjentek wykonywano obliczenia).

13.2.4.5.1 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

W tabeli poniżej przedstawiono wynik oceny ogólnej jakości życia według kwestionariusza QLQ-C30, a także wyniki jego podskal oceniających funkcjonowanie oraz objawy choroby.

Tabela 147. Ocena jakości życia, kwestionariusz EORTC QLQ-C30; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie PALOMA-3 (Harbeck 2016).

Element oceny	PALBO+FULV		PBO+FULV		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD*)	N	średnia (SD*)	
Ogólna jakość życia	334	-0,90 (14,92)	166	-4,00 (15,12)	3,10 (0,31; 5,89); p = 0,0294
Podskale oceniające funkcjonowanie					
Funkcjonowanie fizyczne^	334	-0,69 (12,95)	166	-1,76 (12,78)	1,06 (-1,34; 3,46); p = 0,3845

Element oceny	PALBO+FULV		PBO+FULV		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD*)	N	średnia (SD*)	
Funkcjonowanie w danej roli^	334	-1,85 (17,70)	166	-3,75 (18,56)	1,90 (-1,45; 5,25); p = 0,2666
Funkcjonowanie emocjonalne	334	2,69 (14,92)	166	-1,94 (15,45)	4,63 (1,82; 7,44); p = 0,0012†
Funkcjonowanie poznawcze^	334	-1,76 (14,68)	166	-2,96 (14,61)	1,20 (-1,52; 3,93); p = 0,3871
Funkcjonowanie społeczne^	334	-0,56 (19,43)	166	-0,56 (18,56)	0,00 (-3,56; 3,56); p = 1,0000
Podskale oceniające objawy†					
Zmęczenie	bd.	bd.	bd.	bd.	-1,5 (-4,5; 1,5)
Nudności i wymioty	bd.	bd.	bd.	bd.	-2,5 (-4,8; -0,2); p = 0,0369
Ból	bd.	bd.	bd.	bd.	-5,3 (-8,5; -2,1); p = 0,0011
Duszność	bd.	bd.	bd.	bd.	-0,5 (-3,7; 2,8)
Bezsensowność	bd.	bd.	bd.	bd.	-2,0 (-5,5; 1,6)
Utrata apetytu	bd.	bd.	bd.	bd.	-0,6 (-4,1; 2,9)
Zaparcia	bd.	bd.	bd.	bd.	0,7 (-2,5; 3,9)
Biegunka	bd.	bd.	bd.	bd.	-0,6 (-2,8; 1,7)
Trudności finansowe	bd.	bd.	bd.	bd.	0,3 (-3,1; 3,6)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji *Harbeck 2016*;

‡ w publikacji *Harbeck 2016* podano, że dla różnicy między grupami p = 0,0016;

† sposób prezentacji danych dla podskal oceniających objawy nie pozwolił na przeprowadzenie obliczeń własnych, wszystkie prezentowane różnice między grupami zostały podane w publikacji *Harbeck 2016*.

W ocenie ogólnej odnotowano pogorszenie jakości życia w grupie kontroli, podczas gdy w grupie interwencji utrzymywała się na podobnym poziomie: -0,9 (SD: 14,92) vs -4,00 (SD: 15,2) punktów, różnica między grupami była istotna statystycznie: MD = 3,10 (95% CI: 0,31; 5,89), p = 0,0294. W obrębie podskal oceniających funkcjonowanie pacjentek, w większości przypadków nie stwierdzono znamiennych różnic między analizowanymi grupami – jedynie ocena funkcjonowania emocjonalnego uległa znamiennej poprawie: pacjentki otrzymujące palbocyklib wraz z fulwestrantem uzyskiwały wynik średnio o 4,63 punktu większy niż pacjentki z grupy kontrolnej, MD = 4,63 (95% CI: 1,82; 7,44), p = 0,0012.

W ocenie objawów choroby wykazano, że skojarzenie palbocyklibu z fulwestrantem znamienne zmniejsza nasilenie nudności i wymiotów oraz bólu, w porównaniu do terapii samym fulwestrantem – wynik podskali oceny nudności i wymiotów był niższy o 2,5 punktu, a wynik oceny bólu o 5,3 punktów w porównaniu do kontroli: MD = -2,5 (95% CI: -4,8; -0,2), p = 0,0369 oraz MD = -5,3 (95% CI: -8,5; -2,1),

$p = 0,0011$. W przypadku pozostałych objawów ocenianych w ramach podskal kwestionariusza, nie stwierdzono znamienych różnic między grupami

13.2.4.5.2 Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23

W tabeli poniżej zebrano wyniki dla oceny jakości życia w module kwestionariusza EORTC specyficznym dla raka piersi, QLQ-BR23, wyróżniając podskale obejmującą ocenę funkcjonowania oraz ocenę objawów.

Tabela 148. Ocena jakości życia, kwestionariusz EORTC QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie PALOMA-3 (Harbeck 2016).

Element oceny	MD (95% CI)* PALBO+FULV vs PBO+FULV
Podskale oceniające funkcjonowanie	
postrzeganie własnego ciała	2,3 (-0,7; 5,2)
funkcjonowanie seksualne	-0,8 (-3,1; 1,6)
satysfakcja z życia seksualnego	1,4 (-4,4; 7,3)
postrzeganie przyszłości	3,6 (-0,5; 7,6)
Podskale oceniające objawy	
zdarzenia niepożądane przy terapii ogólnoustrojowej	0,4 (-1,6; 2,3)
objawy ze strony piersi	-0,9 (-2,6; 0,7)
objawy ze strony ramion	-0,2 (-2,6; 2,2)
dyskomfort związany z utratą włosów	8,9 (1,1; 16,6); $p = 0,0255$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

W większości ocenianych elementów kwestionariusza, w których rozpatrywano funkcjonowanie pacjentki lub objawy choroby, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Wyjątek stanowił dyskomfort związany z utratą włosów, w przypadku którego obserwowano istotną poprawę podczas terapii z palbocyklibem, w porównaniu do samej terapii fulwestrantem: różnica punktowego wyniku oceny między tymi grupami wyniosła 8,9 (95% CI: 1,1; 16,6) i była znamienna statystycznie ($p = 0,0255$). Autorzy zaznaczyli, że ocenę tego elementu skali wykonano tylko u chorych, które miały utratę włosów (104 vs 55, interwencja vs kontrola).

13.2.4.5.3 Czas do pogorszenia jakości życia oraz odczuwanego bólu

W publikacji Harbeck 2016 autorzy wykonali analizę czasu do wystąpienia pogorszenia jakości życia (ogólna jakość życia według QLQ-C30) oraz czasu do pogorszenia odczuwanego bólu (podskala QLQ-C30), wykorzystując metodę Kaplana-Meiera. Pogorszenie jakości życia zdefiniowano jako zmniejszenie

wyniku punktowego skali o ≥ 10 punktów, bez ponownego zwiększenia wyniku powyżej tego progu. Analogicznie, pogorszenie odczuwanego bólu zdefiniowano jako zwiększenie wyniku skali oceniającej ten parametr o ≥ 10 punktów. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 149. Czas do pogorszenia jakości życia lub odczuwanego bólu; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie PALOMA-3 (Harbeck 2016).

Moment odcięcia danych	PALBO+FULV			PBO+FULV			HR (95% CI)
	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	
Pogorszenie jakości życia	335	80 (23,9%)	NO	166	52 (31,3%)	NO (5,7; NO)	0,641 (0,45; 0,91); p = 0,0065 [^]
Pogorszenie odczuwanego bólu	335	131 (39,1%)	8,0 (5,6; NO)	166	83 (50,0%)	2,8 (2,3; 5,4)	0,642 (0,487; 0,846); p < 0,001 [^]

[^] podana wartość p dotyczy jednostronnego testu log-rank;
NO – nie osiągnięto.

Mediana czasu do pogorszenia jakości życia nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup, natomiast hazard względny wyznaczony dla tego parametru okazał się znamienne niższy u pacjentek otrzymujących palbocyklib wraz z fulwestrantem niż u pacjentek otrzymujących fulwestrant: HR = 0,641 (95% CI: 0,45; 0,91), co świadczy o znamienne (p = 0,0065) mniejszym ryzyku pogorszenia jakości życia w danym czasie po zastosowaniu palbocyklibu.

W badaniu PALOMA-3 mediana czasu do pogorszenia odczuwanego bólu wynosiła 8 (95% CI: 5,6; nie osiągnięto) miesięcy i był znamienne wyższa niż mediana odnotowana w grupie kontrolnej, która wyniosła 2,8 (95% CI: 2,3; 5,4) miesiąca. Ryzyko pogorszenia odczuwanego bólu w danym czasie było znamienne niższe u chorych leczonych palbocyklibem i fulwestrantem, w porównaniu do samego fulwestrantu: HR = 0,642 (95% CI: 0,487; 0,846), p < 0,001.

13.2.5 Bezpieczeństwo

13.2.5.1 Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

Informacje o liczbie oraz odsetku pacjentek, które doświadczyły jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień jak również tych stopnia 3 lub 4) przedstawiono w publikacji Turner 2015, prezentującej wyniki dla analizy wstępnej (odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.), oraz w publikacji Verma 2016, dla dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych 16 marca 2015 r.). Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 150. Ocena częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *PALOMA-3* (Turner 2015, Verma 2016).

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Odcięcie danych 5 grudnia 2014 r. (Turner 2015)						
Bez względu na stopień	345	337 (97,7%)	172	153 (89,0%)	1,10 (1,04; 1,16) p = 0,0009	0,09 (0,04; 0,14) NNH = 12 (8; 27) p = 0,0005
3. lub 4. stopnia	345	239 (69,3%)	172	31 (18,0%)	3,84 (2,77; 5,33) p < 0,0001	0,51 (0,44; 0,59) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Odcięcie danych 16 marca 2015 r. (Verma 2016)						
Bez względu na stopień	345	342* (99%)	172	155* (90%)	1,10 (1,05; 1,16) p = 0,0002	0,09 (0,04; 0,14) NNH = 12 (8; 23) p = 0,0001
3. lub 4. stopnia	345	252* (73%)	172	38* (22%)	3,31 (2,48; 4,41) p < 0,0001	0,51 (0,43; 0,59) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W okresie do 5 grudnia 2014 roku zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia występowały nieco częściej u pacjentek otrzymujących palbocyklib wraz z fulwestrantem, w porównaniu do pacjentek otrzymujących sam fulwestrant, 97,7% vs 89,0%, co stanowiło znamiennej statystycznie różnicę: RR = 1,10 (95% CI: 1,04; 1,16), p = 0,0009. Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 12 (95% CI: 8; 27), co oznacza że lecząc 12 pacjentek terapią palbocyklibem i fulwestrantem, zamiast samym fulwestrantem, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego. Z kolei zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości wystąpiły u 69,3% chorych z grupy interwencji oraz u 18,0% chorych z grupy kontrolnej, co wskazywało na istotne, około 4-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych przy zastosowaniu palbocyklibu wraz z fulwestrantem, w porównaniu do samego fulwestrantu: RR = 3,84 (95% CI: 2,77; 5,33), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 3).

W dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych 16 marca 2015) odsetek pacjentek z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi bez względu na stopień uległ zwiększeniu do 99% w grupie interwencji oraz 90% w grupie kontroli, a zdarzeń w 3. lub 4. stopniu ciężkości – do odpowiednio 73% i 22%. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem bez względu na stopień oraz tych w 3 lub 4 stopniu wyniosło odpowiednio 1,10 (95% CI: 1,05; 1,16), NNH = 12 (95% CI: 8; 23), p = 0,0002 oraz 3,31 (95% CI: 2,48; 4,41), NNH = 2 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001.

13.2.5.2 Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane

Informacje o częstości występowania ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych w badaniu *PALOMA-3* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 151. Ocena częstości występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *PALOMA-3* (Turner 2015, Cristofanilli 2016).

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Analiza wstępna (Turner 2015, odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)	345	33* (9,6%)	172	24* (14,0%)	0,69 (0,42; 1,12) p = 0,1333	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1543
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.)	345	44 (12,8%)	172	30 (17,4%)	0,73 (0,48; 1,12) p = 0,1502	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1686

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno w analizie wstępnej, jak i końcowej nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych między grupą interwencji, a kontrolą, odpowiednio RR = 0,69 (95% CI: 0,42; 1,12), p = 0,1333 oraz RR = 0,73 (95% CI: 0,48; 1,12), p = 0,1502.

W badaniu *Turner 2015* (wyniki analizy wstępnej) podano dodatkowo, że żadne indywidualne ciężkie zdarzenie niepożądane nie wystąpiło u więcej niż 1% pacjentek otrzymujących palbocyklib.

13.2.5.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Informacje o częstości przerywania leczenia w grupie interwencji lub kontrolnej z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 152. Ocena częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *PALOMA-3* (Turner 2015, Cristofanilli 2016).

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Analiza wstępna (Turner 2015, odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)	345	9 (2,6%)	172	3 (1,7%)	1,50 (0,41; 5,45) p = 0,5420	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5113
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.)	345	14 (4,1%)	172	3 (1,7%)	2,33 (0,68; 7,99) p = 0,1797	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1124

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W momencie przeprowadzania analizy wstępnej (Turner 2015), z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie przerwało 2,6% chorych w grupie otrzymującej palbocyklib wraz z fulwestrantem, natomiast w grupie fulwestrantu odsetek ten wyniósł 1,7% – różnice te nie były znamienne statystycznie, RR = 1,50 (95% CI: 0,41; 5,45), p = 0,5420. W publikacji *Cristofanilli 2016*, prezentujące wyniki końcowej analizy, odsetek

chorych przerywających leczenie w grupie interwencji wzrósł do 4,1%, natomiast w grupie kontrolnej pozostał bez zmian, jednak ryzyko przerwania leczenia wciąż nie różniło się statystycznie między analizowanymi grupami: RR = 2,33 (95% CI: 0,68; 7,99), p = 0,1797.

13.2.5.4 Zgony

W publikacji *Turner 2015* podano, że w trakcie leczenia odnotowano 1 zgon w grupie fulwestrantu z przyczyn innych niż progresja choroby (jeden przypadek krwotoku śródmózgowego), nie określono jednak związku tego zdarzenia z leczeniem. W publikacji *Cristofanilli 2016*, prezentującej wyniki końcowej analizy stwierdzono, że w trakcie leczenia oraz w okresie 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku, nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu wynikającego z toksyczności związanej z leczeniem. Odnotowano jednak 5 (1,4%) zdarzeń niepożądanych 5. stopnia (zgon) w grupie interwencji, nie związanych ze stosowanym leczeniem.

13.2.5.5 Hematologiczne zdarzenia niepożądane

13.2.5.5.1 Bez względu na stopień nasilenia

Hematologiczne zdarzenia niepożądane odnotowane wśród chorych leczonych w ramach badania *PALOMA-3* w analizie wstępnej oraz końcowej zebrano w tabeli poniżej. W publikacji *Turner 2015* przedstawiono tylko zdarzenia występujące z częstością większą niż 10%. Podano również wyniki z dwóch odcięć danych dla analizy przeżycia całkowitego, przedstawionej w publikacji *Turner 2018* – odcięcie danych 13.04.2018 r., oraz w publikacji *Cristofanilli 2022* – odcięcie danych 17.08.2020 roku.

Tabela 153. Ocena częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *PALOMA-3* (*Turner 2015, Cristofanilli 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022*).

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Analiza wstępna (Turner 2015, odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)						
Neutropenia	345	272 (78,8%)	172	6 (3,5%)	22,60 (10,28; 49,70) p < 0,0001	0,75 (0,70; 0,80) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Niedokrwistość	345	90 (26,1%)	172	17 (9,9%)	2,64 (1,63; 4,29) p < 0,0001	0,16 (0,10; 0,23) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001
Leukopenia	345	157 (45,5%)	172	7 (4,1%)	11,18 (5,36; 23,31) p < 0,0001	0,41 (0,35; 0,47) NNH = 3 (3; 3) p < 0,0001

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Trombocytopenia	345	67 (19,4%)	172	0 (0,0%)	67,50 (4,20; 1083,76) p = 0,0029	0,19 (0,15; 0,24) NNH = 6 (5; 7) p < 0,0001
Analiza końcowa PFS (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.)						
Neutropenia	345	279 (80,9%)	172	6 (3,5%)	23,18 (10,55; 50,97) p < 0,0001	0,77 (0,72; 0,82) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Niedokrwistość	345	96 (27,8%)	172	19 (11,0%)	2,52 (1,60; 3,98) p < 0,0001	0,17 (0,10; 0,23) NNH = 6 (5; 10) p < 0,0001
Leukopenia	345	171 (49,6%)	172	7 (4,1%)	12,18 (5,85; 25,36) p < 0,0001	0,45 (0,39; 0,52) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
Trombocytopenia	345	73 (21,2%)	172	0 (0,0%)	73,50 (4,58; 1179,10) p = 0,0024	0,21 (0,17; 0,26) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
Limfopenia	345	6 (1,7%)	172	2 (1,2%)	1,50 (0,31; 7,33) p = 0,6197	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5931
Uaktualniona analiza (Turner 2018, odcięcie danych 13.04.2018 r.)						
Neutropenia	345	290 (84,1%)	172	6 (3,5%)	24,10 (10,96; 52,96) p < 0,0001	0,81 (0,76; 0,85) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Leukopenia	345	207 (60,0%)	172	9 (5,2%)	11,47 (6,04; 21,79) p < 0,0001	0,55 (0,49; 0,61) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Niedokrwistość	345	109 (31,6%)	172	24 (14,0%)	2,26 (1,51; 3,39) p < 0,0001	0,18 (0,11; 0,25) NNH = 6 (5; 10) p < 0,0001
Trombocytopenia	345	88 (25,5%)	172	0 (0,0%)	88,50 (5,53; 1417,47) p = 0,0015	0,26 (0,21; 0,30) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
Uaktualniona analiza (Cristofanilli 2022, odcięcie danych 17.08.2020 r.)						
Neutropenia	345	291 (84,3%)	172	6 (3,5%)	24,18 (11,00; 53,14) p < 0,0001	0,81 (0,76; 0,86) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Leukopenia	345	208 (60,3%)	172	9 (5,2%)	11,52 (6,06; 21,89) p < 0,0001	0,55 (0,49; 0,61) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Niedokrwistość	345	111 (32,2%)	172	23 (13,4%)	2,41 (1,60; 3,63) p < 0,0001	0,19 (0,12; 0,26) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001
Trombocytopenia	345	89 (25,8%)	172	0 (0,0%)	89,50 (5,59; 1433,36) p = 0,0015	0,26 (0,21; 0,30) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
Gorączka neutropeniczna	345	4 (1,2%)	172	0 (0,0%)	4,50 (0,24; 83,11) p = 0,3120	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1138

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Poza limfopenią, dla której nie stwierdzono różnic w ryzyku wystąpienia w grupie interwencji w porównaniu do kontroli, oceniane hematologiczne zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia występowały znamienne częściej u pacjentek otrzymujących palbocyklib wraz z fulwestrantem, niż u chorych otrzymujących sam fulwestrant – różnice te obserwowano zarówno w krótszym okresie obserwacji w momencie przeprowadzenia analizy wstępnej, jak i w dłuższym, przy analizie końcowej.

W dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych 16 marca 2015 roku) najczęściej obserwowanym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia – wystąpiła u 80,9% pacjentek z grupy interwencji w porównaniu do 3,5% w kontroli, co przekładało się na ponad 20-krotny wzrost ryzyka wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w grupie interwencji: RR = 23,18 (95% CI: 10,55; 50,97), $p < 0,0001$, NNH = 2 (95% CI: 2; 2). W dalszej kolejności stwierdzano leukopenię (49,6% vs 4,1%) oraz niedokrwistość (27,8% vs 11,0%) – ryzyko wystąpienia tych zdarzeń było większe w grupie interwencji odpowiednio około 2,5 i 12 razy, RR = 2,52 (95% CI: 1,60; 3,98), $p < 0,0001$, NNH = 6 (95% CI: 5; 10) oraz RR = 12,18 (95% CI: 5,85; 25,36), $p < 0,0001$, NNH = 3 (95% CI: 2; 3). Największe różnice wobec grupy kontrolnej odnotowano dla trombocytopenii – zdarzenie to wystąpiło u 21,2% chorych z grupy interwencji oraz u żadnej pacjentki z grupy kontrolnej, co przekładało się na znaczne zwiększenie ryzyka tego zdarzenia przy zastosowaniu palbocyklibu: RR = 73,50 (95% CI: 4,58; 1179,10), $p = 0,0024$, NNH = 5 (95% CI: 4; 6).

13.2.5.5.2 W 3. lub 4. stopniu nasilenia

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie częstości występowania zdarzeń hematologicznych w 3. lub 4. stopniu nasilenia w momencie przeprowadzenia analizy wstępnej oraz końcowej (dane z publikacji *Turner 2015* dotyczą zdarzeń występujących z częstością przynajmniej 10%). Podano również wyniki z dwóch odcięć danych dla analizy przeżycia całkowitego, przedstawionej w publikacji *Turner 2018* – odcięcie danych 13.04.2018 r., oraz w publikacji *Cristofanilli 2022* – odcięcie danych 17.08.2020 roku.

Tabela 154. Ocena częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *PALOMA-3* (*Turner 2015*, *Cristofanilli 2016*, *Verma 2016*, *Turner 2018*, *Cristofanilli 2022*).

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Analiza wstępna (Turner 2015, odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)						

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Neutropenia	345	214 (62,0%)	172	1 (0,6%)	106,69 (15,09; 754,40) p < 0,0001	0,61 (0,56; 0,67) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Niedokrwistość	345	9 (2,6%)	172	3 (1,7%)	1,50 (0,41; 5,45) p = 0,5420	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5113
Leukopenia	345	87 (25,2%)	172	1 (0,6%)	43,37 (6,09; 308,75) p = 0,0002	0,25 (0,20; 0,29) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
Trombocytopenia	345	8 (2,3%)	172	0 (0,0%)	8,50 (0,49; 146,41) p = 0,1406	0,02 (0,01; 0,04) p = 0,0124
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.)						
Neutropenia	345	223 (64,6%)	172	1 (0,6%)	111,18 (15,73; 785,99) p < 0,0001	0,64 (0,59; 0,69) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Niedokrwistość	345	10 (2,9%)	172	3 (1,7%)	1,66 (0,46; 5,96) p = 0,4357	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3912
Leukopenia	345	95 (27,5%)	172	2 (1,2%)	23,68 (5,91; 94,93) p < 0,0001	0,26 (0,21; 0,31) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
Trombocytopenia	345	8 (2,3%)	172	0 (0,0%)	8,50 (0,49; 146,41) p = 0,1406	0,02 (0,01; 0,04) p = 0,0124
Limfopenia	345	2 (0,6%)	172	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,92) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
Analiza końcowa (Verma 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.)						
Gorączka neutropeniczna	345	3 (0,9%)	172	2 (1,2%)	0,75 (0,13; 4,43) p = 0,7490	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7596
Uaktualniona analiza (Turner 2018, odcięcie danych 13.04.2018 r.)						
Neutropenia	345	240 (69,6%)	172	0 (0,0%)	240,50 (15,09; 3832,98) p = 0,0001	0,70 (0,65; 0,74) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Leukopenia	345	132 (38,3%)	172	1 (0,6%)	65,81 (9,28; 466,66) p < 0,0001	0,38 (0,32; 0,43) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Niedokrwistość	345	15 (4,4%)	172	4 (2,3%)	1,87 (0,63; 5,55) p = 0,2595	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2032
Trombocytopenia	345	10 (2,9%)	172	0 (0,0%)	10,50 (0,62; 178,13) p = 0,1036	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 35 (21; 109) p = 0,0041
Uaktualniona analiza (Cristofanilli 2022, odcięcie danych 17.08.2020 r.)						
Neutropenia	345	240 (69,6%)	172	0 (0,0%)	240,50 (15,09; 3832,98) p = 0,0001	0,70 (0,65; 0,74) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Leukopenia	345	133 (38,6%)	172	1 (0,6%)	66,31 (9,35; 470,17) p < 0,0001	0,38 (0,33; 0,43) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Niedokrwistość	345	15 (4,4%)	172	4 (2,3%)	1,87 (0,63; 5,55) p = 0,2595	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2032
Trombocytopenia	345	10 (2,9%)	172	0 (0,0%)	10,50 (0,62; 178,13) p = 0,1036	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 35 (21; 109) p = 0,0041
Gorączka neutropeniczna	345	4 (1,2%)	172	0 (0,0%)	4,50 (0,24; 83,11) p = 0,3120	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1138

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu ciężkości obserwowano częściej u pacjentek otrzymujących palbocyklikb wraz z fulwestrantem niż u pacjentek otrzymujących fulwestrant (zarówno podczas analizy wstępnej, jak i końcowej), jednak znamienne statystycznie różnice odnotowano tylko dla dwóch: neutropenii oraz leukopenii.

W dłuższym okresie obserwacji (analiza końcowa, odcięcie danych 16 marca 2015 roku) neutropenię odnotowano u 64,6% chorych z grupy interwencji, oraz u 0,6% chorych z grupy kontrolnej – ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego było więc około stukrotnie większe w przypadku skojarzenia palbocyklikbu oraz fulwestrantu, RR = 111,18 (95% CI: 15,73; 785,99), $p < 0,0001$, NNH = 2 (95% CI: 2; 2). Leukopenia wystąpiła u 27,5% kobiet otrzymujących palbocyklikb i fulwestrant w porównaniu do 1,2% przypadków odnotowanych w grupie kontrolnej – ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego było ponad 20-krotnie większe w grupie interwencji, co stanowiło znamienne statystycznie różnicę: RR = 23,68 (95% CI: 5,91; 94,93), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 4; 5).

Dodatkowo, w publikacji *Cristofanilli 2016* podano, że nie odnotowano żadnego hematologicznego zdarzenia niepożądanego w 5. stopniu nasilenia.

W publikacji *Verma 2016* przedstawiono bardziej szczegółową analizę neutropenii 3 lub 4 stopnia. Mediana czasu do pojawienia się neutropenii ≥ 3 stopnia wyniosła 16 (zakres: 13-293) dni, natomiast mediana czasu jej trwania – 7 (zakres 1-98) dni. W analizie czynników predykcyjnych, w większości rozpatrywanych charakterystyk nie stwierdzono ich istotnego związku z ryzykiem wystąpienia neutropenii w 3 lub 4 stopniu ciężkości, z wyjątkiem rasy azjatyckiej oraz mniejszej niż mediana wyjściowej liczby neutrofili. Autorzy przeprowadzili również wieloczynnikową analizę mającą na celu ocenę związku ryzyka wystąpienia zakażeń z neutropenią 3. lub 4. stopnia, i nie wykazano by obecność neutropenii istotnie wpływała na częstość zakażeń ($p = 0,17$). Zaznaczono, że pomimo relatywnie dużej częstości występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia, związana z nią gorączka neutropeniczna występowała bardzo rzadko: 0,9% vs 1,2% dla interwencji vs kontrola, co nie było znamienne statystycznie różnicą: RR = 0,75

(95% CI: 0,13; 4,43), $p = 0,7490$. Przyjęta strategia modyfikacji dawki w przypadku pojawienia się neutropenii w stopniu ciężkim była efektywna w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia kolejnych zdarzeń: na 21 (6%) pacjentek z redukcją dawki palbocyklibu wynikającej z pojawienia się neutropenii 4. stopnia w 1 oraz 2 cyklu leczenia, tylko u 1 stwierdzono neutropenię w tym stopniu w kolejnych cyklach. W publikacji wykazano, że pojawienie się neutropenii w stopniu ciężkim, a także modyfikacja dawkowania będąca konsekwencją tego zdarzenia niepożądanego nie wpływały znamienne na efektywność terapii – nie wykazano znamienych statystycznie różnic w PFS w podgrupach pacjentek z neutropenią ≥ 3 stopnia oraz pacjentek z neutropenią ≤ 2 stopnia: mediana PFS odpowiednio 11,1 vs 11,0 miesiąca, HR = 0,98 (95% CI: 0,64; 1,51), $p = 0,93$.

13.2.5.6 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

13.2.5.6.1 Bez względu na stopień nasilenia

Informacje odnośnie częstości występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, odnotowane w trakcie badania *PALOMA-3* zebrano w tabeli poniżej. Przedstawiono zarówno zdarzenia niepożądane odnotowane do momentu przeprowadzenia analizy wstępnej (odcięcie danych 5 grudnia 2014 roku, publikacja *Turner 2015*), jak i te odnotowane w dłuższym okresie obserwacji, przy analizie końcowej (odcięcie danych 16 marca 2015 roku). Podano również wyniki z dwóch odcięć danych dla analizy przeżycia całkowitego, przedstawionej w publikacji *Turner 2018* – odcięcie danych 13.04.2018 r., oraz w publikacji *Cristofanilli 2022* – odcięcie danych 17.08.2020 roku.

Tabela 155. Ocena częstości występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie *PALOMA-3* (*Turner 2015*, *Cristofanilli 2016*, *Turner 2018*, *Cristofanilli 2022*).

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Analiza wstępna (Turner 2015, odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)						
Zmęczenie	345	131 (38,0%)	172	46 (26,7%)	1,42 (1,07; 1,88) p = 0,0147	0,11 (0,03; 0,20) NNH = 9 (6; 35) p = 0,0085
Nudności	345	100 (29,0%)	172	45 (26,2%)	1,11 (0,82; 1,50) p = 0,5040	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4961
Ból głowy	345	73 (21,2%)	172	30 (17,4%)	1,21 (0,83; 1,78) p = 0,3236	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,3063
Zakażenia górnych dróg oddechowych	345	67 (19,4%)	172	28 (16,3%)	1,19 (0,80; 1,78) p = 0,3889	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,3735
Biegunka	345	66 (19,1%)	172	30 (17,4%)	1,10 (0,74; 1,62) p = 0,6431	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,6377

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaparcia	345	58 (16,8%)	172	24 (14,0%)	1,20 (0,78; 1,87) p = 0,4056	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,3896
Łysienie	345	51 (14,8%)	172	10 (5,8%)	2,54 (1,32; 4,88) p = 0,0051	0,09 (0,04; 0,14) NNH = 12 (8; 27) p = 0,0006
Uderzenia gorąca	345	51 (14,8%)	172	28 (16,3%)	0,91 (0,59; 1,39) p = 0,6551	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,6600
Wymioty	345	50 (14,5%)	172	21 (12,2%)	1,19 (0,74; 1,91) p = 0,4799	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4663
Bóle stawów	345	45 (13,0%)	172	28 (16,3%)	0,80 (0,52; 1,24) p = 0,3179	-0,03 (-0,10; 0,03) p = 0,3339
Kaszel	345	45 (13,0%)	172	18 (10,5%)	1,25 (0,74; 2,09) p = 0,4020	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3830
Utrata apetytu	345	44 (12,8%)	172	13 (7,6%)	1,69 (0,93; 3,05) p = 0,0827	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0543
Zapalenie jamy ustnej	345	40 (11,6%)	172	4 (2,3%)	4,99 (1,81; 13,71) p = 0,0019	0,09 (0,05; 0,13) NNH = 11 (8; 20) p < 0,0001
Ból pleców	345	39 (11,3%)	172	26 (15,1%)	0,75 (0,47; 1,19) p = 0,2169	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2364
Zawroty głowy	345	37 (10,7%)	172	16 (9,3%)	1,15 (0,66; 2,01) p = 0,6167	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6078
Duszność	345	37 (10,7%)	172	11 (6,4%)	1,68 (0,88; 3,21) p = 0,1178	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,0835
Bóle kończyn	345	34 (9,9%)	172	19 (11,0%)	0,89 (0,52; 1,52) p = 0,6734	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6790
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.)						
Zakażenia	345	144 (41,7%)	172	52 (30,2%)	1,38 (1,07; 1,79) p = 0,0147	0,12 (0,03; 0,20) NNH = 9 (5; 35) p = 0,0088
Zmęczenie	345	135 (39,1%)	172	49 (28,5%)	1,37 (1,05; 1,80) p = 0,0216	0,11 (0,02; 0,19) NNH = 10 (6; 47) p = 0,0140
Nudności	345	112 (32,5%)	172	47 (27,3%)	1,19 (0,89; 1,58) p = 0,2399	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2246
Ból głowy	345	80 (23,2%)	172	33 (19,2%)	1,21 (0,84; 1,74) p = 0,3048	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2878
Biegunka	345	74 (21,4%)	172	32 (18,6%)	1,15 (0,79; 1,67) p = 0,4536	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4420
Zaparcie	345	66 (19,1%)	172	27 (15,7%)	1,22 (0,81; 1,83) p = 0,3429	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,3253
Łysienie	345	58 (16,8%)	172	11 (6,4%)	2,63 (1,42; 4,88) p = 0,0022	0,10 (0,05; 0,16) NNH = 10 (7; 20) p = 0,0001

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Wymioty	345	58 (16,8%)	172	25 (14,5%)	1,16 (0,75; 1,78) p = 0,5089	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4978
Uderzenia gorąca	345	53 (15,4%)	172	29 (16,9%)	0,91 (0,60; 1,38) p = 0,6596	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,6643
Utrata apetytu	345	52 (15,1%)	172	14 (8,1%)	1,85 (1,06; 3,25) p = 0,0314	0,07 (0,01; 0,12) NNH = 15 (9; 74) p = 0,0146
Wysypka	345	52 (15,1%)	172	9 (5,2%)	2,88 (1,45; 5,71) p = 0,0024	0,10 (0,05; 0,15) NNH = 11 (7; 21) p = 0,0001
Ból pleców	345	51 (14,8%)	172	29 (16,9%)	0,88 (0,58; 1,33) p = 0,5370	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5453
Kaszel	345	51 (14,8%)	172	22 (12,8%)	1,16 (0,73; 1,84) p = 0,5421	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5316
Ból stawów	345	49 (14,2%)	172	27 (15,7%)	0,90 (0,59; 1,39) p = 0,6503	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,6555
Bóle kończyn	345	43 (12,5%)	172	21 (12,2%)	1,02 (0,63; 1,66) p = 0,9341	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9338
Zapalenie jamy ustnej	345	43 (12,5%)	172	4 (2,3%)	5,36 (1,96; 14,69) p = 0,0011	0,10 (0,06; 0,14) NNH = 10 (7; 17) p < 0,0001
Zawroty głowy	345	41 (11,9%)	172	16 (9,3%)	1,28 (0,74; 2,21) p = 0,3810	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3596
Duszność	345	40 (11,6%)	172	14 (8,1%)	1,42 (0,80; 2,55) p = 0,2323	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2016
Gorączka	345	38 (11,0%)	172	9 (5,2%)	2,10 (1,04; 4,25) p = 0,0380	0,06 (0,01; 0,10) NNH = 18 (10; 92) p = 0,0157
Bezsenność	345	33 (9,6%)	172	12 (7,0%)	1,37 (0,73; 2,59) p = 0,3300	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,3017
Ból brzucha	345	27 (7,8%)	172	10 (5,8%)	1,35 (0,67; 2,72) p = 0,4067	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3810
Zakażenia górnych dróg oddechowych	345	27 (7,8%)	172	12 (7,0%)	1,12 (0,58; 2,16) p = 0,7310	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7258
Ból mięśniowo-szkieletowy	345	26 (7,5%)	172	12 (7,0%)	1,08 (0,56; 2,09) p = 0,8186	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,8162
Zwiększona aktywność AST	345	24 (7,0%)	172	8 (4,7%)	1,50 (0,69; 3,26) p = 0,3111	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2747
Ból w miejscu wstrzyknięcia	345	22 (6,4%)	172	17 (9,9%)	0,65 (0,35; 1,18) p = 0,1563	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1821
Depresja	345	21 (6,1%)	172	10 (5,8%)	1,05 (0,50; 2,17) p = 0,9020	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,9012
Nadciśnienie tętnicze	345	21 (6,1%)	172	4 (2,3%)	2,62 (0,91; 7,51) p = 0,0734	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0293

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zwiększona aktywność ALT	345	19 (5,5%)	172	6 (3,5%)	1,58 (0,64; 3,88) p = 0,3197	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2782
Ból kości	345	17 (4,9%)	172	7 (4,1%)	1,21 (0,51; 2,86) p = 0,6633	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6525
Ból	345	17 (4,9%)	172	14 (8,1%)	0,61 (0,31; 1,20) p = 0,1500	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1787
Wzdęcie brzucha	345	16 (4,6%)	172	8 (4,7%)	1,00 (0,44; 2,28) p = 0,9945	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9945
Refluks żołądkowo-przełykowy	345	16 (4,6%)	172	3 (1,7%)	2,66 (0,79; 9,00) p = 0,1160	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0552
Ból w nadbrzuszu	345	14 (4,1%)	172	13 (7,6%)	0,54 (0,26; 1,12) p = 0,0960	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,1245
Złe samopoczucie	345	12 (3,5%)	172	7 (4,1%)	0,85 (0,34; 2,13) p = 0,7363	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7426
Ból szyi	345	11 (3,2%)	172	6 (3,5%)	0,91 (0,34; 2,43) p = 0,8570	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8590
Ból w klatce piersiowej	345	8 (2,3%)	172	11 (6,4%)	0,36 (0,15; 0,88) p = 0,0258	-0,04 (-0,08; 0,00) NNT = 25 (13; 1111) p = 0,0450
Odwodnienie	345	8 (2,3%)	172	2 (1,2%)	1,99 (0,43; 9,29) p = 0,3793	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3152
Płyn w jamie opłucnej	345	6 (1,7%)	172	5 (2,9%)	0,60 (0,19; 1,93) p = 0,3905	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4243
Hiperkalcemia	345	5 (1,4%)	172	2 (1,2%)	1,25 (0,24; 6,36) p = 0,7911	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7830
Migrena	345	5 (1,4%)	172	2 (1,2%)	1,25 (0,24; 6,36) p = 0,7911	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7830
Hiponatremia	345	4 (1,2%)	172	2 (1,2%)	1,00 (0,18; 5,39) p = 0,9973	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9973
Zapalenie tkanki łącznej	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978
Próchnica zębów	345	3 (0,9%)	172	2 (1,2%)	0,75 (0,13; 4,43) p = 0,7490	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7596
Gorączka neutropeniczna	345	3 (0,9%)	172	2 (1,2%)	0,75 (0,13; 4,43) p = 0,7490	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7596
Hiperglikemia	345	3 (0,9%)	172	3 (1,7%)	0,50 (0,10; 2,44) p = 0,3908	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4334
Zatorowość płucna	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978
Zapalenie płuc	345	3 (0,9%)	172	3 (1,7%)	0,50 (0,10; 2,44) p = 0,3908	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4334
Migotanie przedsionków	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	345	2 (0,6%)	172	3 (1,7%)	0,33 (0,06; 1,97) p = 0,2251	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2803
Zakrzepica żył głębokich	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Zatkanie urządzenia medycznego	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Róża	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Progresja choroby	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Niewydolność wątroby	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Próba samobójcza	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Infekcja wirusowa	345	2 (0,6%)	172	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,92) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
Dysplazja odbytu i narządów płciowych	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Bakteriemia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
wzrost masy guza piersi	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zespół ogona końskiego	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Kamica żółciowa	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Polekowe uszkodzenie wątroby	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Wydłużenie odstępu QT	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Rak endometrium	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Pogorszenie ogólnej sprawności fizycznej	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Granulocytopenia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zaburzenia czynności wątroby	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Obturacyjna przepuklina rozworu przełykowego	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Hiperkaliemia	345	1 (0,3%)	172	5 (2,9%)	0,10 (0,01; 0,85) p = 0,0347	-0,03 (-0,05; 0,00) NNT = 39 (20; 2320) p = 0,0463
Niedrożność jelit	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Nieprawidłowy wynik testów czynności wątroby	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Infekcje dolnych dróg oddechowych	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Neutrofilia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Ból opłucnowy	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zaburzenia psychiatryczne	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Uspokojenie polekowe	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Syringomielia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zwiększone stężenie troponiny	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Owrzodzenie nowotworowe	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zakażenie rany	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Uaktualniona analiza (Turner 2018, odcięcie danych 13.04.2018 r.)						
Zakażenia	345	188 (54,5%)	172	60 (34,9%)	1,56 (1,25; 1,96) p = 0,0001	0,20 (0,11; 0,28) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
Zmęczenie	345	152 (44,1%)	172	54 (31,4%)	1,40 (1,09; 1,80) p = 0,0081	0,13 (0,04; 0,21) NNH = 8 (5; 26) p = 0,0043
Nudności	345	124 (35,9%)	172	53 (30,8%)	1,17 (0,90; 1,52) p = 0,2541	0,05 (-0,03; 0,14) p = 0,2403
Zapalenie jamy ustnej	345	104 (30,1%)	172	24 (14,0%)	2,16 (1,44; 3,24) p = 0,0002	0,16 (0,09; 0,23) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001
Ból głowy	345	99 (28,7%)	172	37 (21,5%)	1,33 (0,96; 1,86) p = 0,0874	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0702
Biegunka	345	94 (27,3%)	172	35 (20,4%)	1,34 (0,95; 1,89) p = 0,0946	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0766
Kaszel	345	77 (22,3%)	172	24 (14,0%)	1,60 (1,05; 2,43) p = 0,0284	0,08 (0,02; 0,15) NNH = 12 (7; 64) p = 0,0158

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaparcia	345	76 (22,0%)	172	28 (16,3%)	1,35 (0,91; 2,00) p = 0,1312	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,1094
Wymioty	345	75 (21,7%)	172	28 (16,3%)	1,34 (0,90; 1,98) p = 0,1498	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1278
Ból stawów	345	69 (20,0%)	172	37 (21,5%)	0,93 (0,65; 1,33) p = 0,6875	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,6909
Łysienie	345	67 (19,4%)	172	11 (6,4%)	3,04 (1,65; 5,59) p = 0,0004	0,13 (0,07; 0,19) NNH = 8 (6; 14) p < 0,0001
Ból pleców	345	66 (19,1%)	172	34 (19,8%)	0,97 (0,67; 1,40) p = 0,8627	-0,01 (-0,08; 0,07) p = 0,8634
Wysypka	345	63 (18,3%)	172	10 (5,8%)	3,14 (1,65; 5,97) p = 0,0005	0,12 (0,07; 0,18) NNH = 9 (6; 15) p < 0,0001
Zmniejszony apetyt	345	60 (17,4%)	172	18 (10,5%)	1,66 (1,01; 2,72) p = 0,0439	0,07 (0,01; 0,13) NNH = 15 (8; 118) p = 0,0255
Ból kończyn	345	59 (17,1%)	172	27 (15,7%)	1,09 (0,72; 1,65) p = 0,6873	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,6828
Zawroty głowy	345	58 (16,8%)	172	18 (10,5%)	1,61 (0,98; 2,64) p = 0,0611	0,06 (0,00; 0,12) NNH = 16 (9; 328) p = 0,0395
Uderzenia gorąca	345	56 (16,2%)	172	30 (17,4%)	0,93 (0,62; 1,39) p = 0,7272	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7302
Duszność	345	48 (13,9%)	172	16 (9,3%)	1,50 (0,88; 2,55) p = 0,1406	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,1112
Gorączka	345	47 (13,6%)	172	10 (5,8%)	2,34 (1,21; 4,52) p = 0,0111	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 37) p = 0,0024
Bezsenność	345	43 (12,5%)	172	17 (9,9%)	1,26 (0,74; 2,14) p = 0,3918	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3717
Ból mięśniowo-szkieletowy	345	43 (12,5%)	172	16 (9,3%)	1,34 (0,78; 2,31) p = 0,2919	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2657
Wzrost aktywności AST	345	40 (11,6%)	172	13 (7,6%)	1,53 (0,84; 2,79) p = 0,1611	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1280
Niestrawność	345	40 (11,6%)	172	9 (5,2%)	2,22 (1,10; 4,46) p = 0,0258	0,06 (0,02; 0,11) NNH = 16 (10; 62) p = 0,0086
Obrzęk obwodowy	345	36 (10,4%)	172	13 (7,6%)	1,38 (0,75; 2,53) p = 0,2979	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2689
Skurcze mięśni	345	35 (10,1%)	172	12 (7,0%)	1,45 (0,77; 2,73) p = 0,2438	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2110
Ból mięśni	345	35 (10,1%)	172	15 (8,7%)	1,16 (0,65; 2,07) p = 0,6071	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,5974
Uaktualniona analiza (Cristofanilli 2022, odcięcie danych 17.08.2020 r.)						

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zakażenia	345	190 (55,1%)	172	61 (35,5%)	1,55 (1,24; 1,94) p = 0,0001	0,20 (0,11; 0,28) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
Zmęczenie	345	151 (43,8%)	172	55 (32,0%)	1,37 (1,07; 1,76) p = 0,0133	0,12 (0,03; 0,21) NNH = 9 (5; 33) p = 0,0080
Mdłości	345	125 (36,2%)	172	52 (30,2%)	1,20 (0,92; 1,56) p = 0,1834	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1683
Zapalenie jamy ustnej	345	107 (31,0%)	172	24 (14,0%)	2,22 (1,49; 3,33) p = 0,0001	0,17 (0,10; 0,24) NNH = 6 (5; 11) p < 0,0001
Ból głowy	345	102 (29,6%)	172	37 (21,5%)	1,37 (0,99; 1,91) p = 0,0579	0,08 (0,00; 0,16) NNH = 13 (7; 401) p = 0,0431
Biegunka	345	94 (27,2%)	172	35 (20,3%)	1,34 (0,95; 1,89) p = 0,0946	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0766
Ból stawów	345	92 (26,7%)	172	43 (25,0%)	1,07 (0,78; 1,46) p = 0,6856	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,6822
Kaszel	345	79 (22,9%)	172	24 (14,0%)	1,64 (1,08; 2,49) p = 0,0204	0,09 (0,02; 0,16) NNH = 12 (7; 47) p = 0,0101
Zaparcia	345	77 (22,3%)	172	29 (16,9%)	1,32 (0,90; 1,95) p = 0,1543	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1326
Wymioty	345	76 (22,0%)	172	28 (16,3%)	1,35 (0,91; 2,00) p = 0,1312	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,1094
Łysienie	345	68 (19,7%)	172	11 (6,4%)	3,08 (1,67; 5,67) p = 0,0003	0,13 (0,08; 0,19) NNH = 8 (6; 13) p < 0,0001
Ból pleców	345	66 (19,1%)	172	34 (19,8%)	0,97 (0,67; 1,40) p = 0,8627	-0,01 (-0,08; 0,07) p = 0,8634
Wysypka	345	65 (18,8%)	172	10 (5,8%)	3,24 (1,71; 6,15) p = 0,0003	0,13 (0,08; 0,18) NNH = 8 (6; 14) p < 0,0001
Ból kończyn	345	63 (18,3%)	172	27 (15,7%)	1,16 (0,77; 1,76) p = 0,4719	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4597
Zmniejszony apetyt	345	61 (17,7%)	172	18 (10,5%)	1,69 (1,03; 2,77) p = 0,0370	0,07 (0,01; 0,13) NNH = 14 (8; 90) p = 0,0203
Zawroty głowy	345	59 (17,1%)	172	18 (10,5%)	1,63 (1,00; 2,68) p = 0,0518	0,07 (0,01; 0,13) NNH = 16 (8; 174) p = 0,0318
Uderzenia gorąca	345	57 (16,5%)	172	30 (17,4%)	0,95 (0,63; 1,42) p = 0,7918	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7936
Wzrost aktywności AST	345	42 (12,2%)	172	13 (7,6%)	1,61 (0,89; 2,92) p = 0,1161	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,0846

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Wzrost aktywności ALT	345	32 (9,3%)	172	9 (5,2%)	1,77 (0,87; 3,63) p = 0,1174	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0797
Zatorowość płucna	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie wstępnej większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych nie różniła się statystycznie między analizowanymi grupami – wyjątek stanowiły zmęczenie, łysienie, oraz zapalenie jamy ustnej, które występowały znamienne częściej w grupie interwencji.

W dłuższym okresie obserwacji (analiza końcowa) najczęściej stwierdzanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia (41,7% vs 30,2%, interwencja vs kontrola) oraz zmęczenie (39,1% vs 28,5%). Ryzyko wystąpienia w przypadku obu tych zdarzeń było znamienne wyższe w grupie interwencji w porównaniu do kontroli, odpowiednio RR = 1,38 (95% CI: 1,07; 1,79), p = 0,0147, NNH = 9 (95% CI: 5; 35) oraz RR = 1,37 (95% CI: 1,05; 1,80), p = 0,0216, NNH = 10 (95% CI: 6; 47). Z pozostałych zdarzeń niepożądanych łysienie, utrata apetytu, wysypka, zapalenie jamy ustnej oraz gorączka były stwierdzane znamienne częściej w grupie interwencji. Ból w klatce piersiowej oraz hiperkaliemia były z kolei obserwowane znamienne rzadziej u chorych otrzymujących palbocyklib z fulwestrantem, w porównaniu do samego fulwestrantu, odpowiednio 2,3% vs 6,4% oraz 0,3% vs 2,9%. Ryzyko wystąpienia bólu w klatce piersiowej było o 64% mniejsze przy zastosowaniu palbocyklibu wraz z fulwestrantem, w porównaniu do samego fulwestrantu, RR = 0,36 (95% CI: 0,15; 0,88), p = 0,0258, NNT = 25 (95% CI: 13; 1111), natomiast ryzyko hiperkaliemii malało o około 90% przy zastosowaniu palbocyklibu i fulwestrantu, w porównaniu do samego fulwestrantu: RR = 0,10 (95% CI: 0,01; 0,85), p = 0,0347, NNT = 39 (95% CI: 20; 2320). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

13.2.5.6.2 W 3. lub 4. stopień nasilenia

W tabeli poniżej podsumowano informacje o częstości występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia, które raportowano w analizie wstępnej (odcięcie danych do 5 grudnia 2014 roku), oraz w analizie końcowej (odcięcie danych 16 marca 2015 roku). Podano również wyniki z dwóch odcięć danych dla analizy przeżycia całkowitego, przedstawionej w publikacji *Turner 2018* – odcięcie danych 13.04.2018 r., oraz w publikacji *Cristofanilli 2022* – odcięcie danych 17.08.2020 roku.

Tabela 156. Ocena częstości występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie PALOMA-3 (Turner 2015, Cristofanilli 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022).

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Analiza wstępna (Turner 2015, odcięcie danych 5 grudnia 2014 r.)						
Zmęczenie	345	7 (2,0%)	172	2 (1,2%)	1,74 (0,37; 8,31) p = 0,4845	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4375
Nudności	345	0 (0,0%)	172	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2718	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4282
Ból głowy	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zakażenia górnych dróg oddechowych	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Biegunka	345	0 (0,0%)	172	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2718	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4282
Wymioty	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Bóle stawów	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Utrata apetytu	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978
Zapalenie jamy ustnej	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Ból pleców	345	3 (0,9%)	172	4 (2,3%)	0,37 (0,08; 1,65) p = 0,1944	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2453
Zawroty głowy	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Duszność	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Bóle kończyn	345	0 (0,0%)	172	3 (1,7%)	0,07 (0,00; 1,38) p = 0,0803	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1095
Analiza końcowa (Cristofanilli 2016, odcięcie danych 16 marca 2015 r.)						
Zakażenia	345	7 (2,0%)	172	5 (2,9%)	0,70 (0,22; 2,17) p = 0,5339	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5554
Zmęczenie	345	8 (2,3%)	172	2 (1,2%)	1,99 (0,43; 9,29) p = 0,3793	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3152
Nudności	345	0 (0,0%)	172	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2718	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4282
Ból głowy	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Biegunka	345	0 (0,0%)	172	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2718	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4282
Wymioty	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Uderzenia gorąca	345	0 (0,0%)	172	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2718	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4282
Utrata apetytu	345	3 (0,9%)	172	1 (0,6%)	1,50 (0,16; 14,27) p = 0,7265	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7066
Wysypka	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Ból pleców	345	4 (1,2%)	172	3 (1,7%)	0,66 (0,15; 2,94) p = 0,5901	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6119
Ból stawów	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Bóle kończyn	345	0 (0,0%)	172	3 (1,7%)	0,07 (0,00; 1,38) p = 0,0803	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1095
Zapalenie jamy ustnej	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Zawroty głowy	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Duszność	345	1 (0,3%)	172	2 (1,2%)	0,25 (0,02; 2,73) p = 0,2553	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3141
Gorączka	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Bezsennosc	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Ból brzucha	345	2 (0,6%)	172	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,92) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
Zakażenia górnych dróg oddechowych	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Ból mięśniowo-szkieletowy	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Zwiększona aktywność AST	345	9 (2,6%)	172	3 (1,7%)	1,50 (0,41; 5,45) p = 0,5420	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5113
Ból w miejscu wstrzyknięcia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Depresja	345	2 (0,6%)	172	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,92) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
Nadciśnienie tętnicze	345	7 (2,0%)	172	1 (0,6%)	3,49 (0,43; 28,14) p = 0,2405	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1296
Zwiększona aktywność poziom ALT	345	6 (1,7%)	172	0 (0,0%)	6,50 (0,37; 114,71) p = 0,2013	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0376
Ból kości	345	2 (0,6%)	172	2 (1,2%)	0,50 (0,07; 3,51) p = 0,4845	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5235
Ból	345	1 (0,3%)	172	2 (1,2%)	0,25 (0,02; 2,73) p = 0,2553	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3141
Wzdęcie brzucha	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Refluks żołądkowo-przełykowy	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Ból w nadbrzuszu	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Złe samopoczucie	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978
Ból szyi	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Ból w klatce piersiowej	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Odwodnienie	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Płyn w jamie opłucnej	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Hiperkalcemia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Migrena	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Hiponatremia	345	2 (0,6%)	172	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,92) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
Zapalenie tkanki łącznej	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Próchnica zębów	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Gorączka neutropeniczna	345	3 (0,9%)	172	2 (1,2%)	0,75 (0,13; 4,43) p = 0,7490	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7596
Hiperglikemia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zatorowość płucna	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978
Zapalenie płuc	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Migotanie przedsionków	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Zakrzepica żył głębokich	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zator urządzenia medycznego	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Róża	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Niewydolność wątroby	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Próba samobójcza	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Infekcja wirusowa	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Dysplazja odbytu i narządów płciowych	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Bakteriemia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
wzrost masy guza piersi	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zespół ogona końskiego	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Kamica żółciowa	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Polekowe uszkodzenie wątroby	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Wydłużenie odstępu QT	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Rak endometrium	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Granulocytopenia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zaburzenia czynności wątroby	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Obturacyjna przepuklina rozworu przełykowego	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Hiperkaliemia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Niedrożność jelit	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Nieprawidłowy wynik testów czynności wątroby	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Infekcje dolnych dróg oddechowych	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Neutrofilia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Ból opłucnowy	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zaburzenia psychiczne	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Uspokojenie polekowe	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Syngomielia	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Zwiększone stężenie troponiny	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Owrzodzenie nowotworowe	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Infekcja rany	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Uaktualniona analiza (Turner 2018, odcięcie danych 13.04.2018 r.)						
Zakażenia	345	18 (5,2%)	172	6 (3,5%)	1,50 (0,60; 3,70) p = 0,3836	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3477
Zmęczenie	345	9 (2,6%)	172	2 (1,2%)	2,24 (0,49; 10,27) p = 0,2978	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2225
Nudności	345	2 (0,6%)	172	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,92) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
Zapalenie jamy ustnej	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978
Ból głowy	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978
Biegunka	345	0 (0,0%)	172	2 (1,2%)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,1365	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2112
Kaszel	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Wymioty	345	2 (0,6%)	172	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,92) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
Ból stawów	345	3 (0,9%)	172	1 (0,6%)	1,50 (0,16; 14,27) p = 0,7265	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7066
Ból pleców	345	5 (1,5%)	172	3 (1,7%)	0,83 (0,20; 3,44) p = 0,7982	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8039
Wysypka	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978
Zmniejszony apetyt	345	4 (1,2%)	172	1 (0,6%)	1,99 (0,22; 17,71) p = 0,5356	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4795
Ból kończyn	345	1 (0,3%)	172	3 (1,7%)	0,17 (0,02; 1,59) p = 0,1189	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,1617
Zawroty głowy	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Uderzenia gorąca	345	0 (0,0%)	172	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2718	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4282
Duszność	345	2 (0,6%)	172	2 (1,2%)	0,50 (0,07; 3,51) p = 0,4845	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5235
Gorączka	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Bezsenność	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Ból mięśniowo-szkieletowy	345	1 (0,3%)	172	1 (0,6%)	0,50 (0,03; 7,92) p = 0,6218	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6527
Wzrost aktywności AST	345	11 (3,2%)	172	4 (2,3%)	1,37 (0,44; 4,24) p = 0,5840	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5621
Niestrawność	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Uaktualniona analiza (Cristofanilli 2022, odcięcie danych 17.08.2020 r.)						
Zakażenia	345	20 (5,8%)	172	6 (3,5%)	1,66 (0,68; 4,06) p = 0,2654	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2198
Zmęczenie	345	10 (2,9%)	172	2 (1,2%)	2,49 (0,55; 11,25) p = 0,2349	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1542
Nudności	345	2 (0,6%)	172	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,92) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
Zapalenie jamy ustnej	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978
Ból głowy	345	4 (1,2%)	172	0 (0,0%)	4,50 (0,24; 83,11) p = 0,3120	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1138
Biegunka	345	0 (0,0%)	172	2 (1,2%)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,1365	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2112
Ból stawów	345	4 (1,2%)	172	1 (0,6%)	1,99 (0,22; 17,71) p = 0,5356	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4795
Kaszel	345	1 (0,3%)	172	0 (0,0%)	1,50 (0,06; 36,63) p = 0,8036	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5913
Wymioty	345	2 (0,6%)	172	1 (0,6%)	1,00 (0,09; 10,92) p = 0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9981
Ból pleców	345	5 (1,5%)	172	3 (1,7%)	0,83 (0,20; 3,44) p = 0,7982	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8039
Wysypka	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978
Ból kończyn	345	1 (0,3%)	172	3 (1,7%)	0,17 (0,02; 1,59) p = 0,1189	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,1617
Zmniejszony apetyt	345	5 (1,5%)	172	1 (0,6%)	2,49 (0,29; 21,17) p = 0,4027	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3163
Zawroty głowy	345	2 (0,6%)	172	0 (0,0%)	2,50 (0,12; 51,79) p = 0,5535	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3431
Uderzenia gorąca	345	0 (0,0%)	172	1 (0,6%)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,2718	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4282
Wzrost aktywności AST	345	11 (3,2%)	172	4 (2,3%)	1,37 (0,44; 4,24) p = 0,5840	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5621
Wzrost aktywności ALT	345	7 (2,0%)	172	1 (0,6%)	3,49 (0,43; 28,14) p = 0,2405	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1296

AEs	PALBO+FULV		PBO+FULV		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zatorowość płucna	345	3 (0,9%)	172	0 (0,0%)	3,50 (0,18; 67,38) p = 0,4064	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1978

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu ciężkości obserwowano rzadko – ich częstość nie przekroczyła 3% w żadnej z analizowanych grup. Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia opisywanych zdarzeń, zarówno w analizie wstępnej, jak również w analizie końcowej. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi przedstawionymi w ramach analizy końcowej były zakażenia (2,0% vs 2,9%) oraz zmęczenie (2,3% vs 1,2%).

13.3 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

13.3.1 FLIPPER

Tabela 157. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *FLIPPER*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	FLIPPER	
Oceniane porównanie	PALBO+FULV vs PBO+FULV	
Oceniany punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS), Przeżycie całkowite (OS), Odpowiedź na leczenie (ORR), Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL), Bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej inter- wencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, doniesie- nia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja z uwzględnieniem stratyfikacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	W badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu rando- mizacji?	Nie	Autorzy podali, że charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stoso- wano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką inter- wencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplano- wanych interwencji związane z eksperymentalnym cha- rakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych inter- wencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwen- cji?	Tak	W badaniu analizowano pacjentów zgodnie z przydzieloną w wyniku randomizacji grupą (ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w gru- pach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były do- stępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	• PFS, OS analizowano w populacji ITT • ORR analizowano w populacji ITT, z obecną chorobą mierzalną (67% populacji ITT) • HRQoL analizowano w populacji QoL (94% po- pulacji ITT) • Bezpieczeństwo analizowano w populacji bez- pieczeństwa, która liczbowo odpowiadała po- pulacji ITT

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie prowadzono z utrzymaniem podwójnego zaślepienia za pomocą placebo dopasowanego do palbocyklibu
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

13.3.2 PALOMA-3

Tabela 158. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie PALOMA-3.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	PALOMA-3	
Oceniane porównanie	PALBO+FULV vs PBO+FULV	
Oceniany punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS), Przeżycie całkowite (OS), Odpowiedź na leczenie (ORR), Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL), Bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja z uwzględnieniem stratyfikacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	W badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Autorzy podali, że charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W badaniu analizowano pacjentów zgodnie z przydzieloną w wyniku randomizacji grupą (ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	• PFS, OS analizowano w populacji ITT • ORR analizowano w populacji ITT, z obecną chorobą mierzalną (78% populacji ITT) • HRQoL analizowano w populacji QoL (96% populacji ITT) • Bezpieczeństwo analizowano w populacji bezpieczeństwa, która liczbowo była bardzo zbliżona do populacji ITT (99,2%)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie prowadzono z utrzymaniem podwójnego zaślepienia za pomocą placebo dopasowanego do palbocyklibu

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

13.3.3 MONALEESA-3

Tabela 159. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *MONALEESA-3*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	MONALEESA-3	
Oceniane porównanie	RYBO+FULV vs PBO+FULV	
Oceniany punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS), Przeżycie całkowite (OS), Odpowiedź na leczenie (ORR), Bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja z uwzględnieniem stratyfikacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	W badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Autorzy podali, że charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie z podwójnym zaślepieniem

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W badaniu analizowano pacjentów zgodnie z przydzieloną w wyniku randomizacji grupą (ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	• PFS, OS analizowano w populacji ITT • ORR analizowano w populacji ITT, z obecną chorobą mierzalną (77% populacji ITT) • Bezpieczeństwo analizowano w populacji bezpieczeństwa, która liczbowo była bardzo zbliżona do populacji ITT (99,7%)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie prowadzono z utrzymaniem podwójnego zaślepienia za pomocą placebo dopasowanego do palpocyklibu
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogółem		
Niskie		

13.3.4 MONARCH 2

Tabela 160. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *MONARCH 2*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	MONARCH 2	
Oceniane porównanie	ABEMA+FULV vs PBO+FULV	
Oceniany punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS), Przeżycie całkowite (OS), Odpowiedź na leczenie (ORR), Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL), Bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, doniesienia konferencyjne, dodatkowe opublikowane dokumenty (EPAR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja z uwzględnieniem stratyfikacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	W badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Autorzy podali, że charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W badaniu analizowano pacjentów zgodnie z przydzieloną w wyniku randomizacji grupą (ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	• PFS, OS analizowano w populacji ITT • ORR analizowano w populacji ITT, z obecną chorobą mierzalną (72% populacji ITT) • HRQoL analizowano w populacji QoL (99,3% populacji ITT)

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		Bezpieczeństwo analizowano w populacji bezpieczeństwa, która liczbowo była bardzo zbliżona do populacji ITT (99,3%)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie prowadzono z utrzymaniem podwójnego zaślepienia za pomocą placebo dopasowanego do palbocyklibu
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

13.3.5 MONARCH plus

Tabela 161. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *MONARCH plus*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	MONARCH plus	
Oceniane porównanie	ABEMA+FULV vs PBO+FULV	
Oceniany punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS), Przeżycie całkowite (OS), Odpowiedź na leczenie (ORR), Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL), Bezpieczeństwo	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja z uwzględnieniem stratyfikacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	W badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Autorzy podali, że charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie z podwójnym zaślepieniem
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W badaniu analizowano pacjentów zgodnie z przydzieloną w wyniku randomizacji grupą (ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	• PFS, OS analizowano w populacji ITT • ORR analizowano w populacji ITT, z obecną chorobą mierzalną (75% populacji ITT) • HRQoL analizowano w populacji QoL, która liczbowo odpowiadała populacji ITT • Bezpieczeństwo analizowano w populacji bezpieczeństwa, która liczbowo odpowiadała populacji ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie prowadzono z utrzymaniem podwójnego zaślepienia za pomocą placebo dopasowanego do palbocyklibu
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

13.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.4.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2024).

Tabela 162. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a ¹ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
2.1b ⁸ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odśledzeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

[^] pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

[&] pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 163. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

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

Tabela 164. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.					

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące		Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.6a.	2.7a.	-
T/PT	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT/BI	Wysokie
Ostateczna ocena		
Ocena w części pierwszej	Ocena w części drugiej	-
Niskie	Niskie	Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie		Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

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

Tabela 165. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

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

Tabela 166. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

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

Tabela 167. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

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

Tabela 168. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

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

13.4.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 169. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	
Czy badanie opisano jako randomizowane?	

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

13.4.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2015).

Tabela 170. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

13.4.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za

każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (Wells 2015). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 171. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

Dobór pacjentów

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 172. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

13.4.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),

- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 173. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			dobrą zgodność ($\geq 80\% \pm$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \pm$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	RCTs Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
			–
			–
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą</u> heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang.

dispensing records) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecane leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

13.4.6 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia, podskalę funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskalę objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo. Wyższy wynik kwestionariusza oznacza poprawę jakości życia w przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz podskali oceniającej funkcjonalność, natomiast w przypadku podskali objawów wyższy wynik oznaczał pogorszenie jakości życia (*Dancey 2004*).

13.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 174. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Guo 2024</i>	<i>Shao 2024</i>	<i>Samjoo 2024</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]		
SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metody przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO (CRD42022370271).	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metody przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO (CRD42022377431).	SPEŁNIONO Protokół przeglądu został opracowany zgodnie z wytycznymi PRISMA dotyczącymi protokołów przeglądu systematycznego (PRISMA-P) i zarejestrowany w międzynarodowym prospektywnym rejestrze przeglądów systematycznych (PROSPERO; nr rejestracyjny CRD42023442447).
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]		
NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	SPEŁNIONO Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]		
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochrane PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, OpenGrey. Data wyszukiwania: 30.09.2023. Podano słowa kluczowe i zastosowane kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase, the European Society for Medical Oncology. Przeszukano konferencje: the American Society of Clinical Oncology, the San Antonio Breast Cancer Symposium conference, and the Chinese Society of Clinical Oncology. Zakres wyszukiwania z zakres: listopad 2007 do listopad 2022. Podano słowa kluczowe i zastosowane kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Cochrane Central Register of Controlled Trials i the Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE, Medline. Data wyszukiwania: 21.06.2023. Podano słowa kluczowe i zastosowane kwerendy i liczby trafień. Nie wprowadzono restrykcji językowych. Przeszukano szarą literaturę, konferencje naukowe, bazę ClinicalTrials.gov oraz bibliografię istotnych opublikowanych PS.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]		
SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 recenzentów. Kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu z trzecim analitykiem.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 analityków. Kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]		
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 niezależnych autorów zgodnie z wcześniej ustalonym protokołem.	NIE SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 1 osobę.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]		
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.

Guo 2024	Shao 2024	Samjoo 2024
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]		
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]		
SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO PS bez metaanalizy.
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]		
SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB. Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB. Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	NIE SPEŁNIONO PS bez metaanalizy.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]		
SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB. Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB. Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie wykonali analizy możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]		
SPEŁNIONO W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic między badaniami, a pozostałe różnice zostały przedyskutowane.	SPEŁNIONO W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic między badaniami, a pozostałe różnice zostały przedyskutowane.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]		
SPEŁNIONO Wyniki oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono graficznie na wykresach lejkowych.	SPEŁNIONO Wyniki oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono graficznie na wykresach lejkowych.	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

<i>Guo 2024</i>	<i>Shao 2024</i>	<i>Samjoo 2024</i>
Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	Autorzy podali informacje o potencjalnym konflikcie interesów, podano źródła finansowania przeglądu.
NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

13.6 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

BADANIA RCT

PALBOCYKLIB

Albanell 2022

FLIPPER [NCT02690480]

Albanell J, Martínez MT, Ramos M, O'Connor M, de la Cruz-Merino L, Santaballa A, Martínez-Jañez N, Moreno F, Fernández I, Alarcón J, Virizuela JA, de la Haba-Rodríguez J, Sánchez-Rovira P, González-Cortijo L, Margelí M, Sánchez-Muñoz A, Antón A, Casas M, Bezares S, Rojo F. Randomized phase II study of fulvestrant plus palbociclib or placebo in endocrine-sensitive, hormone receptor-positive/HER2-advanced breast cancer: GEICAM/2014-12 (FLIPPER). *Eur J Cancer* 2022; 161:26-37. DOI:10.1016/j.ejca.2021.11.010

Tibau 2023

Tibau A, Martínez MT, Ramos M, De La Cruz-Merino L, Santaballa A, O'Connor M, Martínez-Jañez N, Moreno F, Fernández I, Virizuela JA, Alarcón J, de La Haba-Rodríguez J, Sánchez-Rovira P, Albacar CR, Bueno Muiño C, Kelly C, Casas M, Bezares S, Rosell L, Albanell J. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal women with endocrine-sensitive hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: patient-reported outcomes from the FLIPPER trial. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15:17588359221148921. DOI:10.1177/17588359221148921

Tibau 2021

(doniesienie konferencyjne)

Tibau A, Martinez MT, Ramos M, De la Cruz-Merino L, Santaballa A, Connor MO, Martinez-Jañez N, Moreno F, Fernandez-Perez I, Virizuela JA, Alarcón J, de la Haba-Rodríguez J, Sánchez-Rovira P, Albacar CR, Bueno C, Kelly C, Casas M, Bezares S, Rosell L, Albanell J. 94MO Quality of life (QoL) with fulvestrant (FUL)/palbociclib (PAL) versus FUL/placebo (PBO) in postmenopausal women with hormone receptor (HR)+/HER2-endocrine sensitive advanced breast cancer (ABC): Results from GEICAM/2014-12 (FLIPPER) study. *Ann Oncol* 2021; 32:S63. DOI:10.1016/j.annonc.2021.03.108

Todo 2024

(doniesienie konferencyjne)

Todo FGR, Meier L, Martínez MT, López ME, Paris L, O'Connor M, De la Cruz Merino L, Santaballa A, Martinez-Jañez N, Antón FM, Fernández I, Company JA, Keane M, Garcia-Palomo A, Starus A, Portela M, Herranz J, Caballero R, Jones F, Albanell J. Plasma mutational burden in PIK3CA and TP53 independently predicts early progression in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer (MBC) enrolled in the GEICAM/2014-12 FLIPPER trial. *J Clin Oncol* 2024; 42(16)

PALOMA-3 [NCT01942135]

Cristofanilli 2016

Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, her2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet oncology* 2016; 17(4):425-439. DOI:10.1016/S1470-2045-2815%2900613-0

Cristofanilli 2022

Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Iwata H, O'Leary B, André F, Loibl S, Bananis E, Liu Y, Huang X, Kim S, Lechuga Frean MJ, Turner NC. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. *Clin Cancer Res* 2022; 28(16):3433-3442. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-0305

Harbeck 2016

Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Bhattacharyya H, Puyana Theall K, Bartlett CH, Loibl S. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016; 27(6):1047-1054. DOI:10.1093/annonc/mdw139

- Turner 2015** Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(3):209-219. DOI:10.1056/NEJMoa1505270
- Turner 2018** Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(20):1926-1936. DOI:10.1056/NEJMoa1810527
- Verma 2016** Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, Colleoni M, Iwata H, Harbeck N, Cristofanilli M, Zhang K, Thiele A, Turner NC, Rugo HS. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016; 21(10):1165-1175. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0097
- RYBOCYKLIB** **MONALEESA-3 [NCT02422615]**
- Neven 2023** Neven P, Fasching PA, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Zarate JP, Wang Y, Chakravartty A, Wang C, Slamon DJ. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant. *Breast Cancer Res* 2023; 25(1):103. DOI:10.1186/s13058-023-01701-9
- Slamon 2018** Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenc K, Miller M, Taran T, Jerusalem G. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018; 36(24):2465-2472. DOI:10.1200/JCO.2018.78.9909
- Slamon 2020** Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Sondhi M, Wang Y, Chakravartty A, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Jerusalem G. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(6):514-524. DOI:10.1056/NEJMoa1911149
- Jerusalem 2018** (doniesienie konfrecyjne) Jerusalem G, Fasching PA, Martin M, Pivot X, Petrakova K, Bianchi GV, Nusch A, Sonke GS, De La Cruz Merino L, Vagnon E, et al. Ribociclib (RIB) 1 fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): progression-free survival (PFS) subgroup and tumor response analyses from MONALEESA-3. *Annals of oncology* 2018; 29:viii107. DOI:10.1093/annonc/mdy272.321
- De Laurentiis 2022** (doniesienie konfrecyjne) De Laurentiis M, Lambertini M, Chia S, Rugo HS, Petrakova K, Villanueva C, Hurvitz S, Thaddeus Beck J, Lteif A, Haftchenary S, Deore U, Wu J, El-Saghir N. Analysis of first-line (1 L) patients (pts) with de novo disease vs late relapse and all pts with vs without prior chemotherapy (CT) in the MONALEESA-3 (ML-3) trial. *Cancer Res* 2022; 82(4 SUPPL). DOI:10.1158/1538-7445.SABCS21-P1-18-11
- ABEMACYKLIB** **MONARCH 2 [NCT02107703]**
- Kaufman 2020** Kaufman PA, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke EM, Andre V, Stoffregen C, Shekarriz S, Price GL, Carter GC, Sledge GW Jr. Health-Related Quality of Life in MONARCH 2: Abemaciclib plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer After Endocrine Therapy. *Oncologist* 2020; 25(2):e243-e251. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0551
- Neven 2021** Neven P, Johnston SRD, Toi M, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, et al. MONARCH 2: subgroup Analysis of Patients Receiving Abemaciclib

- Plus Fulvestrant as First-Line and Second-Line Therapy for HR+, HER2--Advanced Breast Cancer. *Clinical cancer research* 2021; 27(21):5801-5809. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-4685
- Sledge 2017** Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35(25):2875-2884. DOI:10.1200/JCO.2017.73.7585
- Sledge 2020** Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Conte P, Lu Y, Barriga S, Hurt K, Frenzel M, Johnston S, Llombart-Cussac A. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(1):116-124. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.4782
- EPAR 2018** EMA/551438/2018, 26 July 2018, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Verzenios. International non-proprietary name: abemaciclib. Procedure No. EMEA/H/C/004302/0000.
Dostęp on-line pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf-0
Data ostatniego dostępu: 29.05.2025
- Llombart-Cussac 2023 (doniesienie konferencyjne)** Llombart-Cussac A, Sledge G, Toi M, Neven P, Sohn JH, Inoue K, Pivot X, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke E-M, Conte PF, Andre V, Bian Y, Shahir A, Van Hal G. PD13-11 Final Overall Survival Analysis of Monarch 2 : A Phase 3 trial of Abemaciclib Plus Fulvestrant in Patients with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *Cancer Res* 2023; 83(5). DOI:10.1158/1538-7445.SABCS22-PD13-11
- MONARCH plus [NCT02763566]**
- Hu 2025** Hu X, Zhang Q, Sun T, Yin Y, Li H, Yan M, Tong Z, Li M, Teng Y, Oppermann CP, Kanakasetty GB, Portugal MC, Yang L, Zhang W, Jiang Z. Abemaciclib plus non-steroidal aromatase inhibitor or fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: Final results of the randomized phase III MONARCH plus trial. *Chin Med J (Engl)* 2025; 138(12):1477-1486. DOI:10.1097/CM9.0000000000003151
- Zhang 2020** Zhang QY, Sun T, Yin YM, Li HP, Yan M, Tong ZS, Oppermann CP, Liu YP, Costa R, Li M, Cheng Y, Ouyang QC, Chen X, Liao N, Wu XH, Wang XJ, Feng JF, Hegg R, Kanakasetty GB, Coccia-Portugal MA, Han RB, Lu Y, Chi HD, Jiang ZF, Hu XC. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multi-national randomized phase III study. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12:1758835920963925. DOI:10.1177/1758835920963925

BADANIA RCT, dodatkowe (umożliwiające połączenie sieci porównania pośredniego)

- PARSIFAL [NCT02491983]**
- Llombart-Cussac 2021** Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruiz-Borrego M, Gavilá J, Sampayo-Cordero M, Aguirre E, Schmid P, Marmé F, Di Cosimo S, Gligorov J, Schneeweiss A, Albanell J, Zamora P, Wheatley D, Martínez-de Dueñas E, Amillano K, Malfettone A, Cortés J. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(12):1791-1799. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.4301
- Llombart-Cussac 2025** Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruiz-Borrego M, Gavilá J, Schmid P, Zamora P, Wheatley D, Dueñas EM de, Amillano K, Cosimo SD, Anton A, Cottu P, Shimizu E, Fernandez M, Sampayo-Cordero M, Cortés J. Extended follow-up

of palbociclib with fulvestrant or letrozole for endocrine-sensitive, hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer in the PARSIFAL trial☆. ESMO Open. 2025;10(7). doi:10.1016/j.esmoop.2025.105309

PALOMA-1 [NCT00721409]

Finn 2015

Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16(1):25-35. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71159-3

Finn 2020

Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk YV, Thummala A, Voitko N, Bananis E, McRoy L, Wilner K, Huang X, Kim S, Slamon DJ, Ettl J. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). Breast Cancer Res Treat 2020; 183(2):419-428. DOI:10.1007/s10549-020-05755-7

PALOMA-2 [NCT01740427]

Finn 2016

Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375(20):1925-1936. DOI:10.1056/NEJMoa1607303

Slamon 2024

Slamon DJ, Diéras V, Rugo HS, Harbeck N, Im SA, Gelmon KA, Lipatov ON, Walshe JM, Martin M, Chavez-MacGregor M, Bananis E, Gauthier E, Lu DR, Kim S, Finn RS. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 2024; 42(9):994-1000. DOI:10.1200/JCO.23.00137

FALCON [NCT01602380]

Robertson 2016

Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, Shparyk Y, Cardona-Huerta S, Cheung KL, Philco-Salas MJ, Ruiz-Borrego M, Shao Z, Noguchi S, Rowbottom J, Stuart M, Grinsted LM, Fazal M, Ellis MJ. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2016; 388(10063):2997-3005. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32389-3

Robertson 2025

Robertson JFR, Shao Z, Noguchi S, Bondarenko I, Panasci L, Singh S, Subramaniam S, Ellis MJ. Fulvestrant Versus Anastrozole in Endocrine Therapy-Naïve Women With Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival in the Phase III FALCON Trial. J Clin Oncol 2025; 43(13):1539-1545. DOI:10.1200/JCO.24.00994

13.7 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

1. Ahmed Shaaban MH, Elbaiomy MA, Eltantawy A, El-Gilany Abdel-Fattah AH, Shamaa SSA. Comparing Ribociclib versus Palbociclib as a Second Line Treatment in Combination with Fulvestrant in Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. Asian Pac J Cancer Prev 2024; 25(9):3039-3049. DOI:10.31557/APJCP.2024.25.9.3039
Nieodpowiednia populacja - badanie RCT porównujące palbociclib z rybociklibem (w skojarzeniu z fulwestrantem) w populacji chorych na HR+/HER2- przerzutowego raka piersi, z progresją po adjuwantowej hormonoterapii, lub progresją po leczeniu hormonalnym 1 linii choroby przerzutowej; nie przedstawiono oddzielnie wyników dla chorych otrzymujących terapię w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
2. Albanell J, Pozo AG, Arteaga CL, Bellet M, Rojo F, González A, Bellosillo B, Serra V, Gener P, Guerrero JA, Shimizu E, Mancino M, Rodríguez-Morató J, Mina L, Pérez-García JM, Cortés J, Llombart-Cussac A. Biomarkers of palbociclib response in hormone receptor-positive advanced breast cancer from the
Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PARSIFAL, w ramach której prowadzono dodatkowe analizy w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na obecność określonych markerów genetycznych - dane te nie były wykorzystywane w prowadzonym porównaniu pośrednim

- PARSIFAL trial. *NPJ Breast Cancer* 2025; 11(1):59. DOI:10.1038/s41523-025-00777-0
3. Avcı O, İriağaç Y, Çavdar E, Karaboyun K, Araz M, Şakalar T, Değerli E, Özdemir Ö, İnal A, Ocak B, Ürün M, Sakin A, Yıldız T, Karca S, Koçak MZ, Demir H, Özer Ö, Tanrikulu Şimşek E, Ersoy M, Karakaş Y, Arıkan R, Eşbah O, Ön S, Şenocak Taşçı E, Molinas Mandel N, Türker S, Kaçan T, Yıldırım HÇ, Alan Ö, Akbaş S, İpek Deniz G, Aydın İsak Ö, Taşkınatan H, Şeber ES. PROPSA, safety evaluation of palbociclib and ribociclib in older patients with breast cancer: A prospective real-world TOG study. *J Geriatr Oncol* 2023; 14(8). DOI:10.1016/j.jgo.2023.101604
 4. Avcı T, Sahbazlar M, Ekinci F, Erdogan AP. Real-Life Efficacy of Palbociclib and Ribociclib in Advanced Breast Cancer. *Curr Oncol* 2025; 32(3). DOI:10.3390/curroncol32030161
 5. Beachler DC, de Luise C, Jamal-Allial A, Yin R, Taylor DH, Suzuki A, Lewis JH, Freston JW, Lanes S. Real-world safety of palbociclib in breast cancer patients in the United States: a new user cohort study. *BMC Cancer* 2021; 21(1):97. DOI:10.1186/s12885-021-07790-z
 6. Bell T, Crown JP, Lang I, Bhattacharyya H, Zanotti G, Randolph S, Kim S, Huang X, Huang Bartlett C, Finn RS, Slamon D. Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(5):959-965. DOI:10.1185/03007995.2016.1157060
 7. Blum JL, DiCristo C, Gordon D, Karuturi MS, Oubre D, Jepsen E, Cuevas J, Lakhanpal S, Montelongo MZ, Zhang Z, Cappelleri JC, Wang Y, Tripathy D. Outcomes of male patients with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving palbociclib in the real-world POLARIS study. *Breast Cancer Res Treat* 2024; 203(3):463-475. DOI:10.1007/s10549-023-07145-1
 8. Bos AK, Willemsen AECAB, Visser LE, Stoker LJ, Kingma JS, Rommers MK, Kuck EM, van der Linden PD, van Nuland M. Palbociclib Is Safe for Breast Cancer Patients With Mild Hepatic Impairment: A Multicenter Retrospective Study Using Real-World Data. *Clin Pharmacol Ther* 2025; 117(4):1115-1122. DOI:10.1002/cpt.3574
 9. Brufsky AM, Sandin R, Stergiopoulos S, Chen C, Karanth S, Li B, Esterberg E, Makari D, Candrilli SD, Goyal RK, Rugo HS. Overall Survival With Palbociclib and Aromatase Inhibitor Versus Aromatase Inhibitor Alone in Older Patients With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Cancer Med* 2025; 14(7). DOI:10.1002/cam4.70719
 10. Bui TBV, Burgers DMT, Agterof MJ, van de Garde EMW. Real-World Effectiveness of Palbociclib Versus Clinical Trial Results in Patients With Advanced/Metastatic Breast Cancer That Progressed on Previous Endocrine Therapy. *Breast Cancer Basic Clin Res* 2019; 13. DOI:10.1177/1178223418823238
 11. Buller W, Pallan L, Chu T, Khoja L. CDK4/6 inhibitors in metastatic breast cancer, a comparison of toxicity and efficacy across agents in a real-world dataset. *J Oncol Pharm Pract* 2023; 29(8):1825-1835. DOI:10.1177/10781552231163121
- Nieodpowiednia populacja - prospektywne badanie kohortowe PROPSA (TOG), w którym oceniano terapię palbocyklibem i rybocyklibem (oddzielnie) w skojarzeniu z ET (fulwestrant 51,3% w PALB i 63,1% w RIBO, letrozol 46,1% w PALB i 36,9% w RIBO) u starszych chorych na raka piersi; w badaniu uwzględniono populację pacjentów otrzymujących leczenie w różnej linii, i nie analizowano osobno chorych leczonych w pierwszej linii choroby zaawansowanej; w badaniu przedstawiono wyniki oddzielnie dla obu inhibitorów, ale ogółem w skojarzeniu z ET, nie wyróżniono wyników dla skojarzenia z fulwestrantem
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE TOG, w którym oceniano terapię palbocyklibem i rybocyklibem (oddzielnie) w skojarzeniu z ET (fulwestrant 36% w PALB i 37,8% w RIBO, letrozol 64% w PALB i 62,2% w RIBO) u chorych na raka piersi; w badaniu uwzględniono populację pacjentów otrzymujących leczenie w różnej linii, i nie analizowano osobno chorych leczonych w pierwszej linii choroby zaawansowanej; w badaniu przedstawiono wyniki oddzielnie dla obu inhibitorów, ale ogółem w skojarzeniu z ET, nie wyróżniono wyników dla skojarzenia z fulwestrantem; ponadto część chorych miała de novo raka przerzutowego (44% w PALB i 31,1% w RIBO)
- Nieodpowiednia populacja - badanie kohortowe RWE oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem u chorych na HR+/HER2- ABC na różnych etapach leczenia (w różnej linii i różnym stopniu zaawansowania); nie wyróżniono wyników terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja do badania PALOMA-1, w ramach której oceniano punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PROs); badanie PALOMA-1 posłużyło jedynie jako element łączący w dodatkowej, eksploracyjnej analizie porównania pośredniego, w której oceniano jedynie OS
- Nieodpowiednia populacja - badanie prospektywne (POLARIS, NCT03280303) oceniające palbocyklib w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym, publikacja przedstawia wyniki w populacji pacjentów płci męskiej, otrzymujących leczenie w różnej linii (nie wyróżniono wyników dla 1 linii leczenia choroby zaawansowanej), ponadto tylko 2 pacjentów otrzymywało palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem
- Nieodpowiednia interwencja - RWE, ocena palbocyklibu w skojarzeniu z ET (fulwestrant, AI - nie przedstawiono oddzielnych wyników dla skojarzenia PALB+FULV) u chorych na ABC/MBC z upośledzeniem czynności wątroby; chorzy mieli wcześniej od 0 do 5 linii terapii hormonalnej, część z nich miała stosowaną CTH w MBC; nie przedstawiono wyników leczenia PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza porównania pośredniego (ITC), w ramach której porównano schematy PALB+AI vs AI - takie porównanie nie było przedmiotem niniejszej analizy, natomiast porównań poza badaniami RCT nie uwzględniano w prowadzonej metaanalizie sieciowej; ponadto, w analizie uwzględniono populację obejmującą chore diagnozowane de novo w stadium choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia interwencja - badanie RWE, w którym prezentowano wyniki leczenia palbocyklibem w skojarzeniu z ET (fulwestrant, AI - nie przedstawiono oddzielnie wyników dla terapii PALB+FULV) chorych na ABC/MBC na różnym etapie leczenia, porównując te wyniki z wynikami badania PALOMA-3; nie przedstawiono wyników leczenia PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia interwencja - badanie RWE, w którym oceniano terapię inhibitorami CDK4/6 (palbocyklib 59%, rybocyklib 16%, abemacyklib 25%) w skojarzeniu z ET (letrozol, fulwestrant, eksemestan, anastrozol) u 86% chorych w 1 linii leczenia MBC; nie przedstawiono

12. Cardoso Borges F, Alves da Costa F, Ramos A, Ramos C, Bernardo C, Brito C, Mayer-da-Silva A, Furtado C, Ferreira AR, Martins-Branco D, Miranda A, Lourenço A. Real-world effectiveness of palbociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer: Results from a population-based cohort study. *Breast* 2022; 62:135-143. DOI:10.1016/j.breast.2022.02.005
 13. Carlino F, Diana A, Ventriglia A, Piccolo A, Mocerino C, Riccardi F, Bilancia D, Giotta F, Antoniol G, Famiglietti V, Feliciano S, Cangiano R, Lobianco L, Pellegrino B, De Vita F, Ciardiello F, Orditura M. HER2-Low Status Does Not Affect Survival Outcomes of Patients with Metastatic Breast Cancer (MBC) Undergoing First-Line Treatment with Endocrine Therapy plus Palbociclib: Results of a Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Cancers* 2022; 14(20). DOI:10.3390/cancers14204981
 14. Cejuela M, Gil-Torralvo A, Castilla MÁ, Domínguez-Cejudo MÁ, Falcón A, Benavent M, Molina-Pinelo S, Ruiz-Borrego M, Salvador Boffill J. Abemaciclib, Palbociclib, and Ribociclib in Real-World Data: A Direct Comparison of First-Line Treatment for Endocrine-Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Int J Mol Sci* 2023; 24(10). DOI:10.3390/ijms24108488
 15. Chawla S, Hill A, Fearfield L, Johnston S, Parton M, Heelan K. Cutaneous toxicities occurring during palbociclib (CDK4/6 inhibitor) and endocrine therapy in patients with advanced breast cancer: a single-centre experience. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 188(2):535-545. DOI:10.1007/s10549-021-06169-9
 16. Chen Y, Xie Y, Sang D, Xie N, Han X, Zhao Y, Li J, Yue J, Yuan P, Wang B. Real-world comparison of palbociclib, abemaciclib, and dalcipiclib as first-line treatments for Chinese HR+/HER2-metastatic breast cancer patients: a multicenter study (YOUNGBC-28). *Ther Adv Med Oncol* 2024; 16. DOI:10.1177/17588359241302018
 17. Choong GM, Liddell S, Ferre RAL, O'Sullivan CC, Ruddy KJ, Hadad TC, Hobday TJ, Peethambaram PP, Liu MC, Goetz MP, Giridhar KV. Clinical management of metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer (MBC) after CDK 4/6 inhibitors: a retrospective single-institution study. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 196(1):229-237. DOI:10.1007/s10549-022-06713-1
 18. Cobec IM, Moleriu L, Moatar AE, Rempen A. First clinical experience with CDK4/6 inhibitors in breast cancer therapy. *Exp Ther Med* 2021; 21(5):522. DOI:10.3892/etm.2021.9954
 19. Cosimo SD, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil MJG, Borrego MR, Gavilá J, Sampayo-Cordero M, Aguirre E, Schmid P, et al. Palbociclib with Fulvestrant or Letrozole in Endocrine-Sensitive Patients with HR-Positive/HER2-Negative Advanced Breast Cancer: a Detailed Safety Analysis of the Randomized PARSIFAL Trial. *Oncologist* 2023; 28(1):23-32. DOI:10.1093/oncolo/oyac205
 20. Coutinho-Almeida J, Silva AS, Redondo P, Rodrigues PP, Ferreira A. CDK4/6 inhibitors and endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer: A real-world and propensity score-adjusted comparison. *Cancer Treat Res Commun* 2024; 40:100818. DOI:10.1016/j.ctarc.2024.100818
 21. Cristofanilli M, DeMichele A, Giorgetti C, Turner NC, Slamon DJ, Im SA, Masuda N, Verma S, Loi S, Colleoni M, Theall KP, Huang X, Liu Y, Bartlett CH. Predictors of prolonged benefit from palbociclib plus fulvestrant in women with endocrine-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor
- wyników leczenia PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE, w którym oceniano terapię PALB+FULV u chorych na ABC, wcześniejszą terapię hormonalną choroby zaawansowanej otrzymało 66,19% chorych, 77,66% 1 linię, a pozostali 2 lub więcej; 46,67% chorych otrzymało wcześniej CTH w chorobie zaawansowanej; nie przedstawiono wyników leczenia PALB+FULV w 1 linii leczenia
- Nieodpowiednia interwencja - ocena terapii palbocyklibem w skojarzeniu z ET (AI, fulwestrant - nie przedstawiono oddzielnych wyników dla skojarzenia z palbocyklibem) u chorych na HR+/HER2- MBC w 1 linii leczenia; nie przedstawiono wyników leczenia PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia interwencja - ocena terapii abemacyklibem, palbocyklibem, rybocyklibem w skojarzeniu z ET (AI, fulwestrant) u chorych na HR+/HER2- MBC w 1 linii leczenia; nie przedstawiono wyników leczenia PALB+FULV w 1 linii leczenia
- Nieodpowiednia interwencja - ocena toksyczności skórnej w trakcie terapii palbocyklibem w skojarzeniu z ET (fulwestrantem, letrozolem, tamoksyfenem, eksemestanem) u chorych na HR+/HER2- ABC; nie przedstawiono osobnych wyników leczenia PALB+FULV w 1 linii leczenia
- Nieodpowiednia interwencja - badanie RWE YOUNGBC-28 (NCT06344780) oceniające terapię inhibitorami CDK4/6 (palbocyklibem, abemacyklibem i dalcipitybem) w skojarzeniu z ET (AI, fulwestrant, tamoksyfen) w 1 linii leczenia chińskich pacjentów chorych na HR+/HER2- MBC; nie przedstawiono osobno wyników leczenia PALB+FULV w 1 linii leczenia
- Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, ocena inhibitorów CDK4/6 w skojarzeniu z ET u chorych na HR+/HER2- MBC, w tym palbocyklibem stosowanym z letrozolem, fulwestrantem, eksemestanem, anastrozolem; nie przedstawiono wyników leczenia PALB+FULV w 1 linii leczenia
- Nieodpowiednia populacja - publikacja przedstawia doświadczenia pojedynczego ośrodka w leczeniu pacjentów z rakiem piersi palbocyklibem oraz rybocyklibem; nie wyróżniono chorych otrzymujących leczenie w ramach 1 linii choroby zaawansowanej, ponadto pacjenci otrzymywali skojarzenie palbocyklibu z różnymi terapiami hormonalnymi i nie przedstawiono wyników dla leku skojarzonego z fulwestrantem
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja do badania PARSIFAL, w ramach której oceniano bezpieczeństwo; badanie PARSIFAL posłużyło jedynie jako element łączący w dodatkowej, eksploracyjnej analizie porównania pośredniego, w której oceniano jedynie OS
- Nieodpowiednia interwencja - badanie RWE, w którym oceniano terapię inhibitorami CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib) w skojarzeniu z ET (fulwestrant, letrozol) u chorych na HR+/HER2- MBC; w publikacji przedstawiono wyniki oddzielnie dla palbocyklibu i rybocyklibu, ale dla 1 linii leczenia wyniki były pokazane dla tych leków ogółem w skojarzeniu z ET albo z samym letrozolem, nie przedstawiono wyników dla PALB+FULV
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PALOMA-3 (NCT01942135), analiza w podgrupach wyróżnionych względem długości otrzymywanego leczenia (≥ 18 i < 18 mies.) oraz w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk (obecność przerzutów do kości, liczba

- receptor 2-negative metastatic breast cancer in PALOMA-3. *Eur J Cancer* 2018; 104:21-31. DOI:10.1016/j.ejca.2018.08.011
22. Darden C, Mitra D, McSorley D, Davis K, Band J, Iyer S. Treatment satisfaction in women receiving palbociclib combination therapies for advanced/metastatic breast cancer. *Future Oncol* 2019; 15(2):141-150. DOI:10.2217/fon-2018-0531
23. Degenhardt T, Fasching PA, Lüftner D, Müller V, Thomssen C, Schem C, Witzel I, Decker T, Tesch H, Kümmel S, Uleer C, Wuerstlein R, Hoffmann O, Warm M, Marschner N, Schinköthe T, Kates RE, Schumacher J, Otremba B, Zaiss M, Harbeck N, Schmidt M. PRECYCLE: multicenter, randomized phase IV intergroup trial to evaluate the impact of eHealth-based patient-reported outcome (PRO) assessment on quality of life in patients with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer treated with palbociclib and an aromatase inhibitor or palbociclib and fulvestrant. *Trials* 2023; 24(1):338. DOI:10.1186/s13063-023-07306-z
24. DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A, Liu X, Mardekian J, McRoy L, Layman RM, Emir B, Torres MA, Rugo HS, Finn RS. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. *Breast Cancer Res* 2021; 23(1):37. DOI:10.1186/s13058-021-01409-8
25. Dennison T, Heiling H, Deal A, Brunk K, Kemper R, Crona DJ, Faso A. Tolerability of palbociclib in younger and older patients with advanced breast cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2023; 29(1):96-104. DOI:10.1177/10781552211053639
26. Diéras V, Harbeck N, Joy AA, Gelmon K, Ettl J, Verma S, Lu DR, Gauthier E, Schnell P, Mori A, Rugo HS, Finn RS. Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. *Oncologist* 2019; 24(12):1514-1525. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0019
27. Diéras V, Rugo HS, Schnell P, Gelmon K, Cristofanilli M, Loi S, Colleoni M, Lu DR, Mori A, Gauthier E, Huang Bartlett C, Slamon DJ, Turner NC, Finn RS. Long-term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination With Endocrine Therapy for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111(4):419-430. DOI:10.1093/jnci/djy109
28. Doğan A, İlhan N, Akdağ G, Yıldırım S, Seyyar M, Yüksel Yaşar Z, Erölmez HN, Sürmeli H, Öztosun B, Sever ÖN, Odaş H, Yıldırım ME, Çabuk D, Turan N, Gümüş M. Evaluating the Effectiveness of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Early- and Very Early-Onset Metastatic Breast Cancer: A Multicenter Study. *Medicina (Kaunas)* 2025; 61(1). DOI:10.3390/medicina61010154
29. Dülger Ö, Ferik S, Ay S, Bayram E, Şakalar T. Sleep Quality Analysis in Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Cyclin-Dependent Kinase 4-6 Inhibitor. *J Oncol Sci* 2022; 8(3):113-118. DOI:10.37047/jos.2022-91240
30. Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman JT, Finn RS, Joy AA, Ettl J, Rugo HS, Zheng J, Wilner KD, Wang DD. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs* 2018; 29(3):271-280. DOI:10.1097/CAD.0000000000000589
- wcześniejszych terapii, liczba miejsc choroby, wrażliwość na hormonoterapię) - poszukiwanie czynników wpływających na długoterminową skuteczność leczenia
- Nieodpowiednia populacja - badanie typu "survey", ocena satysfakcji kobiet leczonych palbocyklibem w skojarzeniu fulwestrantem (58,6%) lub letrozolem (41,4%) chorych na HR+/HER2- ABC/MBC na różnych etapach leczenia (wczesne stadium 31,0%, zaawansowane 44,4%, przerzutowe 24,7%); nie przedstawiono wyników leczenia PALB+FULV w 1 linii leczenia
- Nieodpowiednia populacja - badanie z randomizacją PRECYCLE (NCT03220178), w którym porównano palbocyklib stosowany wraz z inhibitorem aromatazy w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej, z palbocyklibem podawanym wraz z fulwestrantem w 2 lub kolejnych liniach leczenia choroby zaawansowanej; publikacja prezentuje założenia protokołu badania
- Nieodpowiednia interwencja - badanie RWE, analiza palbocyklibu skojarzonego z letrozolem, w porównaniu do letrozolu - palbocyklib skojarzony z AI nie był przedmiotem niniejszej analizy
- Nieodpowiednia populacja - badanie miało na celu ocenę ryzyka wystąpienia neutropenii prowadzącej do konieczności modyfikowania dawki stosowanego leczenia wśród pacjentów wyróżnionych pod względem wieku; w badaniu uwzględniono chorych na HR+/HER2-ABC leczonych palbocyklibem w skojarzeniu z ET (fulwestrant, AI) na różnych etapach leczenia (0, 1, 2 i ≥3 linia MBC); nie przedstawiono wyników leczenia PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej otrzymujących wcześniej hormonoterapię
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja do badania PALOMA-2, w ramach której oceniano bezpieczeństwo hematologiczne; badanie PALOMA-2 posłużyło jedynie jako element łączący w dodatkowej, eksploracyjnej analizie porównania pośredniego, w której oceniano jedynie OS
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - długoterminowa ocena bezpieczeństwa palbocyklibu stosowanego wraz z terapią hormonalną, w połączonej populacji badań PALOMA-1, PALOMA-2 oraz PALOMA-3 [NCT00721409, NCT01740427, NCT01942135] (pooled); w analizie nie zaprezentowano osobnych wyników dla pacjentów otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem, w ramach 1 linii leczenia zaawansowanego raka piersi
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono pacjentki z wczesnym lub bardzo wczesnym początkiem choroby, niezależnie od linii otrzymywanego leczenia; pacjentki otrzymywały palbocyklib lub rybocyklib (palbocyklib 45,5%, rybocyklib 54,5%) w skojarzeniu z ET (AI 75,3%, fulwestrant 23,7%), i nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych otrzymujących palbocyklib z fulwestrantem w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej, po wcześniejszej terapii hormonalnej
- Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniające jakość snu u chorych na HR+/HER2- MBC leczonych inhibitorami CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib) w skojarzeniu z ET (letrozol, fulwestrant); nie przedstawiono wyników leczenia PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PALOMA-2 (NCT01740427), w ramach której analizowano wpływ terapii na wyniki badania EKG - odstępu QTc; taki punkt końcowy nie był rozpatrywany w prowadzonym porównaniu pośrednim

31. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, Dewar JA, Jasiówka M, Hewson N, Rukazekov Y, Robertson JF. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *J Clin Oncol* 2015; 33(32):3781-3787. DOI:10.1200/JCO.2015.61.5831
 32. Engel-Nitz NM, Johnson MG, Johnson MP, Cha-Silva AS, Kurosky SK, Liu X. Palbociclib Adherence and Persistence in Patients with Hormone Receptor Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Metastatic Breast Cancer. *Patient Prefer Adherence* 2023; 17:1049-1062. DOI:10.2147/PPA.S401480
 33. Fasching PA, Beck JT, Chan A, De Laurentiis M, Esteva FJ, Jerusalem G, Neven P, Pivot X, Bianchi GV, Martin M, Chandiwana D, Lanoue B, Ridolfi A, Wang Y, Rodriguez Lorenc K, Nusch A. Ribociclib plus fulvestrant for advanced breast cancer: Health-related quality-of-life analyses from the MONALEESA-3 study. *Breast* 2020; 54:148-154. DOI:10.1016/j.breast.2020.09.008
 34. Fasching PA, Delea TE, Lu YS, De Boer R, Hurvitz SA, Moynahan A, Chandiwana D, Lanoue B, Hu H, Thuerigen A, O'Shaughnessy J. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Ribociclib Plus Fulvestrant versus Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Treatment of HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *Cancer Manag Res* 2021; 13:8179-8189. DOI:10.2147/CMAR.S325043
 35. Fernández-Cuerva C, Valencia JCDR, Bermejo RT. Effectiveness and Safety of Palbociclib plus Endocrine Therapy in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer: Real-World Results. *Can J Hosp Pharm* 2022; 75(1):26-33. DOI:10.4212/cjhp.v75i1.3252
 36. Finn RS, Cristofanilli M, Ettl J, Gelmon KA, Colleoni M, Giorgetti C, Gauthier E, Liu Y, Lu DR, Zhang Z, Bartlett CH, Slamon DJ, Turner NC, Rugo HS. Treatment effect of palbociclib plus endocrine therapy by prognostic and intrinsic subtype and biomarker analysis in patients with bone-only disease: a joint analysis of PALOMA-2 and PALOMA-3 clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 184(1):23-35. DOI:10.1007/s10549-020-05782-4
 37. Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, Pinter T, Boer K, Patel R, Randolph S, Kim ST, Huang X, Schnell P, Nadanaciva S, Bartlett CH, Slamon DJ. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res* 2016; 18(1):67. DOI:10.1186/s13058-016-0721-5
 38. Fu F, Kano J, Ma J, Guindy M. The Impact of Real-World Alternative Dosing Strategies of Palbociclib on Progression-Free Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Curr Oncol* 2022; 29(3):1761-1772. DOI:10.3390/curroncol29030145
 39. Ganguly S, Mukherjee N, Mandal S, Roy S, Agarwal S, Biswas B, Ghosh J. Efficacy of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in patients with metastatic hormone positive breast cancer: a single institutional study from India. *ecancermedicallscience* 2022; 16. DOI:10.3332/ecancer.2022.1450
 40. Garly R, Berg T, Jensen MB, Knoop A, Volmer L, Glavicic V, Khan H, Poulsen PB, Olsen J, Kümler I. A retrospective, non-interventional study of breast cancer patients diagnosed with ER+/HER2 negative, locally advanced or metastatic breast cancer treated with palbociclib in Denmark. *Acta Oncol* 2023; 62(3):290-297. DOI:10.1080/0284186X.2023.2194030
- Nieodpowiednia populacja - badanie FIRST [NCT01602380], w ramach którego porównano fulwestrant z anastrozolem w populacji pacjentek z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi - uwzględniano pacjentki niezależnie od statusu HER2, i nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentek HER2-
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, w którym oceniano chore na HR+/HER2- MBC, w 1 linii leczenia palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem lub AI (wyniki przedstawione oddzielnie), ale nie podano żadnych dodatkowych informacji pozwalających ustalić, czy oceniana populacja otrzymywała wcześniej hormonoterapię lub czy obejmowała pacjentki z chorobą zaawansowaną diagnozowaną de novo
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania MONALEESA-3, ocena jakości życia była prowadzona w całej populacji, obejmującej pacjentki w 1 i 2 linii choroby zaawansowanej, więc nie było możliwe wykorzystanie takich danych w sieci porównania pośredniego
- Nieodpowiednia interwencja - analiza porównania pośredniego (MAIC) palbocyklibu skojarzonego z letrozolem, w porównaniu do rybocyklibu skojarzonego z fulwestrantem - palbocyklib skojarzony z AI nie był przedmiotem niniejszej analizy, natomiast porównania pośrednie MAIC nie były uwzględniane w prowadzonej metaanalizie sieciowej
- Nieodpowiednia interwencja - badanie RWE oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z ET (fulwestrant, letrozol, eksemestan, tamoksyfen) u chorych na HR+/HER2- MBC na różnych etapach leczenia (43% w 1 linii, 43% w 2 linii, 13% w ≥3 linii); nie przedstawiono wyników leczenia PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badań PALOMA-2 i PALOMA-3, mająca na celu ocenę czynników prognostycznych (biomarkerów) i ich wpływu na skuteczność terapii palbocyklibem
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja do badania PALOMA-1, w ramach której oceniano wyniki w wybranych podgrupach chorych; badanie PALOMA-1 posłużyło jedynie jako element łączący w dodatkowej, eksploracyjnej analizie porównania pośredniego, w której oceniano jedynie OS
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie oceniające wpływ strategii dawkowania palbocyklibu na PFS u chorych na HR+/HER2- MBC; palbocyklib podawano w skojarzeniu z letrozolem lub fulwestrantem (przedstawiono oddzielne wyniki dla obu skojarzeń); chorzy otrzymali wcześniej hormonoterapię w MBC oraz terapię adjuwantową; nie podano informacji o linii leczenia, w której stosowano palbocyklib
- Nieodpowiednia populacja - jednoośrodkowe badanie prowadzone w Indiach, oceniające terapie inhibitorami CDL4/6 (palbocyklib 75%, rybocyklib 25%) w skojarzeniu z AI +/- supresją jajników (85%), fulwestrantem (9%), u chorych na HR+ MBC; 71,4% chorych miało chorobę przerzutową de novo; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia
- Nieodpowiednia populacja - duńskie, retrospektywne badanie RWE oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z ET (fulwestrantem u 49,7%, AI u 49,8%, w tym FULV w 1 linii u 35,6%, AI u 64,1%) u chorych na HR+/HER2- ABC (przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego) w 1 lub kolejnych liniach leczenia, ponad 70% chorych miało chorobę nawrotową, a około 2% chorobę przerzutową de novo; w badaniu przedstawiono oddzielnie wyniki w 1 linii leczenia

41. Gelmon K, Walshe JM, Mahtani R, Joy AA, Karuturi M, Neven P, Lu DR, Kim S, Schnell P, Bananis E, Schwartzberg L. Efficacy and safety of palbociclib in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with preexisting conditions: A post hoc analysis of PALOMA-2. *Breast* 2021; 59:321-326. DOI:10.1016/j.breast.2021.07.017
42. Gelmon KA, Cristofanilli M, Rugo HS, DeMichele AM, Joy AA, Castrellon A, Sleckman B, Mori A, Theall KP, Lu DR, Huang X, Bananis E, Finn RS, Slamon DJ. Efficacy and safety of palbociclib plus endocrine therapy in North American women with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *Breast J* 2020; 26(3):368-375. DOI:10.1111/tbj.13516
43. Go M, Kimura M, Yamada S, Usami E, Noguchi Y, Yoshimura T. Comparison of Safety and Treatment Continuity of Palbociclib and Abemaciclib for Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic/Recurrent Breast Cancer. *J Pharm Pract* 2024; 37(6):1258-1266. DOI:10.1177/08971900241247653
44. Gouton E, Tassy L, Micallef J, Mesquine A, Sabatier R, Cecile-Herry M, Braticovic C, Goncalves A, Viret F, de Nonneville A, Montegut C, Rouby F, Rousseau F. The safety and efficacy of palbociclib in older patients with advanced breast cancer in a real-world setting. *J Cancer Metastasis Treat* 2022; 8. DOI:10.20517/2394-4722.2022.64
45. Ha MJ, Singareeka Raghavendra A, Kettner NM, Qiao W, Damodaran S, Layman RM, Hunt KK, Shen Y, Tripathy D, Keyomarsi K. Palbociclib plus endocrine therapy significantly enhances overall survival of HR+/HER2- metastatic breast cancer patients compared to endocrine therapy alone in the second-line setting: A large institutional study. *Int J Cancer* 2022; 150(12):2025-2037. DOI:10.1002/ijc.33959
46. Ham A, Kim MH, Kim GM, Kim JH, Kim JY, Park HS, Park S, Cho YU, Park BW, Kim SI, Sohn J. Palbociclib use with grade 3 neutropenia in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 183(1):107-116. DOI:10.1007/s10549-020-05750-y
47. Harbeck N, Dieras V, Gelmon KA, Finn RS, Martin M, Neven P, Kim S, Ma J, Gauthier E, Broughton E, Doan J, Rugo HS. Effect of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: extended follow-up of the PALOMA-2 trial. *ESMO Open* 2025; 10(4):104497. DOI:10.1016/j.esmoop.2025.104497
48. Harbeck N, Fasching PA, Wuerstlein R, Degenhardt T, Lüftner D, Kates RE, Schumacher J, Räh P, Hoffmann O, Lorenz R, Decker T, Reinisch M, Göhler T, Staib P, Gluz O, Schinköthe T, Schmidt M. Significantly longer time to deterioration of quality of life due to CANKADO PRO-React eHealth support in HR+ HER2-metastatic breast cancer patients receiving palbociclib and endocrine therapy: primary outcome analysis of the multicenter randomized AGO-B WSG PreCycle trial. *Ann Oncol* 2023; 34(8):660-669. DOI:10.1016/j.annonc.2023.05.003
49. Howell A, Pippen J, Elledge RM, Mauriac L, Vergote I, Jones SE, Come SE, Osborne CK, Robertson JF. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2005; 104(2):236-239. DOI:10.1002/cncr.21163
50. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, Vergote I, Erikstein B, Webster A, PALBO+FULV, ale podano bardzo szczątkowe wyniki (tylko informacja o medianie PFS i OS u chorych opornych na hormonoterapię)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PALOMA-2 (NCT01740427), w ramach której analizowano wpływ istniejących chorób przewlekłych na efekty leczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badań PALOMA-2 i PALOMA-3 w podgrupie chorych z Ameryki Północnej
- Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniające bezpieczeństwo i kontynuację terapii palbocyklibem i abemacyklibem w skojarzeniu z ET (fulwestrant, letrozol, anastrozol) u chorych na HR+/HER2- MBC w różnych liniach leczenia; nie przedstawiono wyników leczenia PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z ET u starszych chorych na HR+/HER2- ABC; chorzy byli mocno przeleczeni w chorobie zaawansowanej MBC (heavily pretreated, mediana liczby wcześniejszych linii leczenia CTH lub ET wyniosła 3, zakres: 0-9); nie przedstawiono wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające palbocyklib w skojarzeniu z ET u chorych na HR+/HER2- MBC; chorzy leczeni PALB+FULV otrzymywali tę terapię w 2 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające stosowanie palbocyklibu u chorych z obecną neutropenią 3 stopnia chorych na HR+/HER2- MBC - wyróżniono 3 grupy modyfikacji dawkowania PALB w związku z neutropenią; chorzy otrzymali PALB+letrozol w ramach 1 linii leczenia (89,7%, n=96), a pozostali otrzymali PALB+FULV (10,3%, n=11) w ramach ≥2 linii leczenia; 34,6% chorych miało chorobę przerzutową de novo, a 65,4% nawrotową; wyniki przedstawiono ogółem dla całej włączonej populacji leczonej palbocyklibem (nie wyróżniono wyników dla PALB+FULV, ani dla poszczególnych podgrup populacji)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja do badania PALOMA-2, w ramach której oceniano punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PROs); badanie PALOMA-2 posłużyło jedynie jako element łączący w dodatkowej, eksploracyjnej analizie porównania pośredniego, w której oceniano jedynie OS
- Nieodpowiednia populacja - badanie z randomizacją, w którym porównano palbocyklib stosowany wraz z inhibitorem aromatazy w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej, z palbocyklibem podawanym wraz z fulwestrantem w 2 lub kolejnych liniach leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniające fulwestrant stosowany w dawce 250 mg/miesiąc (dawka zalecana wynosi 500 mg na miesiąc) w porównaniu do anastrozolu w dawce 1 mg dziennie; ponadto leki stosowano w 1 lub 2 linii leczenia choroby zaawansowanej, bez wyróżnienia wyników dla 1 linii
- Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniające fulwestrant stosowany w dawce 250 mg/miesiąc (dawka zalecana wynosi 500 mg

- Morris C. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20(16):3396-3403. DOI:10.1200/JCO.2002.10.057
51. Inoue K, Masuda N, Iwata H, Takahashi M, Ito Y, Miyoshi Y, Nakayama T, Mukai H, van der Walt JS, Mori J, Sakaguchi S, Kawaguchi T, Tanizawa Y, Llombart-Cussac A, Sledge GW Jr, Toi M. Japanese subpopulation analysis of MONARCH 2: phase 3 study of abemaciclib plus fulvestrant for treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy. *Breast Cancer* 2021; 28(5):1038-1050. DOI:10.1007/s12282-021-01239-8
 52. Ismail RK, van Breeschoten J, Wouters MWJM, van Dartel M, van der Flier S, Reyners AKL, de Graeff P, Pasmooij AMG, de Boer A, Broekman KE, Hilarius DL. Palbociclib dose reductions and the effect on clinical outcomes in patients with advanced breast cancer. *Breast* 2021; 60:263-271. DOI:10.1016/j.breast.2021.11.013
 53. Iwata H, Im SA, Masuda N, Im YH, Inoue K, Rai Y, Nakamura R, Kim JH, Hoffman JT, Zhang K, Giorgetti C, Iyer S, Schnell PT, Bartlett CH, Ro J. PALOMA-3: Phase III Trial of Fulvestrant With or Without Palbociclib in Premenopausal and Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Progressed on Prior Endocrine Therapy-Safety and Efficacy in Asian Patients. *J Glob Oncol* 2017; 3(4):289-303. DOI:10.1200/JGO.2016.008318
 54. Jerusalem G, Delea TE, Martin M, De Laurentiis M, Nusch A, Beck JT, Chan A, Im S-A, Neven P, Lonshteyn A, Chandiwana D, Lanoue B, Fasching PA. Quality-Adjusted Survival with Ribociclib Plus Fulvestrant Versus Placebo Plus Fulvestrant in Postmenopausal Women with HR±HER2- Advanced Breast Cancer in the MONALEESA-3 Trial. *Clin Breast Cancer* 2022; 22(4):326-335. DOI:10.1016/j.clbc.2021.12.008
 55. Jhaveri K, O'Shaughnessy J, Fasching PA. Matching-adjusted indirect comparison of PFS and OS comparing ribociclib plus letrozole versus palbociclib plus letrozole as first-line treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer. *Therapeutic advances in medical oncology* 2023; 15. DOI:10.1177/17588359231216095
 56. Kahraman S, Erul E, Gumusay O, Guven DC, Aksoy S, Basaran G, Seyyar M, Sahin E, Cabuk D, Bayram E, Paydas S, Demirel BC, Yaren A, Gulbagci B, Hacibekiroglu I, Baytemur NK, Demirci U, Davarci SE, Demir H, Mocan EE, Dogan O, Cilbir E, Yasar A, Bayoglu IV, Hizal M, Kayikcioglu E, Cetin B, Acar O, Erdogan AP, Keskinkilic M, Yavuzsen T, Unal OU, Yilmaz F, Dogan M, Orhan SO, Cubukcu E, Erol C, Sakalar T, Dular O, Karakas Y, Ozkanli G, Duman BB, Isik D, Karaoglanoglu M, Okutur SK, Yildirim N, Aydin E, Uluc BO, Keser M, Bilgin B, Aksoy A, Eren O, Kalkan NO, Er MM, Yucel H, Sunar V, Paksoy N, Aydin D, Turhal NS, Menekse S, Kut E, Aykan MB, Ozdemir O, Ozcelik M, Iriagac Y, Selcukbiricik F, Inal A, Karadurmus N, Akinci MB, Sendur MAN. Real-World Treatment Efficacy of Ribociclib or Palbociclib Plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Metastatic Breast Cancer: Turkish Oncology Group (TOG) Study. *Clin Breast Cancer* 2025. DOI:10.1016/j.clbc.2025.03.003
 57. Kahraman S, Hizal M, Demirel BC, Guven DC, Gumusay O, Uluc BO, Bayram E, Gulbagci B, Yasar A, Davarci SE, Mocan EE, Acar O, Isik D, Aydin E, Karakas Y, Ozcelik M, Keser M, Okutur SK, Eren O, Menekse S, Aydin D, Yilmaz F, Dogan O, Ozkanli G, Yucel H, Sunar V, Aykan MB, Ozdemir O, Duman BB, Keskinkilic M, Sakalar T, Inal A, Karaoglanoglu M, Aksoy A, Er MM, Turhal NS, Kalkan NO, Sendur MAN. Activity of CDK4/6 inhibitors and parameters affecting survival in elderly patients in age-subgroups: Turkish Oncology Group (TOG) retrospective study. *BMC Cancer* 2024; 24(1). DOI:10.1186/s12885-024-13357-5
- na miesiąc) w porównaniu do anastrozolu w dawce 1 mg dziennie; ponadto lek stosowano w 1 lub 2 linii leczenia choroby zaawansowanej, bez wyróżnienia wyników dla 1 linii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania MONARCH 2 (NCT02107703); publikacja przedstawiająca wyniki w podgrupie pacjentów japońskich; w badaniu tym rozpatrywano ogólnie pacjentki leczonej w 1 lub 2 linii leczenia choroby zaawansowanej (wyniki w podziale na linie dostępne są w oddzielnej publikacji, która została włączona do niniejszej analizy)
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające redukcje dawki palbocyklibu i wpływ na efekty kliniczne; palbocyklib podawano w skojarzeniu z fulwestrantem (w populacji po niepowodzeniu terapii hormonalnej) lub AI (pierwsza linia leczenia) chorym z HR+/HER2- ABC; nie wyróżniono wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii terapii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PALOMA-3 (NCT01942135), analiza w podgrupie pacjentów azjatyckich
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania MONALEESA-3, w ramach której oceniano przeżycie pacjentów korygowane jakością życia (analizy Q-TWIST), ponadto w ramach analizy nie prezentowano osobnych wyników dla pacjentów otrzymujących leczenie w 1 linii choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia interwencja - analiza porównania pośredniego (MAIC) palbocyklibu skojarzonego z letrozolem, w porównaniu do rybocyklibu skojarzonego z letrozolem - palbocyklib skojarzony z AI nie był przedmiotem niniejszej analizy, natomiast porównania pośrednie MAIC nie były uwzględniane w prowadzonej metaanalizie sieciowej
- Nieodpowiednia populacja - tureckie badanie RWE TOG oceniające terapie PALB+FULV i RIBO+FULV w populacji HR+/HER2- ABC/MBC, która miała progresję choroby w trakcie neo-/adjuwantowej ET lub ≤12 mies. po zakończeniu adjuwantowej ET, lub w trakcie ET w MBC; dodatkowo mogła obejmować pacjentki diagnozowane de novo w zaawansowanym stadium choroby (ponad 30% populacji ogólnej); nie przedstawiono wyników dla populacji chorych otrzymujących leczenie w 1 linii choroby zaawansowanej po wcześniejszym leczeniu hormonalnym
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające czynniki związane z przeżyciem i częstością występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z ET (letrozolem lub fulwestrantem) w kohorcie pacjentek z przerzutowym rakiem piersi HR+/HER2- w wieku powyżej 65 lat w poszczególnych podgrupach wiekowych; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV w poszukiwanej populacji (wyniki zbiorczo dla inhibitorów CDK4/6)

58. Kawai M, Takada M, Nakayama T, Masuda N, Shiheido H, Cai Z, Huang YJ, Kawaguchi T, Tanizawa Y. Patient characteristics, treatment patterns, and outcomes of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer patients prescribed cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: large-scale data analysis using a Japanese claims database. *Breast Cancer Res Treat* 2023; 197(2):435-447. DOI:10.1007/s10549-022-06816-9
 59. Kim JH, Im SA, Sim SH, Bananis E, Huang X, Kim HS, Kim SB. Palbociclib Plus Fulvestrant in Korean Patients from PALOMA-3 With Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2021; 24(1):97-105. DOI:10.4048/jbc.2021.24.e13
 60. Kraus AL, Yu-Kite M, Mardekian J, Cotter MJ, Kim S, Decembrino J, Snow T, Carson KR, Motyl Rockland J, Gossai A, Wilner K, Wang DD, Huang Bartlett C, Oharu N, Schnell P, VanArsdale T, Lu DR, Tursi JM. Real-World Data of Palbociclib in Combination With Endocrine Therapy for the Treatment of Metastatic Breast Cancer in Men. *Clin Pharmacol Ther* 2022; 111(1):302-309. DOI:10.1002/cpt.2454
 61. Kubeczko M, Polakiewicz-Gilowska A, D'Amico A, Chrabarński O, Świdorska K, Chmielik E, Blamek S, Handkiewicz-Junak D, Jarzab M. The role of FDG PET assessment in patients with advanced breast cancer treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in the second-line setting. *Front Oncol* 2024; 14:1454844. DOI:10.3389/fonc.2024.1454844
 62. Kubilay Tolunay P, Kurt İnci B, Usta Ş, Topkaç A, Karabağ B, Aydemir E, Öner İ, Akay Hacı B, Ateş Ö, Karaçin C, Yalçıntaş Arslan Ü. Timing of Dose Reductions and Survival Outcomes in Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors †. *Curr Oncol* 2024; 31(12):7426-7436. DOI:10.3390/curroncol31120548
 63. Lavery L, DiSogra K, Lea J, Trufan SJ, Symanowski JT, Roberts A, Moore DC, Heeke A, Pal S. Risk factors associated with palbociclib-induced neutropenia in patients with metastatic breast cancer. *Supportive Care Cancer* 2022; 30(12):9803-9809. DOI:10.1007/s00520-022-07400-z
 64. Law E, Gavanji R, Walsh S, Haltner A, McTavish R, Cameron C. Palbociclib versus abemaciclib in HR+/HER2- advanced breast cancer: an indirect comparison of patient-reported end points. *J Comp Eff Res* 2022; 11(2):109-120. DOI:10.2217/ce-2021-0221
 65. Lee J, Park HS, Won HS, Yang JH, Lee HY, Woo IS, Shin K, Hong JH, Yang YJ, Chun SH, Byun JH. Real-World Clinical Data of Palbociclib in Asian Metastatic Breast Cancer Patients: Experiences from Eight Institutions. *Cancer Res Treat* 2021; 53(2):409-423. DOI:10.4143/crt.2020.451
 66. Li H, Wu Y, Zou H, Koner S, Plichta JK, Tolaney SM, Zhang J, He YW, Wei Q, Tang L, Zhang H, Zhang B, Guo Y, Chen X, Li K, Lian L, Ma F, Luo S. Clinical efficacy of CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy in HR-positive/HER2-0 and HER2-low-positive metastatic breast cancer: a secondary analysis of PALOMA-2 and PALOMA-3 trials. *EBioMedicine* 2024; 105:105186. DOI:10.1016/j.ebiom.2024.105186
 67. Li J, Zhang X, Yang C, Lv Y, Yang H, Kong X, Han M, Wang Z, Ma J, Han J, Liu Y. Real-world effectiveness and sensitivity of palbociclib plus endocrine therapy in HR+/HER2- patients with metastatic breast cancer. *Medicine* 2021; 100(44). DOI:10.1097/MD.00000000000027710
- Nieodpowiednia interwencja - ocena charakterystyki pacjentów, wzorców leczenia i uzyskiwanych punktów końcowych u chorych na HR+/HER2- ABC leczonych palbocyklibem w skojarzeniu z ET w ramach różnych linii leczenia; nie wyróżniono wyników dla PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej po hormonoterapii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PALOMA-3 (NCT01942135), analiza w podgrupie pacjentów z Korei Południowej
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z ET u mężczyzn chorych na HR+/HER2- MBC na różnych etapach leczenia; nie wyróżniono wyników terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej po hormonoterapii
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające wykorzystanie skanów PET jako wskaźnika możliwego powodzenia leczenia; w badaniu oceniano terapię inhibitorami CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemaciclib) w skojarzeniu z ET (fulwestrant, letrozol) u chorych na HR+/HER2- MBC, opisanych jako leczenie w 2 linii; nie przedstawiono wyników terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia
- Nieodpowiednia populacja - badanie mające na celu ocenę ogólnie wpływu czasu redukcji dawki CDK 4/6 (z uwagi na toksyczność) na skuteczność terapii pacjentów niezależnie od linii leczenia; ponadto, oceniano inhibitory CDK 4/6 ogółem (palbocyklib, rybocyklib) w skojarzeniu z ET (AI, FULV), niezależnie od skojarzenia, i nie przedstawiono osobnych wyników terapii palbocyklibu z fulwestrantem
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające występowanie neutropenii w trakcie leczenia palbocyklibem (37% w skojarzeniu z fulwestrantem, 63% w skojarzeniu z AI - nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV) chorych na HR+ MBC, którzy mogli otrzymać wcześniej leczenie (mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wyniosła 1, zakres: 0-14); nie podano informacji o linii leczenia, w której podawany był palbocyklib
- Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza porównania pośredniego (MAIC) palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem, w porównaniu do abemaciclibu skojarzonego z fulwestrantem - porównania pośrednie MAIC nie były uwzględniane w prowadzonej metaanalizie sieciowej
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE oceniające stosowanie palbocyklibu (w skojarzeniu z fulwestrantem, lub letrozolem - przedstawiono oddzielne wyniki dla obu skojarzeń) u chorych na HR+ MBC, brak choroby przerzutowej de novo, wszyscy oporni na hormonoterapię (endocrine resistant), ale niewiadomo czy to oporność pierwotna czy wtórna, nie podano konkretnie która to linia leczenia; chorzy nieleczeni CTH n=10, po CTH n=14 (na etapie neo/adjuwantu); nie podano informacji o linii leczenia, w której podawany był palbocyklib
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza (osobna) do badań PALOMA-2 i PALOMA-3 w podgrupie chorych, w ramach której analizowano skuteczność ocenianego leczenia w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem stopnia ekspresji genu HER2 (całkowity brak vs bardzo niska ekspresja, HER20 i HER2-low-positive)
- Nieodpowiednia populacja - chińskie, retrospektywne badanie RWE oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z ET (fulwestrantem u n=31, AI u n=23) u chorych na HR+/HER2- ABC w 1 lub kolejnych liniach leczenia; w badaniu uczestniczyli chorzy po adjuwantowej chemioterapii (74,1%) i adjuwantowej hormonoterapii, niektórzy leżeni byli wcześniej w ramach choroby zaawansowanej (48,1%), część pacjentów otrzymała wcześniej chemioterapię w MBC

68. Liang X, Zhang L, Gui X, Di L, Li H, Song G. Real-world study of palbociclib combined with endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: A comparison of subsequent treatment patterns and HER2 expression analysis. *Cancer* 2024; 130:1476-1487. DOI:10.1002/cncr.35174
69. Lin J, McRoy L, Fisher MD, Hu N, Davis C, Mitra D, Walker MS. Treatment patterns and clinical outcomes of palbociclib-based therapy received in US community oncology practices. *Future Oncol* 2021; 17(9):1001-1011. DOI:10.2217/fon-2020-0744
70. Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im SA, Masuda N, Loi S, André F, Harbeck N, Verma S, Folkert E, Puyana Theall K, Hoffman J, Zhang K, Bartlett CH, Dowsett M. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist* 2017; 22(9):1028-1038. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0072
71. Lungulescu CV, Camen GC, Naidin MS, Berisha TC, Bitu A, Dinulescu VC, Buteica SA, Dimulescu MD, Volovat SR, Turcu-Stiolica A. Real-World Efficacy and Adherence to Palbociclib in HR-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: Insights from a Romanian Cohort. *Cancers (Basel)* 2024; 16(24). DOI:10.3390/cancers16244161
72. Lynce F, Blackburn MJ, Zhuo R, Gallagher C, Hahn OM, Abu-Khalaf M, Mohebtash M, Wu T, Pohlmann PR, Dilawari A, Tiwari SR, Chitalia A, Warren R, Tan M, Shajahan-Haq AN, Isaacs C. Hematologic safety of palbociclib in combination with endocrine therapy in patients with benign ethnic neutropenia and advanced breast cancer. *Cancer* 2021; 127(19):3622-3630. DOI:10.1002/cncr.33620
73. Lynce F, Saleh M, Shajahan-Haq A, Gallagher C, Dilawari A, Hahn O, Abu-Khalaf M, Cai L, Pohlmann P, Mohebtash M, Kamugisha L, Isaacs C. PALINA: A phase II safety study of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant in African American women with hormone receptor positive HER2 negative advanced breast cancer. *Contemp Clin Trials Commun* 2018; 10:190-192. DOI:10.1016/j.conctc.2018.05.012
74. Marineau A, St-Pierre C, Lessard-Hurtubise R, David MÈ, Adam JP, Chabot I. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor treatment use in women treated for advanced breast cancer: Integrating ASCO/NCODA patient-centered standards in a community pharmacy. *J Oncol Pharm Pract* 2023; 29(5):1144-1153. DOI:10.1177/10781552221102884
75. Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, Carrasco E, Turner N, Ciruelos EM, Muñoz M, Bermejo B, Margeli M, Anton A, Kahan Z, Csösz T, Casas MI, Murillo L, Morales S, Alba E, Gal-Yam E, Guerrero-Zotano A, Calvo L, de la Haba-Rodríguez J, Ramos M, Alvarez I, García-Palomo A, Huang Bartlett C, Koehler M, Caballero R, Corsaro M, Huang X, García-Sáenz JA, Chacón JI, Swift C, Thallinger C, Gil-Gil M. Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III
- (31,5%), a część hormonoterapię w MBC (18,5% 1 linię, 11,1% ≥2 linii); w badaniu przedstawiono oddzielne wyniki 1 linii leczenia PALBO+FULV, ale nie wiadomo jaka była historia leczenia hormonoterapią w tej konkretnej grupie osób
- Nieodpowiednia interwencja - ocena wzorców leczenia i uzyskiwanych punktów końcowych u chorych na HR+/HER2- ABC/MBC leczonych palbocyklibem w skojarzeniu z ET w ramach różnych linii leczenia; przedstawiono wyniki leczenia w 1 linii ale ogółem dla palbocyklibu w skojarzeniu z ET (nie wyróżniono wyników dla PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej)
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie RWE prowadzone na podstawie danych z amerykańskiego rejestru, oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z AI lub fulwestrantem u chorych na HR+/HER2- ABC; PALB+FULV podawano chorym po niepowodzeniu wcześniejszej terapii hormonalnej, ale nie podano żadnych informacji na temat linii leczenia, w której skojarzenie z palbocyklibem było stosowane (a wiadomo, że pomiędzy diagnozą ABC/MBC a rozpoczęciem palbocyklibu chorzy otrzymali różne metody leczenia: operacja u 27,1%, CTH/terapia celowana u 33,2%, radioterapia u 41,7%, terapia hormonalna u 91,7% i brak leczenia u 6,3%); nie precyzowano, w której linii stosowano oceniane skojarzenie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PALOMA-3 (NCT01942135), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie statusu menopauzalnego
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie RWE prowadzone na podstawie danych z rumuńskiego rejestru, oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z AI lub fulwestrantem u chorych na HR+/HER2- ABC; przedstawiono wyniki oddzielnie dla terapii PALB+FULV vs PALB+AI, ale w całej włączonej populacji, albo w podgrupie chorych po wcześniejszej adjuwantowej terapii (vs nielezione hormonoterapią), ale bez rozróżnienia pomiędzy rodzajem ET dodanej do PALB
- Nieodpowiednia populacja - prospektywne badanie PALINA (NCT02692755) oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z ET (fulwestrant, letrozol - nie wyróżniono wyników oddzielnie dla obu skojarzeń) u chorych na HR+/HER2- ABC/MBC na różnym etapie leczenia; nie wyróżniono wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia populacja - prospektywne badanie PALINA (NCT02692755) oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z ET (fulwestrant, letrozol - nie wyróżniono wyników oddzielnie dla obu skojarzeń) u chorych na HR+/HER2- ABC/MBC na różnym etapie leczenia; nie wyróżniono wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie oceniające inhibitory CDK4/6 (palbocyklib, abemacyklib) u chorych na HR+/HER2- ABC/MBC na różnym etapie leczenia; nie wyróżniono wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją (PEARL, NCT02028507), w ramach którego porównano w obrębie jednej z badanych kohort (wprowadzonej po zmianie protokołu) palbocyklib skojarzony z fulwestrantem w porównaniu z kapecytabiną - takie porównanie w ramach badań RCT nie było przedmiotem niniejszej analizy

- randomised controlled trial-PEARL. *Ann Oncol* 2021; 32(4):488-499. DOI:10.1016/j.annonc.2020.12.013
76. Martins V, Jesus M, Pereira L, Monteiro C, Duarte AP, Morgado M. Hematological Events Potentially Associated with CDK4/6 Inhibitors: An Analysis from the European Spontaneous Adverse Event Reporting System. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023; 16(10). DOI:10.3390/ph16101340
 77. Masuda N, Inoue K, Nakamura R, Rai Y, Mukai H, Ohno S, Hara F, Mori Y, Hashigaki S, Muramatsu Y, Nagasawa T, Umeyama Y, Huang X, Iwata H. Palbociclib in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-3 subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 2019; 24(3):262-273. DOI:10.1007/s10147-018-1359-3
 78. Merola D, Young J, Schrag D, Lin KJ, Robert N, Schneeweiss S. Oncology Drug Effectiveness from Electronic Health Record Data Calibrated Against RCT Evidence: The PARSIFAL Trial Emulation. *Clin Epidemiol* 2022; 14:1135-1144. DOI:10.2147/CLEP.S373291
 79. Miron A-I, Anghel A-V, Barnonschi A-A, Mitre R, Liscu H-D, Găinariu E, Pătru R, Coniac S. Real-World Outcomes of CDK4/6 Inhibitors Treatment in Metastatic Breast Cancer in Romania. *Diagn* 2023; 13(11). DOI:10.3390/diagnostics13111938
 80. Mitsuyoshi A, Nagahashi M, Kanaoka H, Oshiro A, Togashi Y, Hattori A, Tsuchida J, Higuchi T, Nishimukai A, Murase K, Takatsuka Y, Miyoshi Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio at the end of treatment with CDK4/6 inhibitors is an independent prognostic factor for ER-positive HER2-negative advanced breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2024; 29(12):1850-1859. DOI:10.1007/s10147-024-02625-w
 81. Mukai H, Shimizu C, Masuda N, Ohtani S, Ohno S, Takahashi M, Yamamoto Y, Nishimura R, Sato N, Ohsumi S, Iwata H, Mori Y, Hashigaki S, Muramatsu Y, Nagasawa T, Umeyama Y, Lu DR, Toi M. Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 2019; 24(3):274-287. DOI:10.1007/s10147-018-1353-9
 82. Mycock K, Hanson KA, Taylor-Stokes G, Milligan G, Atkinson C, Mitra D, Preciado S, Law EH. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Associated With Palbociclib Combination Therapy: A Multinational, Pooled Analysis From the Ibrance Real World Insights Study. *Clin Ther* 2022; 44(12):1588-1601. DOI:10.1016/j.clinthera.2022.11.004
 83. Mycock K, Zhan L, Hart K, Taylor-Stokes G, Milligan G, Atkinson C, Mitra D. Real-world treatment of patients with palbociclib for HR+/HER2-advanced/metastatic breast cancer: the Europe IRIS study. *Future Oncol* 2022; 18(3):349-362. DOI:10.2217/fon-2021-0716
 84. Mycock K, Zhan L, Hart K, Taylor-Stokes G, Milligan G, Atkinson C, Mitra D. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients receiving palbociclib combinations for HR+/HER2- advanced/metastatic breast cancer in Japan: Results from the IRIS study. *Cancer Treat Res Commun* 2022; 32:100573. DOI:10.1016/j.ctarc.2022.100573
- Nieodpowiednia populacja - analiza bezpieczeństwa inhibitorów CDK4/6 (palbocyklib, abemacyklib, rybocyklib) na podstawie bazy danych FAERS; inhibitory podawane w skojarzeniu z ET (fulwestrant 19,71%, letrozol 21,78%, anastrozol 3,16%, eksemestan 1,09%); nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV w docelowej populacji chorych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PALOMA-3 (NCT01942135), analiza w podgrupie pacjentów z Japonii
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie kohortowe wykorzystujące dane przekrojowe EHR (electronic health records) pochodzące z praktyk onkologicznych ambulatoryjnych w Stanach Zjednoczonych, mające na celu dobranie kohorty pacjentów wg kryteriów kwalifikacji z badania PARSIFAL, celem porównania PALB+FULV vs PALB+letrozol; tego typu badanie nie było wykorzystywane w porównaniu pośrednim
- Nieodpowiednia populacja - ocena terapii inhibitorami CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib) w skojarzeniu z ET w populacji chorych na HR+/HER2- na różnych etapach leczenia; nie wyróżniono wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające terapię inhibitorami CDK4/6, palbocyklibem i abemacyklibem (+FULV), u chorych na HR+/HER2- ABC na różnych etapach leczenia; przedstawiono wyniki łącznie dla 1-2 linii leczenia vs ≥3 linia, albo oddzielnie dla palbocyklibu vs abemacyklib
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PALOMA-2 (NCT01740427), w ramach której analizowano wyniki w podgrupie pacjentów z Japonii
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE IRIS oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z ET (fulwestrant, letrozol) u chorych na HR+/HER2- ABC/MBC, w 1 i kolejnych liniach leczenia; chorzy mieli raka nawrotowego (n=538, 97,5% wśród pacj. 1 linii leczonych PALB+FULV), lub de novo (n=14, 2,5% wśród pacj. 1 linii leczonych PALB+FULV); przedstawiono oddzielne wyniki dla 1 linii leczenia PABL+FULV, ale część tych miała chorobę zaawansowaną de novo; dane pooled dla pacjentów z różnych krajów biorących udział w badaniu
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE IRIS oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z ET (fulwestrant, letrozol) u chorych na HR+/HER2- ABC/MBC, w 1 (n=327, 44,1%) i kolejnych liniach leczenia; chorzy mieli raka nawrotowego (n=652, 88,0% wśród pacj. leczonych PALB+FULV), lub de novo (n=89, 12,0% wśród pacj. leczonych PALB+FULV); przedstawiono oddzielne wyniki dla 1 linii leczenia PABL+FULV, ale część tych chorych mogła mieć chorobę zaawansowaną de novo; dane pooled dla pacjentów z Europy
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE IRIS oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z ET (fulwestrant, letrozol) u chorych na HR+/HER2- ABC/MBC, w 1 (n=109) i kolejnych liniach leczenia (n=61); chorzy mieli raka nawrotowego (n=56, 67,5% wśród pacj. 1 linii leczonych PALB+FULV), lub de novo (n=27, 32,5% wśród pacj. 1 linii leczonych PALB+FULV); przedstawiono oddzielne wyniki dla 1 linii leczenia PABL+FULV, ale część tych chorych miała chorobę zaawansowaną de novo; dane dla pacjentów z Japonii

85. Mycock K, Zhan L, Taylor-Stokes G, Milligan G, Mitra D. Real-World Palbociclib Use in HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in Canada: The IRIS Study. *Curr Oncol* 2021; 28(1):678-688. DOI:10.3390/curroncol28010066
 86. Nagai SE, Hattori M, Yoshinami T, Masuda H, Okamura T, Watanabe K, Nakayama T, Tsuneizumi M, Takabatake D, Harao M, Yoshino H, Mori N, Yasojima H, Oshiro C, Iwase M, Yamaguchi M, Sangai T, Sasada S, Ishida T, Futamura M, Muramatsu Y, Kosaka N, Masuda N. Overall survival of palbociclib plus endocrine therapy in Japanese patients with HR+/HER2- advanced breast cancer in the first-or second-line setting: a multicenter observational study (P-BRIDGE study). *Breast Cancer* 2025; 32(4):705-715. DOI:10.1007/s12282-025-01689-4
 87. Nakatsukasa H, Takahashi M, Takahashi K, Takashima T, Asano Y, Morisaki T, Kashiwagi S, Noda S, Nakamura Y. The Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Abemaciclib Is Tolerated Better than Palbociclib by Advanced Breast Cancer Patients with High Serum Albumin Levels. *Biol Pharm Bull* 2022; 45(10):1476-1481. DOI:10.1248/bpb.b22-00338
 88. Narui K, Ishikawa T, Taira N, Uemura Y, Mukai H. Prospective Cohort Study of Palbociclib Treatment in Postmenopausal Patients With Unresectable and Metastatic Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Study Protocol for a CSPOR-BC Palbociclib Cohort Trial. *World J Oncol* 2022; 13(4):190-194. DOI:10.14740/WJON1507
 89. Neven P, Rugo HS, Tolaney SM, Iwata H, Toi M, Goetz MP, Kaufman PA, Lu Y, Haddad N, Hurt KC, Sledge GW Jr. Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in premenopausal women: subgroup analysis from the MONARCH 2 trial. *Breast Cancer Res* 2021; 23(1):87. DOI:10.1186/s13058-021-01463-2
 90. Noguchi S, Ellis MJ, Robertson JFR, Thirlwell J, Fazal M, Shao Z. Progression-free survival results in postmenopausal Asian women: subgroup analysis from a phase III randomized trial of fulvestrant 500 mg vs anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON). *Breast Cancer* 2018; 25(3):356-364. DOI:10.1007/s12282-018-0838-8
 91. Oprean CM, Badau LM, Petrita R, Median MD, Dema A. Real-World, National Study of Palbociclib in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: A 2.5-Year Follow-Up PALBO01/2021. *Diagnostics (Basel)* 2025; 15(9). DOI:10.3390/diagnostics15091173
 92. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, Gertler SZ, May JT, Burton G, Dimery I, Webster A, Morris C, Elledge R, Buzdar A. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(16):3386-3395. DOI:10.1200/JCO.2002.10.058
 93. Palmieri C, Musson A, Harper-Wynne C, Wheatley D, Bertelli G, Macpherson IR, Nathan M, McDowall E, Bhojwani A, Verrill M, Eva J, Doody C, Chowdhury R. A real-world study of the first use of palbociclib for the treatment of advanced breast cancer within the UK National Health Service as part of the novel Ibrance® Patient Program. *Br J Cancer* 2023; 129(5):852-860. DOI:10.1038/s41416-023-02352-5
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE IRIS oceniające terapię palbocyklibem w skojarzeniu z ET (fulwestrant, letrozol) u chorych na HR+/HER2- ABC/MBC, w 1 linii (n=12), i kolejnych liniach leczenia (≥2 linia n=21); chorzy mieli raka nawrotowego (n=28, 84,8%), lub de novo (n=5, 15,2%); przedstawiono oddzielne wyniki dla 1 linii leczenia PABL+FULV, ale część tych chorych mogła mieć chorobę zaawansowaną de novo; dane dla pacjentów z Kanady
- Nieodpowiednia interwencja - badanie RWE prowadzonych w populacji chorych z Japonii, uwzględniano pacjentki otrzymujące leczenie w ramach 1 lub 2 linii choroby zaawansowanej, ale nie przedstawiono osobno wyników dla palbocyklibu stosowanego z fulwestrantem w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej (przedstawiono wyniki ogólnie dla skojarzenia palbocyklibu z terapią hormonalną; 56,3% chorych otrzymywało skojarzenie z fulwestrantem)
- Nieodpowiednia populacja - ocena bezpieczeństwa terapii palbocyklibem w skojarzeniu z ET (fulwestrant, letrozol - są dostępne oddzielne wyniki skojarzenia z PALB) w populacji chorych na ABC na różnych etapach leczenia; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - protokół prospektywnego badania obserwacyjnego CSPOR-BC, którego celem będzie ocena terapii palbocyklibem w skojarzeniu z tamoksyfenem, fulwestrantem i AI u chorych na HR+/HER2- raka piersi w ramach 1, 2 i kolejnych linii leczenia; brak dostępnych wyników badania
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania MONARCH 2 (NCT02107703); publikacja przedstawiająca wyniki w podgrupie kobiet przed menopauzą; w badaniu tym rozpatrywano ogólnie pacjentki leczonej w 1 lub 2 linii leczenia choroby zaawansowanej (wyniki w podziale na linie dostępne są w oddzielnej publikacji, która została włączona do niniejszej analizy)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania FALCON (NCT01602380), analiza w podgrupie azjatyckich pacjentek
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia założenia badania RWE prowadzonego w populacji rumuńskiej, mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania palbocyklibu u chorych z HR+, HER2- przerzutów rakiem piersi, jednak nie przedstawiono jeszcze żadnych wyników tego badania
- Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniające fulwestrant stosowany w dawce 250 mg/miesiąc (dawka zalecana wynosi 500 mg na miesiąc) w porównaniu do anastrozolu w dawce 1 mg dziennie; ponadto lek stosowano w 1 lub 2 linii leczenia choroby zaawansowanej, bez wyróżnienia wyników dla 1 linii
- Nieodpowiednia interwencja - publikacja przedstawia przekrojową analizę pacjentów otrzymujących palbocyklib w ramach nowo wprowadzonego programu lekowego w UK; celem badania (NCT03921866) było opisanie charakterystyki pacjentów, rzeczywistych wzorców leczenia, wyników klinicznych i wybranych zdarzeń niepożądanych w pierwszej grupie pacjentów chorych na ABC leczonych palbocyklibem w skojarzeniu z ET w ramach nowo wprowadzonego programu lekowego Ibrance® Patient Program w rutynowej praktyce klinicznej w UK; w analizie uwzględniono chorych na różnych etapach leczenia, 30% z MBC de novo, 72% leczonych w 1 linii leczenia, 10% w ≥2 linii, 32% z DFS ≤12 mies. i 25% z DFS >12 mies.; nie wyróżniono wyników dla terapii PABL+FULV w 1 linii leczenia (dla 1 linii leczenia dostępne są tylko wyniki PALB + letrozol)

94. Palumbo R, Torrisi R, Sottotetti F, Presti D, Rita Gambaro A, Collovà E, Ferzi A, Agostinetti E, Maria Teragni C, Saltalamacchia G, Tagliaferri B, Balletti E, Bernardo A, Quaquerini E. Patterns of treatment and outcome of palbociclib plus endocrine therapy in hormone receptor-positive/HER2 receptor-negative metastatic breast cancer: a real-world multicentre Italian study. *Ther Adv Med Oncol* 2021; 13:1758835920987651. DOI:10.1177/1758835920987651
 95. Park SY, Suh KJ, Lee D-W, Ryu HS, Kim M, Kim SH, Lee K-H, Kim T-Y, Kim JH, Park IA, Im S-A. Prognostic role of tumor subtype and germline BRCA mutation in advanced breast cancer patients treated with palbociclib plus endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 196(1):121-128. DOI:10.1007/s10549-022-06566-8
 96. Petracci F, Abuin GG, Pini A, Chacón M. RENATA study-Latin American prospective experience: Clinical outcome of patients treated with palbociclib in hormone receptor-positive metastatic breast cancer-real-world use. *ecancermedicallscience* 2020; 14. DOI:10.3332/ECANCER.2020.1058
 97. Pizzuti L, Giordano A, Michelotti A, Mazzotta M, Natoli C, Gamucci T, De Angelis C, Landucci E, Diodati L, Iezzi L, Mentuccia L, Fabbri A, Barba M, Sanguineti G, Marchetti P, Tomao S, Mariani L, Paris I, Lorusso V, Vallarelli S, Cassano A, Airolidi F, Orlandi A, Moscetti L, Sergi D, Sarobba MG, Tonini G, Santini D, Sini V, Veltri E, Vaccaro A, Ferrari L, De Tursi M, Tinari N, Grassadonia A, Greco F, Botticelli A, La Verde N, Zamagni C, Rubino D, Cortesi E, Magri V, Pomati G, Scagnoli S, Capomolla E, Kayal R, Scinto AF, Corsi D, Cazzaniga M, Laudadio L, Forciniti S, Mancini M, Carbognin L, Seminara P, Barni S, Samaritani R, Rosselli M, Portarena I, Russo A, Ficorella C, Cannita K, Carpano S, Pistelli M, Berardi R, De Maria R, Sperduti I, Ciliberto G, Vici P. Palbociclib plus endocrine therapy in HER2 negative, hormonal receptor-positive, advanced breast cancer: A real-world experience. *J Cell Physiol* 2019; 234(6):7708-7717. DOI:10.1002/jcp.27832
 98. Porte B, Carton M, Lerebours F, Brain E, Loirat D, Haroun L, Bellesoeur A, Bach Hamba S, Kirova Y, Cottu P. Real life efficacy of palbociclib and endocrine therapy in HR positive, HER2 negative advanced breast cancer. *Breast* 2020; 54:303-310. DOI:10.1016/j.breast.2020.11.008
 99. Price GL, Sudharshan L, Ryan P, Rajkumar J, Sheffield KM, Nash Smyth E, Morato Guimaraes C, Rybowski S, Cuyun Carter G, Gathirua-Mwangi WG, Huang Y-J. Real world incidence and management of adverse events in patients with HR+, HER2- metastatic breast cancer receiving CDK4 and 6 inhibitors in a United States community setting. *Curr Med Res Opin* 2022; 38(8):1319-1331. DOI:10.1080/03007995.2022.2073122
 100. Provenzano L, Dieci MV, Curigliano G, Giuliano M, Botticelli A, Lambertini M, Rizzo G, Pedersini R, Sirico M, La Verde N, Genari A, Zambelli A, Toss A, Piras M, Giordano M, Tagliaferri B, Generali D, Sartori D, Miliziano D, Menichetti A, Ligorio F, Zurlo C, Griguolo G, Berton Giachetti PP, Faso V, Corti C, Chiappe E, Scagnoli S, Pisegna S, Capasso C, De Angelis C, Arpino G, Criscitiello C, Guarneri V, Pruner G, Mariani L, Vernieri C, Bianchini G, Munzone E, Marra A, Boldrini L, Carnevale Schianca A, Katrini J, Cona MS, Cantile V, Grieco A, Pirolo M, Zappulo M, De Giglio MAR, Laganà M, Cosentini D, De Giorgi U, Vingiani A, Belfiore A, Fotia G, Mazzoli G, Sposetti C, Abate A, Bianchessi V, Capri G, Bianchi GV, de Braud F, Baili P, Scaperrotta G, Depretto
- Nieodpowiednia populacja - prospektywne badanie RWE oceniające palbociclib w skojarzeniu z fulwestranem w populacji chorych na HR+/HER2- MBC; charakterystyka włączonej populacji: 28,8% chłopa przerzutowa de novo, 45,6% okres wolny od choroby ≤ 12 mies., a 26,0% > 12 mies.; 51,0% otrzymało (neo)adjuwantową CTH; 31,5% chorych nie otrzymało wcześniej żadnej linii hormonoterapii i/lub CTK w MBC, 25,0% miało 1 linię, a ponad 40% miało 2 lub więcej linii terapii MBC; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE prowadzone w Korei, w ramach którego oceniano terapię palbociclibem skojarzoną z terapiami hormonalnymi (nie wyróżniono osobno wyników dla skojarzenia z fulwestranem); uwzględniono chorych otrzymujących leczenie w 1 linii, ale oceniana populacja obejmowała również nowo diagnozowane pacjentki, nie leczone wcześniej hormonoterapią, i nie podano osobno wyników dla chorych otrzymujących palbociclib z fulwestranem w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE RENATA prowadzone w Argentynie w populacji pacjentów z HR+/HER2- ABC leczonych palbociclibem w skojarzeniu z ET mające na celu opis profilu pacjentów oraz strategii leczenia po wystąpieniu progresji; ponad połowa pacjentów (55,5%) nie była wcześniej leczona w ABC, 23% otrzymało ≥ 1 linię ET + CTH, a 20% otrzymało ≥ 1 linię CTH lub ET; zaprezentowano wyniki terapii palbociclibem, ale nie podano w jakim skojarzeniu
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie RWE oceniające terapię palbociclibem w skojarzeniu z ET (fulwestranem 26,8%, AI - nie wyróżniono oddzielnych wyników dla PALB+FULV) u chorych na HR+/HER2- ABC w 1 lub kolejnych liniach leczenia (populacja obejmowała również nowo diagnozowanych chorych); nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie RWE oceniające AEs u chorych na HR+/HER2- MBC leczonych inhibitorami CDK4/6 (palbociclib, rybociclib, abemaciclib) w skojarzeniu z ET w społeczności USA; włączono chorych na różnych etapach leczenia, 31,1% włączonych chorych miało raka piersi w IV stadium de novo; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie RWE oceniające AEs u chorych na HR+/HER2- MBC leczonych inhibitorami CDK4/6 (palbociclib, rybociclib, abemaciclib) w skojarzeniu z ET w społeczności USA; włączono chorych na różnych etapach leczenia, 31,1% włączonych chorych miało raka piersi w IV stadium de novo; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia interwencja - publikacja przedstawia założenia badania RWE prowadzonego w populacji włoskiej, mającego na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania palbociclibu, rybociclibu oraz abemaciclibu u pacjentek z zaawansowanym, HR+, HER2- rakiem piersi, w skojarzeniu z terapią hormonalną - nie przedstawiono jednak osobnych wyników oceny palbociclibu skojarzonego z fulwestranem

- C, Lasagna A, Jacobs F, Ponzoni O, Maccarone S, Strina C, Cocato S, Coviello R. Real-world effectiveness comparison of first-line palbociclib, ribociclib or abemaciclib plus endocrine therapy in advanced HR-positive/HER2-negative BC patients: results from the multicenter PALMARES-2 study. *Ann Oncol* 2025; 36(7):762-774. DOI:10.1016/j.annonc.2025.03.023
101. Rath S, Elamarthi P, Parab P, Gulia S, Nandhana R, Mokul S, Kembhavi Y, Perumal P, Bajpai J, Ghosh J, Gupta S. Efficacy and safety of palbociclib and ribociclib in patients with estrogen and/or progesterone receptor positive, HER2 receptor negative metastatic breast cancer in routine clinical practice. *PLoS One* 2021; 16(7):e0253722. DOI:10.1371/journal.pone.0253722
 102. Robert N, Chen C, Doan J, Venkatesetty D, Espirito JL, Aguilar KM. Real-world study of patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer treated with palbociclib and fulvestrant. *Future Oncol* 2025; 21(1):83-94. DOI:10.1080/14796694.2024.2442302
 103. Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Emerson L, Dean A, Ellis MJ. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136(2):503-511. DOI:10.1007/s10549-012-2192-4
 104. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E, Lindemann J, Ellis MJ. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009; 27(27):4530-4535. DOI:10.1200/JCO.2008.21.1136
 105. Robertson JFR, Cheung KL, Noguchi S, Shao Z, Degboe A, Lichfield J, Thirlwell J, Fazal M, Ellis MJ. Health-related quality of life from the FALCON phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg versus anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 2018; 94:206-215. DOI:10.1016/j.ejca.2018.02.026
 106. Rocque GB, Blum JL, Ji Y, Pluard T, Migas J, Lakhpanal S, Jepsen E, Gauthier E, Wang Y, Montelongo MZ, Cappelleri JC, Karuturi MS, Tripathy D. Real-world quality-of-life of patients with HR+/HER2- advanced breast cancer treated with palbociclib plus endocrine therapy: EORTC QLQ-C30 results from POLARIS. *Breast Cancer Res Treat* 2025; 209(3):613-627. DOI:10.1007/s10549-024-07524-2
 107. Rottier P, Emile G, Johnson A, Levy C, Allouache D, Hrab I, Segura C, Morel A, Villemain M, Dubot-Poitelon C, Boismoreau L, Cherifi F, Lequesne J, Da Silva A. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic factor in metastatic breast cancer treated with cyclin dependent kinase 4/6 inhibitors. *Front Oncol* 2023; 12. DOI:10.3389/fonc.2022.1105587
 108. Rugo HS, Cristofanilli M, Loibl S, Harbeck N, DeMichele A, Iwata H, Park YH, Brufsky A, Theall KP, Huang X, McRoy L, Bananis E, Turner NC. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Analyses From PALOMA-3. *Oncologist* 2021; 26(8):e1339-e1346. DOI:10.1002/onco.13833
 109. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, Neven P, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CHUANG, Iyer S, Johnston S, Ettl J, Harbeck N. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol* 2018; 29(4):888-894. DOI:10.1093/annonc/mdy012
 110. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, Harbeck N, Castrellon A, Iyer S, Lu DR, Mori A, Gauthier ER, Bartlett CH, Gelmon KA, Slamon DJ. Palbociclib plus letrozole as first-line
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE oceniające terapię inhibitorami CDK4/6 (palbocyklibem i rybocyklibem) u chorych na HR+/HER2- MBC w ramach 1 (21,8%) i kolejnych linii leczenia, chorzy otrzymywali terapię inhibitorem w skojarzeniu z różnymi lekami, w tym z fulwestrantem (55,4%), nie przedstawiono oddzielnie wyników dla chorych leczonych PALB+FULV w ramach 1 linii leczenia
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE (NCT04498481) oceniające terapię PALB+FULV u chorych na HR+/HER2- MBC, w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej, uwzględniano zarówno pacjentki diagnozowane de novo jak i po niepowodzenie wcześniejszej hormonoterapii i nie przedstawiono wyników w populacji po niepowodzeniu hormonoterapii
- Nieodpowiednia populacja - badanie FIRST [NCT01602380], w ramach którego porównano fulwestrant z anastrozolem w populacji pacjentek z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi - uwzględniano pacjentki niezależnie od statusu HER2, i nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentek HER2-
- Nieodpowiednia populacja - badanie FIRST [NCT01602380], w ramach którego porównano fulwestrant z anastrozolem w populacji pacjentek z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi - uwzględniano pacjentki niezależnie od statusu HER2, i nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentek HER2-
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja do badania FALCON, w ramach której oceniano punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PROs); badanie FALCON posłużyło jedynie jako element łączący w dodatkowej, eksploracyjnej analizie porównania pośredniego, w której oceniano jedynie OS
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE POLARIS (NCT03280303), oceniające jakość życia pacjentów z HR+/HER2- ABC leczonych palbocyklibem w skojarzeniu z ET w ramach 1, 2 lub kolejnych linii leczenia; w 1 linii leczenia chorzy otrzymywali PALB+AI, a w kolejnych liniach PALB+FULV po terapii hormonalnej; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie w ramach którego oceniano użyteczność wskaźnika (stosunku neutrofili do limfocytów) w przewidywaniu efektywności terapii CDK 4/6; badanie oceniało terapię inhibitorami CDK4/6 (palbocyklib n=101, 80%, rybocyklib n=18, 14%, abemacyklib n=7, 6%) w kojarzeniu z ET (AI +/- analog LHRH u n=104, 82,5% lub fulwestrant u n=22, 17,5%) u chorych na HR+/HER2- ABC/MBC; 28,6% chorych miało raka przerzutowego de novo; wyniki prezentowano oddzielnie dla inhibitora CDK4/6 albo oddzielnie dla rodzaju ET; nie wyróżniono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV w docelowej populacji
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PALOMA-3 (NCT01942135), analiza w podgrupach w zależności od potencjalnych czynników prognostycznych (analiza wpływu ich obecności lub braku na oceniane efekty)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja do badania PALOMA-2, w ramach której oceniano punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PROs); badanie PALOMA-2 posłużyło jedynie jako element łączący w dodatkowej, eksploracyjnej analizie porównania pośredniego, w której oceniano jedynie OS
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja do badania PALOMA-2, w ramach której oceniano bezpieczeństwo hematologiczne; badanie PALOMA-2 posłużyło jedynie jako element łączący

- therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174(3):719-729. DOI:10.1007/s10549-018-05125-4
111. Rugo HS, Finn RS, Gelmon K, Joy AA, Harbeck N, Castrellon A, Mukai H, Walshe JM, Mori A, Gauthier E, Lu DR, Bananis E, Martin M, Diéras V. Progression-free Survival Outcome Is Independent of Objective Response in Patients With Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole Compared With Letrozole: Analysis From PALOMA-2. *Clin Breast Cancer* 2020; 20(2):e173-e180. DOI:10.1016/j.clbc.2019.08.009
 112. Rugo HS, Haltner A, Zhan L, Tran A, Bananis E, Hooper B, Mitra D, Cameron C. Matching-adjusted indirect comparison of palbociclib versus ribociclib and abemaciclib in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer. *J Comp Eff Res* 2021; 10(6):457-467. DOI:10.2217/ce-2020-0272
 113. Sedrak MS, Lee MK, Ji J, Satele DV, Freedman RA, Poorvu PD, O'Connor T, Williams GR, Hopkins JO, Muss HB, Cohen HJ, Partridge AH, Carey LA, Chow SL, Subbiah N, Le-Rademacher J, Jatoi A. Palbociclib in adults aged 70 years and older with advanced breast cancer: A phase 2 multicenter trial (Alliance A171601). *J Geriatr Oncol* 2024; 15(6):101813. DOI:10.1016/j.jgo.2024.101813
 114. Seki H, Sakurai T, Maeda Y, Oki N, Aoyama M, Yamaguchi R, Tokuda T, Kaburagi T, Okumura T, Karahashi T, Nakajima K, Higeta K, Shimizu K. Efficacy and Safety of Palbociclib and Fulvestrant in Japanese Patients With ER+/HER2- Advanced/Metastatic Breast Cancer. *In Vivo* 2019; 33(6):2037-2044. DOI:10.21873/invivo.11701
 115. Shangguan C-F, Jiang M, Yang C, Lou G-Y, Li Y-T, Qu Q. Clinical efficacy of palbociclib-based therapy in women with HR+/HER2- metastatic breast cancer in the real-world setting for Chinese women: A comparison with the IRIS study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25(19):6138-6148. DOI:10.26355/eu-rrv_202110_26892
 116. Shao Y, Luo Z, Yu Y, Chen Q, He Y, Liu C, Nie B, Zhu F, Liu H. HER2-low expression does not affect the clinical outcomes of metastatic breast cancer treated with CDK4/6 inhibitor: A real-world study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:1000704. DOI:10.3389/fendo.2022.1000704
 117. Shen L, Zhou J, Chen Y, Ding J, Wei H, Liu J, Xia W, Xie B, Xie X, Li X, Dai Y, Zhang G, Qiu X, Li C, Sun S, Chen W, Gong D, Li H, Huang J, Jiang X, Ni C. Treatment patterns, effectiveness, and patient-reported outcomes of palbociclib therapy in Chinese patients with advanced breast cancer: A multicenter ambispective real-world study. *Cancer Med* 2022; 11(22):4157-4168. DOI:10.1002/cam4.4767
 118. Simon P, Jain A, Guarin A, Piton L, Carvalho CF, Lima J, Nazareth F. Patterns and outcomes in HR+/HER2- advanced/metastatic breast cancer patients in Brazil receiving palbociclib. *Future Oncol* 2024; 20(34):2647-2659. DOI:10.1080/14796694.2024.2388022
- w dodatkowej, eksploracyjnej analizie porównania pośredniego, w której oceniano jedynie OS
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja do badania PALOMA-2, w ramach której oceniano wyniki PFS w zależności od odpowiedzi na leczenie; badanie PALOMA-2 posłużyło jedynie jako element łączący w dodatkowej, eksploracyjnej analizie porównania pośredniego, w której oceniano jedynie OS
- Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza porównania pośredniego (MAIC) palbociklibu skojarzonego z fulwestrantem, w porównaniu do rybociklibu skojarzonego z fulwestrantem i abemaciclibu skojarzonego z fulwestrantem - porównania pośrednie MAIC nie były uwzględniane w prowadzonej metaanalizie sieciowej
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE Alliance A171601, w którym oceniano terapię palbociklibem w skojarzeniu z terapią hormonalną (fulwestrantem lub inhibitorem aromatazy) u dorosłych w wieku ≥ 70 lat chorych na HR+/HER2- ABC, 1L ABC; dozwolona była 1 linia ET lub CTH; charakterystyka włączonej populacji: nawrót u 71,1%, rak piersi przerzutowy de novo u 28,9%, 1 linia leczenia 80,9%, wcześniejsza terapia adjuwantowa ET 65,5%, wcześniejsza terapia systemowa choroby przerzutowej 80,9%; wyniki przedstawiono w całej populacji, nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia populacja - badanie retrospektywne, w którym oceniano skuteczność PALB+FULV w porównaniu do FULV u japońskich chorych na ER+/HER2- ABC/MBC; około 1/3 włączonych chorych miała okres wolny od choroby (DFS) po poprzedniej terapii ≤ 24 mies., a pozostali > 24 mies.; około połowa chorych otrzymała wcześniej 2 lub więcej linii terapii choroby przerzutowej; w badaniu przedstawiono wyniki łącznie dla całej włączonej populacji (w podziale na terapię), nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo palbociklibu (w skojarzeniu z różnymi terapiami hormonalnymi: fulwestrant 42,0%, AI 56,5%, tamoksyfen 1,5%) stosowanego w populacji chorych pacjentek; ocenę prowadzono w heterogennej populacji, obejmującej różne linie leczenia i osoby z nowotworem nowo diagnozowanym, ponadto nie wyróżniano osobno wyników dla palbociklibu skojarzonego z fulwestrantem
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE, w którym oceniano terapię palbociklibem w skojarzeniu z ET (fulwestrantem lub AI) u chorych na HR+/HER2- raka piersi stosowaną w ramach 1, 2 lub kolejnych linii leczenia; w ramach prezentacji wyników wyróżniano podgrupy na podstawie danej cechy - czyli np. linii leczenia (wyniki dla 1, 2 i ≥ 3 linii), dla terapii (PALB+FULV, PALB+AI); nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych leczonych PALB+FULV w ramach 1 linii leczenia w populacji docelowej raportu
- Nieodpowiednia populacja - badanie ambispektywne (retrospektywne/prospektywne), w ramach którego oceniano terapię palbociklibem skojarzoną z terapiami hormonalnymi (ogółem 62, 32,6%, otrzymywało PALB+FULV bez względu na linię leczenia); uwzględniono chorych otrzymujących leczenie w 1 linii, ale oceniana populacja obejmowała również nowo diagnozowane pacjentki, nie leżone wcześniej hormonoterapią, i nie podano osobno wyników dla chorych otrzymujących palbociklib z fulwestrantem w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej pacjentek otrzymujących wcześniej hormonoterapię
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie prowadzone w Brazylii, oceniające wzorce terapii i skuteczność terapii palbociklibem w skojarzeniu z ET; 51 pacjentów (42,1%) leczono palbociklibem i fulwestrantem, natomiast 67 pacjentów (55,8%) otrzymywało

119. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, Petrakova K, Valeria Bianchi G, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Ji Y, Wang C, Deore U, Chakravarty A, Zarate JP, Taran T, Fasching PA. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol* 2021; 32(8):1015-1024. DOI:10.1016/j.annonc.2021.05.353
120. Takada S, Maeda H, Umehara K, Kuwahara S, Yamamoto M, Tomioka N, Watanabe K, Mino K. Real-World Predictors of Severe Neutropenia Associated with Palbociclib and Endocrine Therapy for Metastatic Breast Cancer in Japanese Patients. *Biol Pharm Bull* 2023; 46(8):1105-1111. DOI:10.1248/bpb.b23-00187
121. Takahashi K, Uozumi R, Mukohara T, Hayashida T, Iwabe M, Iihara H, Kusuha-Mamishin K, Kitagawa Y, Tsuchiya M, Kitahara M, Nagayama A, Kosaka S, Asano-Niwa Y, Seki T, Ohnuki K, Suzuki A, Ono F, Futamura M, Kawazoe H, Nakamura T. Proton Pump Inhibitors and Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Patients with Breast Cancer. *Oncologist* 2024; 29(6):e741-e749. DOI:10.1093/oncolo/oyae015
122. Taylor-Stokes G, Mitra D, Waller J, Gibson K, Milligan G, Iyer S. Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HR+/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in real-world settings in the US: Results from the IRIS study. *Breast* 2019; 43:22-27. DOI:10.1016/j.breast.2018.10.009
123. Toi M, Huang CS, Im YH, Sohn J, Zhang W, Sakaguchi S, Haddad N, van Hal G, Sledge GW Jr. Abemaciclib plus fulvestrant in East Asian women with HR+, HER2- advanced breast cancer: Overall survival from MONARCH 2. *Cancer Sci* 2023; 114(1):221-226. DOI:10.1111/cas.15600
124. Tremblay G, Chandiwana D, Dolph M, Hearnden J, Forsythe A, Monaco M. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib in HR+, HER2- advanced breast cancer. *Cancer Manag Res* 2018; 10:1319-1327. DOI:10.2147/CMAR.S163478
125. Turner NC, Finn RS, Martin M, Im SA, DeMichele A, Ettl J, Diéras V, Moulder S, Lipatov O, Colleoni M, Cristofanilli M, Lu DR, Mori A, Giorgetti C, Iyer S, Bartlett CH, Gelmon KA. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. *Ann Oncol* 2018; 29(3):669-680. DOI:10.1093/annonc/mdx797
126. Varella L, Eziokwu AS, Jia X, Kruse M, Moore HCF, Budd GT, Abraham J, Montero AJ. Real-world clinical outcomes and toxicity in metastatic breast cancer patients treated with palbociclib and endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 176(2):429-434. DOI:10.1007/s10549-019-05176-1
- palbociklib i AI w 1 linii leczenia; nie przedstawiono oddzielnie wyników dla terapii PALB+FULV
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania MONALEESA-3, publikacja prezentuje uaktualnione dane dotyczące przeżycia całkowitego, z punktu odcięcia dłuższego niż w publikacji Slamon 2020 (analiza końcowa OS), ale krótszego niż w publikacji Neven 2023 (analiza OS w najdłuższym dostępnym okresie), dane te nie były wykorzystywane w sieci porównania pośredniego
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE, w którym oceniano terapię palbociklibem w skojarzeniu z terapią hormonalną (fulwestrantem 62% lub inhibitorem aromatazy 38%) u japońskich chorych na HR+/HER2- MBC w 1 (54%), 2 (26%) lub >3 (20%) linii leczenia; spośród 111 włączonych pacjentów 21 otrzymywało CTH w leczeniu ABC, a 30 ET; na temat wyników poprzednich terapii (nawrót wczesny lub późny, progresja), nie jest więc możliwe dokładne zidentyfikowanie włączonej populacji; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo palbociklibu i abemaciclibu (w skojarzeniu z różnymi terapiami hormonalnymi) w zależności od jednoczesnego stosowania inhibitorów pomp protonowych; ocenę prowadzono w heterogenicznej populacji, obejmującej różne linie leczenia i nie wyróżniano osobno wyników dla palbociklibu skojarzonego z fulwestrantem, stosowanych w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE IRIS, w którym oceniano terapię palbociklibem w skojarzeniu z fulwestrantem lub inhibitorem aromatazy (oddzielne wyniki dla obu skojarzeń) u chorych na HR+/HER2- MBC; pacjenci otrzymywali PALB+FULV w ramach 1 (36,3%), 2 (55,5%) i ≥3 (8,2%) linii leczenia; dawka startowa palbociklibu wynosiła 125 mg/d (72,9%), albo 100 i 75 mg; część pacjentów otrzymała terapię celowaną (9,7%) lub CTH (8,1%) w leczeniu ABC/MBC; na etapie leczenia wczesnego raka piersi chorzy otrzymywali terapię adjuwantową ET (86,3%), adjuwantową CTH (30,0%), neoadjuwantową (6,3%), radioterapię (67,5%), a także operację (69,2%); wyniki przedstawiono łącznie dla całej populacji; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawiająca wyniki analizy przeżycia całkowitego w podgrupie azjatyckich pacjentek, w badaniu MONARCH 2; w badaniu tym rozpatrywano ogólnie pacjentki leczonej w 1 lub 2 linii leczenia choroby zaawansowanej (wyniki w podziale na linie dostępne są w oddzielnej publikacji, która została włączona do niniejszej analizy)
- Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza porównania pośredniego (MAIC) palbociklibu skojarzonego z letrozolem, w porównaniu do rybociklibu skojarzonego z fulwestrantem - palbociklib skojarzony z AI nie był przedmiotem niniejszej analizy, natomiast porównania pośrednie MAIC nie były uwzględniane w prowadzonej metaanalizie sieciowej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badań PALOMA-2 i PALOMA-3 w podgrupach chorych z i bez przerzutów trzewnych
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniano terapię palbociklibem w skojarzeniu z fulwestrantem lub letrozolem (są oddzielne wyniki dla obu skojarzeń) podawaną chorym na HR+/HER2- MBC; 35,8% chorych miało pierwszą linię terapii, a pozostali 2 lub dalsze; ale nie podano żadnych informacji odnośnie wcześniejszego leczenia hormonalnego tych pacjentek otrzymujących leczenie 1 linii, więc populacja ta mogła uwzględniać również pacjentki diagnozowane de novo

127. Walbaum B, Reyes JM, Rodriguez P, Muñiz S, Medina L, Ibañez C, Merino T, Pinto MP, Bravo ML, Acevedo F, Bennett J, Sanchez C. Palbociclib in advanced stage hormone receptor-positive breast cancer: real-world data from a Chilean multicentre registry. *Ecantermediscience* 2023; 17:1636. DOI:10.3332/ecancer.2023.1636
128. Waller J, Mitra D, Mycock K, Taylor-Stokes G, Milligan G, Zhan L, Iyer S. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving Palbociclib for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer in Argentina: The IRIS Study. *J Glob Oncol* 2019; 5:JGO1800239. DOI:10.1200/JGO.18.00239
129. Welslau M, Potthoff K, Zaiss M, Müller L, Brucker C, Salat C, Untch M, Meiler J, Lüftner D, Welt A, Dörfel S, Hagen V, Stein A, Liersch R, Kuhn T, Siebenbach HU, Bing G, Vannier C, Marschner N, Gratzke K. Palbociclib in Combination with either Aromatase Inhibitors or Fulvestrant for Patients with Advanced HR+/HER2-Breast Cancer in Germany: Final Results of the Phase 2 Multicohort INGE-B Trial. *Oncol Res Treat* 2025; 48(1-2):14-25. DOI:10.1159/000542459
130. West MT, Smith CE, Kaempf A, Kohs TCL, Amirsoltani R, Ribkoff J, Choung JL, Palumbo A, Mitri Z, Shatzel JJ. CDK 4/6 inhibitors are associated with a high incidence of thrombotic events in women with breast cancer in real-world practice. *Eur J Haematol* 2021; 106(5):634-642. DOI:10.1111/ejh.13590
131. Wu X, Jin N, Gao H, Yan M, Chen Q, Sun T, Hao C, Zhao Y, Han X, Pan Y, Huang X, Li W, Wang K, Yin Y. Effectiveness and Safety of Palbociclib Plus Endocrine Therapy in Patients with Advanced Breast Cancer: A Multi-Center Study in China. *Cancers* 2023; 15(17). DOI:10.3390/cancers15174360
132. Xi J, Oza A, Thomas S, Ademuyiwa F, Weilbaeher K, Suresh R, Bose R, Cherian M, Hernandez-Aya L, Frith A, Peterson L, Luo J, Krishnamurthy J, Ma CX. Retrospective Analysis of Treatment Patterns and Effectiveness of Palbociclib and Subsequent Regimens in Metastatic Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17(2):141-147. DOI:10.6004/jnccn.2018.7094
133. Xu B, Hu X, Li W, Sun T, Shen K, Huang C, Sriuranpong V, Ngan RK, Chia YH, Reisman A, Zhao H, Shen J, Broughton E. Patient-reported quality of life in Asian patients with ER+/HER2- advanced breast cancer treated with palbociclib plus letrozole in Nieodpowiednia populacja - badanie prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Chile, uwzględniono pacjentki niezależnie od stosowanej linii leczenia, otrzymujące palbociklib w różnych skojarzeniach: 3% chorych otrzymało palbociklib w skojarzeniu z ET jako pierwszą linię leczenia, u 54% z nich ET stanowił AI lub FULV; populacja obejmowała również pacjentki diagnozowane de novo, i nie przedstawiono osobnych wyników dla osób otrzymujących palbociklib z fulwestrantem, które otrzymywałyby wcześniej terapię hormonalną
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE IRIS, w którym oceniano terapię palbociklibem u chorych na HR+/HER2- ABC i MBC; PALB podawany w skojarzeniu z letrozolem jako początkowa terapia hormonalna, lub w skojarzeniu z fulwestrantem w przypadku progresji choroby po terapii hormonalnej (nie podano więcej informacji na ten temat - czy była to progresja w trakcie, wczesny czy późny nawrót); w grupie PALB+FULV 95% chorych miało chorobę nawrotową a 5% de novo, 82% miało terapię hormonalną jako wcześniejszą terapię ABC lub MBC, 14% miało CTH, a 4% terapię celowaną, 14% miało jedną wcześniejszą linię terapii ABC lub MBC, 75% 2 linie, a 11% 3 linie; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia populacja - niemieckie, prospektywne badanie INGE-B (NCT02894398), którego głównym celem było wygenerowanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia PALBO z letrozolem (w 1L) lub z fulwestrantem (pierwsza i późniejsza linia) w Niemczech zgodnie z badaniami PALOMA; w badaniu oceniano terapię palbociklibem w skojarzeniu z fulwestrantem lub AI u chorych na HR+/HER2- raka piersi, po niepowodzeniu terapii hormonalnej (nie podano szerzej informacji na jakim etapie leczenia raka piersi stosowano hormonoterapię) - jednak ostatecznie nie wszystkie pacjentki leczone PALBO+FULV w pierwszej linii otrzymały wcześniej hormonoterapię (94,0%); w badaniu przedstawiono oddzielne wyniki 1 linii leczenia PALBO+FULV, ale nie wszystkie pacjentki otrzymały wcześniej hormonoterapię
- Nieodpowiednia populacja - celem badania była ocena zdarzeń zakrzepowych związanych z terapią inhibitorami CDK 4/6; w badaniu oceniano terapię abemacyklibem (14%), palbociklibem (89%) i rybociklibem (7%); chorzy otrzymywali terapię hormonalną, w tym fulwestrant u 38% - nie przedstawiono wyników dla terapii PALB+FULV, dostępne są jedynie wyniki dla poszczególnych leków (PALB, RIBO, ABEM); w ogóle nie podano informacji na temat linii leczenia, ani charakterystyki raka piersi; nie przedstawiono osobno wyników dla pacjentów otrzymujących palbociklib i fulwestrant w 1 linii choroby zaawansowanej, otrzymujących wcześniej hormonoterapię
- Nieodpowiednia populacja - badanie retrospektywne prowadzone w populacji chińskiej, uwzględniono pacjentki niezależnie od linii leczenia (1 linia n=217, ≥2 linia n=178), w skojarzeniu z ET (FULV n=148, AI n=226), w tym również chore diagnozowane de novo; ogółem nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych otrzymujących palbociklib wraz z fulwestrantem, które otrzymywałyby wcześniej hormonoterapię
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie, w którym na podstawie rejestru kart medycznych oceniano terapię palbociklibem podawanym na różnych etapach leczenia (1, 2 lub ≥3 linia), w skojarzeniu z ET (92,9% letrozol, 7,1% fulwestrant w przypadku chorych w 1 linii leczenia) u chorych na MBC HR+/HER2- (6/198 chorych było HER2+) oraz wzorce leczenia po wystąpieniu progresji na palbociklibie; nie przedstawiono wyników dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia, nie podano również informacji o wcześniejszej terapii (adjuwantowa ET, oraz nawrót lub progresja w efekcie jej stosowania); palbociklib z fulwestrantem w ogólnie populacji otrzymującej 1 linię leczenia otrzymały jedynie 3 pacjentki
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja do badania PALOMA-4 [NCT02297438], w ramach której oceniano wyniki punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs); badanie PALOMA-4 rozpatrywano jedynie jako element łączący w dodatkowej,

- the PALOMA-4 trial. *Chin Med J (Engl)* 2024. DOI:10.1097/CM9.00000000000003122
134. Xu B, Hu X, Li W, Sun T, Shen K, Wang S, Cheng Y, Zhang Q, Cui S, Tong Z, Geng C, Song E, Huang CS, Sriuranpong V, Ngan RKC, Chia YH, Wang X, Zhao H. Palbociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in Asian postmenopausal women with oestrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Primary results from PALOMA-4. *Eur J Cancer* 2022; 175:236-245. DOI:10.1016/j.ejca.2022.08.012
135. Xu B, Jiang Z, Shao Z, Wang J, Feng J, Song S, Chen Z, Gu K, Yu S, Zhang Y, Wang C, Zhang F, Yang J. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67(1):223-230. DOI:10.1007/s00280-010-1483-x
136. Yang J, Zhao B, Ling X, Li D, Zhao J, Lv Y, Wang G, Liu X, Li N, Yang J. Palbociclib plus endocrine therapy in hormone receptor-positive and HER2 negative metastatic breast cancer: a multicenter real-world study in the northwest of China. *BMC Cancer* 2023; 23(1). DOI:10.1186/s12885-023-10568-0
137. Yildirim HC, Kapar C, Koksall B, Seyyar M, Sancı PC, Guliyev M, Perkin P, Buyukkor M, Yaslikaya S, Majidova N, Keskinkilic M, Ozaskin D, Avci T, Gunes TK, Arcagok M, Topal A, Keskin GSY, Kavgaci G, Yildirim N, Celayir OM, Avci N, Aslan F, Alkan A, Er-ciyyestepe M, Cengiz M, Pehlivan M, Gulmez A, Bepinar I, Basoglu Tuylu T, Kayikcioglu E, Chalabiyev E, Turhal S, Guzel HG, Ayas E, Sahbazlar M, Dulgar O, Demir H, Yavuzsen T, Bayoglu V, Kivrak Salim D, Ozturk B, Ozdemir F, Kara O, Oksuzoglu B, Bal O, Demirci NS, Yilmaz M, Cabuk D, Aksoy S. Efficacy of first-line CDK 4-6 inhibitors in premenopausal patients with metastatic breast cancer and the effect of dose reduction due to treatment-related neutropenia on efficacy: a Turkish Oncology Group (TOG) study. *J Chemother* 2025; 37(1):69-75. DOI:10.1080/1120009X.2024.2330835
138. Yildirim HC, Kutlu Y, Mutlu E, Aykan MB, Korkmaz M, Yalcin S, Sakalar T, Celayir OM, Kayikcioglu E, Aslan F, Hafizoglu E, Altintas YE, Keskinkilic M, Chalabiyev E, Celebi A, Dursun B, Kapar C, Ozen M, Acar O, Dular O, Kut E, Biter S, Kus F, Almuradova E, Erdogan AP, Saray S, Guven DC, Simsek ET, Uskent N, Kemal Y, Cakar B, Acioglu O, Kiliçkap S, Aksoy S. The efficacy of palbociclib and ribociclib in the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer in male patients: a Turkish oncology group (TOG) study. *Int J Clin Oncol* 2024; 29(3):258-265. DOI:10.1007/s10147-023-02460-5
139. Yoshinami T, Nagai SE, Hattori M, Okamura T, Watanabe K, Nakayama T, Masuda H, Tsuneizumi M, Takabatake D, Harao M, Yoshino H, Mori N, Yasojima H, Oshiro C, Iwase M, Yamaguchi M, Sangai T, Kosaka N, Tajima K, Masuda N. Real-world progression-free survival and overall survival of palbociclib plus endocrine therapy (ET) in Japanese patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the first-line or second-line setting: an observational study. *Breast Cancer* 2024; 31(4):621-632. DOI:10.1007/s12282-024-01575-5
140. Yoshinami T, Takano Y, Ozaki Y, Kajiwaru Y, Yamamoto M, Watanabe K-I, Tsukabe M, Fujisawa F, Nagai SE, Shibata N, eksploracyjnej analizie porównania pośredniego, w której oceniano jedynie OS w populacji pacjentek hormonowrażliwych, i ostatecznie nie zostało uwzględnione
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT PALOMA-4 [NCT02297438], w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu PALBO+AI vs AI, w populacji azjatyckich pacjentek nie otrzymujących wcześniej leczenia w ramach choroby zaawansowanej; badanie PALOMA-4 mogło posłużyć jedynie jako element łączący w dodatkowej, eksploracyjnej analizie porównania pośredniego, w której oceniano jedynie OS w populacji pacjentek hormonowrażliwych, jednak w badaniu raportowano wyniki OS (niedojrzałe) jedynie dla populacji ITT, która obejmowała pacjentki hormonowrażliwe oraz hormonooporne
- Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniające fulwestrant stosowany w dawce 250 mg/miesiąc (dawka obecnie zalecana wynosi 500 mg miesiąc); ponadto lek stosowany u pacjentek po pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE prowadzone w populacji chińskiej, w którym oceniano populację chorych na HR+, HER2- MBC w różnych liniach leczenia (w 1 linii 85/211), chorzy otrzymywali palbocyklib w skojarzeniu z ET: 41,2% FULV, 43,6% AI, a 1,3% tamoksyfen/toremifen - nie przedstawiono wyników oddzielnie dla terapii PALB+FULV w 1 linii leczenia (są oddzielnie dla PALB+FULV i PALB+AI, ale bez jednoczesnego podziału na linie leczenia); 23,7% chorych było de novo w stadium IV; większość guzów była wrażliwa (44,6%) lub z nabytą opornością (43,6%) na ostatnią ET - wyróżniono wyniki w takich podgrupach, ale bez jednoczesnego podziału na linie leczenia
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE, w którym oceniano populację chorych na HR+, HER2- ABC w 1 linii leczenia palbocyklibem (40,1% włączonej populacji) lub rybocyklibem (59,9%) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI) (86,2%) lub fulwestrantem (13,8%) - nie przedstawiono oddzielnie wyników dla terapii skojarzonej z fulwestrantem (PALB+FULV, RIBO+FULV); ponadto 45,8% włączonych chorych miało chorobę nawrotową (nie podano czy był to wczesny czy późny nawrót), a 54,2% chorobę przerzutową de novo, 68,7% chorych nie było wcześniej leczonych terapią hormonalną (ET), a 31,3% wykazywało oporność na ET; w badaniu wyniki przedstawiano tylko w wyróżnieniu dla poszczególnych kategorii, czyli np. dla chorych leczonych PALB vs RIBO, dla chorych z przerzutami de novo vs z nawrotem, czy też dla pacjentów opornych na ET vs nieleczonych
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE, w którym oceniano populację chorych na HR+, HER2- ABC w 1 linii leczenia palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z analogiem GnRH oraz inhibitorem aromatazy (92,0% w grupie PALB i 81% w RIBO) lub fulwestrantem (8,0% w grupie PALB i 19% w RIBO) - nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii PALB+FULV i RIBO+FULV; ponadto włączoną populację stanowili chorzy z chorobą nawrotową (nie podano czy był to szybki czy późny nawrót), którzy stanowili 56,0% grupy PALB i 66,7% grupy RIBO, lub chorobą przerzutową de novo (44,0% w PALB i 33,3% w RIBO) - jednak wyniki przedstawiono w całej włączonej populacji, bez wyróżnienia wyników dla podgrup
- Nieodpowiednia populacja - badanie RWE, w którym oceniano populację chorych na HR+, HER2- ABC w różnych liniach leczenia (w 1 linii 420/677) leczonych PAL+ET; 46,0% chorych miało wczesny nawrót (<12 mies. po terapii adjuwantowej), 20,5% późny nawrót (≥12 mies. po terapii adjuwantowej), a 26,0% przerzuty de novo lub inne (operację bez terapii adjuwantowej) - w publikacji przedstawiono oddzielne wyniki dla tych podgrup; w ramach terapii hormonalnej 56,4% pacjentów otrzymywało fulwestrant jako dodatek do palbocyklibu w 1 linii ABC, mniej przedstawiono jednak wyniku dla chorych leczonych PALB+FULV, lecz ogółem dla terapii PALB+ET
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RWE prowadzonych w populacji chorych z Japonii, uwzględniano pacjentki

- Oshiro C, Bando H, Tsunoda N, Yamagami K, Koizumi K, Takada M, Toriguchi N, Sekine N, Kawaguchi T, Saji S, Sagara Y, Morita S, Masuda N. Real-world evidence from Japan regarding survival outcomes and treatment sequence in patients receiving CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy as first- or second-line treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2025; 32(4):841-856. DOI:10.1007/s12282-025-01713-7
141. Zhang L, Song G, Shao B, Xu L, Xiao Y, Wang M, Sumou IK, Zhang Y, Liang X, Jiang H, Li H. The efficacy and safety of palbociclib combined with endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer: a multi-center retrospective analysis. *Anti-Cancer Drugs* 2022; 33(1):E635-E643. DOI:10.1097/CAD.0000000000001210
142. Zhang Q, Lan X, Huang J, Xie X, Chen L, Song L, Bai X, Chen X, Jing H, Du C. Combination of Palbociclib and Endocrine Therapy in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer With or Without Brain Metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2024; 23. DOI:10.1177/15330338231206986
143. Zhang Y, Chen W, Chen S, Yang Q, Ouyang Z. Early Application of Palbociclib Plus Endocrine Therapy in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: A Better Choice Based on Data From the Chinese Population. *Technol Cancer Res Treat* 2022; 21:15330338221132926. DOI:10.1177/15330338221132926
144. Zhong B, Zhang J, Wu J, Sun L, Li S, Zeng X, Gan L. Efficacy and safety of palbociclib plus endocrine therapy for patients with HR+/HER2- advanced breast cancer in real-world clinical practice. *Ann Transl Med* 2022; 10(6). DOI:10.21037/atm-22-1002
- otrzymujące leczenie w ramach 1 lub 2 linii choroby zaawansowanej i w ramach 1 linii wyodrębniono podgrupę pacjentek obejmującą pacjentki de novo lub pacjentki z późnym nawrotem po wcześniejszym leczeniu adjuwantowym, ale ogółem nie raportowano osobno wyników dla schematu palbociklib+fulwestrant w analizowanych populacjach pacjentek
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne obserwacyjne badanie, w którym oceniano populację chorych na HR+, HER2- pierwotnego lub przerzutowego raka piersi w różnych liniach leczenia (w 1 linii 35/64); nie podano żadnych informacji na temat wyników poprzednich terapii (nawrót wczesny lub późny, progresja), nie jest więc możliwe dokładne zidentyfikowanie włączonej populacji; ponadto w badaniu pacjentki otrzymywały palbociklib w skojarzeniu z terapią hormonalną, którą fulwestrant stanowił u 31,4% pacjentek, ale wyniki zaprezentowano ogółem dla terapii PALB+ET; nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych otrzymujących palbociklib wraz z fulwestrantem, które otrzymywały wcześniej hormonoterapię
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne obserwacyjne badanie, w którym oceniano populację chorych na HR+, HER2- pierwotnego lub przerzutowego raka piersi w różnych liniach leczenia (w 1 linii 57,6%); nie podano żadnych informacji na temat wyników poprzednich terapii (nawrót wczesny lub późny, progresja), nie jest więc możliwe dokładne zidentyfikowanie włączonej populacji; nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych otrzymujących palbociklib wraz z fulwestrantem, które otrzymywały wcześniej hormonoterapię
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne obserwacyjne badanie, w którym oceniano populację chorych na HR+, HER2- pierwotnego lub przerzutowego raka piersi; nie podano żadnych informacji na temat wyników poprzednich terapii (nawrót wczesny lub późny, progresja), nie jest więc możliwe dokładne zidentyfikowanie włączonej populacji; nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych otrzymujących palbociklib wraz z fulwestrantem, które otrzymywały wcześniej hormonoterapię
- Nieodpowiednia populacja - retrospektywne obserwacyjne badanie, w którym oceniano populację chorych na HR+/HER2- ABC leczonych palbociklibem podawanym w skojarzeniu z terapią hormonalną (ET), w skład której wchodził fulwestrant (31,4%), eksemestan (8,6%), letrozol (51,4%), anastrozol (5,7%) lub tamoksyfen (2,9%), uwzględniono pacjentki niezależnie od linii leczenia; wyniki przedstawiono łącznie dla terapii PALB+ET, bez wyróżnienia wyników dla poszczególnych rodzajów ET

13.8 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Guo 2024** Guo X, Zhou Y, Zhang K, Lu W, Zhong X, Wu S, Shen L, Chen H, Chen Y. First-line CDK4/6 inhibitor-based combinations for HR+/HER2- advanced breast cancer: A Bayesian network meta-analysis. *J Evid Based Med* 2024; 17(1):106-118. DOI:10.1111/jebm.12571
- Samjoo 2024** Samjoo IA, Hall A, Chen C, Nguyen B-N, Bartlett M, Smith ML, Harbeck N, Cappelleri JC, Karuturi M, Makari D, Arruda LS, Sandin R, Hanson K, Doan J. A systematic review of health-related quality of life outcomes in patients with advanced breast cancer treated with palbociclib. *J Comp Eff Res* 2024; 13(10). DOI:10.57264/cer-2024-0111
- Shao 2024** Shao H, Zhao M, Guan AJ, Shao T, Zhou D, Yu G, Tang W. A network meta-analysis of efficacy and safety for first-line and second/further-line therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. *BMC Med* 2024; 22(1):13. DOI:10.1186/s12916-023-03238-2

13.9 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Brain E, Chen C, Simon S, Pasupuleti V, Pfitzer KV, Gelmon KA. Palbociclib in Older Patients with Advanced/Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review. *Targeted Oncol* 2024; 19(3):303-320. DOI:10.1007/s11523-024-01046-z

Brandão M, Maurer C, Ziegelmann PK, Pondé NF, Ferreira A, Martel S, Piccart M, De Azambuja E, Debiase M, Lambertini M. Endocrine therapy-based treatments in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer: Systematic review and network meta-analysis. *ESMO Open* 2020; 5(4). DOI:10.1136/esmoopen-2020-000842

Desnoyers A, Nadler MB, Kumar V, Saleh R, Amir E. Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: A network meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2020; 90:102086. DOI:10.1016/j.ctrv.2020.102086

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. Health-related quality of life in breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors: a systematic review. *ESMO Open* 2022; 7(6). DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100629

Ding H, Xu W, Dai M, Li S, Xin W, Tong Y, He C, Mi X, Zhan Z, Fang L. Hematological toxicity of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in patients with breast cancer: a network meta-analysis and pharmacovigilance study. *Expert Opin Drug Saf* 2025; 24(2):157-165. DOI:10.1080/14740338.2024.2348566

Harbeck N, Bartlett M, Spurdin D, Hooper B, Zhan L, Rosta E, Cameron C, Mitra D, Zhou A. CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- advanced/metastatic breast cancer: A systematic literature review of real-world evidence studies. *Future Oncol* 2021; 17(16):2107-2122. DOI:10.2217/fon-2020-1264

Hunter RJ, Park J, Asprer KJ, Doan AH. Updated Review Article: Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Impact, FDA Approval, and Resistance Pathways. *J Pharm Technol* 2023; 39(6):298-308. DOI:10.1177/87551225231205153

Jiang YC, Yang JJ, Zhang HT, Zhuo R, De La Roche S, Torres-De La Roche LA, De Wilde RL, Dong J. First-line endocrine therapy for hormone receptor positive and HER-2 negative metastatic breast cancer: A Bayesian network meta-analysis. *Oncol Lett* 2024; 28(5):513. DOI:10.3892/ol.2024.14646

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny oceniający terapię palbocyklibem (w różnych skojarzeniach) u starszych (65-74 i ≥ 75 lat) pacjentów, niezależnie od stosowanej linii leczenia - nie przedstawiono osobno wyników dla palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem w leczeniu 1 linii choroby zaawansowanej

Nieodpowiednia populacja - metaanaliza sieciowa badań oceniających skuteczności różnych schematów leczenia zaawansowanego raka piersi, w podziale na pacjentki wrażliwe na hormonoterapię oraz odporne na hormonoterapię: w pierwszym przypadku uwzględniono również chore diagnozowane de novo, w drugiej - chore po niepowodzeniu hormonoterapii stosowanej w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej; w analizie oceniano inhibitory CDK 4/6 jako klasę leczenia, niezależnie od skojarzenia, i nie przedstawiano osobno wyników dla palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym uwzględniono pacjentki otrzymujące leczenie w różnej linii, i nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentek otrzymujących oceniane skojarzenia w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej; przegląd miał na celu ocenę zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny, mający na celu ocenę jakości życia pacjentów otrzymujących inhibitory CDK 4/6; w ramach analizy włączono badania niezależnie od linii leczenia, skojarzenia terapii, a także niezależnie od podtypów raka piersi

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym uwzględniono pacjentki otrzymujące leczenie w różnej linii, i nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentek otrzymujących oceniane skojarzenia w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej; przegląd miał na celu ocenę hematologicznej toksyczności stosowanych schematów leczenia

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny badań RWE mający na celu ocenę terapii inhibitorami CDK4/6 u chorych na HR+/HER2- MBC; do przeglądu włączano badania RWE oceniające terapię palbocyklibem, rybocyklibem i abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem, AI lub ogółem z hormonoterapią u chorych na różnych etapach leczenia raka piersi; nie przedstawiono oddzielnie wyników dla terapii palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem w 1 linii leczenia zaawansowanego raka piersi; dane dla 1 linii leczenia palbocyklibem dotyczą głównie skojarzenia z AI, natomiast dla porównania z fulwestrantem wyniki dotyczą różnych linii leczenia ("all lines"); w przeglądzie nie sprecyzowano również, czy terapia inhibitorami CDK4/6 dotyczyła osób po uprzedniej hormonoterapii, nie podano również informacji na temat wcześniejszego leczenia systemowego w chorobie zaawansowanej w przypadku terapii pierwszoliniowej

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd badań klinicznych (opisany jako "extensive", autorzy nie określali go jako systematyczny), mający na celu ocenę wpływu inhibitorów CDK 4/6 na rynek zdrowia, przegląd rejestracji leków tej klasy w FDA, oraz omówienie możliwych mechanizmów działania oraz mechanizmów oporności; w opracowaniu podsumowano krótko odnalezione badania, ale sam przegląd nie był ukierunkowany na jakąkolwiek ilościową czy jakościową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego schematu leczenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z bayesowską metaanalizą sieciową mający na celu porównanie terapii inhibitorami CDK4/6 w pierwszej linii leczenia HR+/HER2- ABC; w przeglądzie włączono część badań włączonych również w niniejszym raporcie (FLIPPER i MO-NALEESA-3, MO-NARCH-2 włączone do niniejszego raportu, oraz badania FALCON, PALOMA-1, PA-LOMA-2, które były uwzględnione w eksploracyjnej dodatkowej analizie porównania pośredniego OS w niniejszym raporcie w porównaniu pośrednim jako tzw. łączniki umożliwiające domknięcie sieci porównania pośredniego); w przeglądzie przedstawiono wyniki wszystkich porównań vs inhibitory aromatazy (które nie stanowią komparatora w niniejszym raporcie); w przeglądzie nie przedstawiono szczegółowych wyników tabelarycznych dla wszystkich dostępnych porównań (tzw. league tables), nie było więc możliwości wypisania wyników poszukiwanych porównań (PALBO+FULV vs RYBO+FULB i ABEMA+FULV)

Lee CH, Kang YN, Ho CL, Lin C, Chen PH, Wu YY, Huang TC. Endocrine therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, pretreated, advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(13):e19618. DOI:10.1097/MD.00000000000019618

Leung HW, Tsai MC, Leung SH, Wang SY, Chan AL. Updated efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy in elderly women with HR+/HER-2 metastatic or advanced breast cancer: patient-level network meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2025; 17(5):1313-1327. DOI:10.18632/aging.206257

Li X, Beeghly-Fadiel A, Bhavnani SK, Tavana H, Rubinstein SM, Gyawali B, Riaz IB, Fernandes HD, Warner JL. Evaluation of Information Theoretic Network Meta-analysis to Rank First-Line Anticancer Regimens for Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Metastatic Breast Cancer. *JAMA Netw Open* 2022; 5(4):e224361. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.4361

Liu S, Sun X, Xu X, Lin F. Comparison of Endocrine Therapies in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *J Breast Cancer* 2020; 23(5):460-483. DOI:10.4048/jbc.2020.23.e55

Liu Y, Wu J, Ji Z, Chen L, Zou J, Zheng J, Lin W, Cai J, Chen Y, Zheng D, Chen Y, Li Z. Comparative efficacy and safety of different combinations of three CDK4/6 inhibitors with endocrine therapies in HR+/HER-2-metastatic or advanced breast cancer patients: a network meta-analysis. *BMC Cancer* 2023; 23(1):816. DOI:10.1186/s12885-023-11322-2

Liu Y-S, Dong K, Park C. Risk of Cardiovascular Events with Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 (CDK 4/6) Inhibitors among Patients with Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Rev Cardiovasc Med* 2023; 24(11). DOI:10.31083/j.rcm.2411309

Mastrantonio L, Orlandi A, Palazzo A, Garufi G, Fabi A, Daniele G, Giannarelli D, Tortora G, Bria E. The likelihood of being helped or harmed as a patient-centred tool to assess cyclin dependent kinase 4/6 inhibitors clinical impact and safety in metastatic breast cancer: a systematic review and sensitivity-analysis. *eClinicalMedicine* 2023; 56. DOI:10.1016/j.eclinm.2023.101824

Pu D, Wu Y, Xu D, Shi G, Chen H, Feng D, Zhang M, Li J. The adverse events of CDK4/6 inhibitors for HR+/HER2-breast cancer: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2024; 15. DOI:10.3389/fphar.2024.1269922

Ramos-Esquivel A, Hernández-Romero G, Landaverde DU. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in combination with fulvestrant for previously treated metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Cancer Treat Res Commun* 2020; 23:100175. DOI:10.1016/j.ctarc.2020.100175

Thein KZ, Htut TW, Ball S, Swarup S, Sultan A, Oo TH. Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat*

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym uwzględniono pacjentki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii hormonalnej, w drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, oceniający terapię palbocyklibem (w różnych skojarzeniach) u starszych (≥65 lat) pacjentów, niezależnie od stosowanej linii leczenia - nie przedstawiono osobno wyników dla palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem w leczeniu 1 linii choroby zaawansowanej

Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, przeprowadzoną przy użyciu nowego algorytmu rankingu terapii opartego na teorii informacji (IT-NMA, ang. information theoretic NMA) i teorii grafów, analiza dotyczyła leczenia 1 linii zaawansowanego raka piersi, ale nie uwzględniono w analizie schematu palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym uwzględniono pacjentki otrzymujące leczenie w różnej linii, i nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentek otrzymujących oceniane skojarzenia w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym uwzględniono pacjentki otrzymujące leczenie w różnej linii, i nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentek otrzymujących oceniane skojarzenia w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym uwzględniono pacjentki otrzymujące leczenie w różnej linii, i nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentek otrzymujących oceniane skojarzenia w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej; oceniano ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych dla terapii inhibitorami CDK 4/6 niezależnie od skojarzenia (brak osobnych wyników dla skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem)

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym uwzględniono pacjentki otrzymujące leczenie w różnej linii, i nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentek otrzymujących oceniane skojarzenia w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej; oceniano ogólnie terapie inhibitorami CDK 4/6 niezależnie od skojarzenia (brak osobnych wyników dla skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem)

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą , w którym uwzględniono pacjentki otrzymujące leczenie w różnej linii, i nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentek otrzymujących oceniane skojarzenia w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej, oceniano ogólnie bezpieczeństwo stosowania inhibitorów CDK 4/6, niezależnie od skojarzenia

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą , w którym uwzględniono pacjentki otrzymujące leczenie w 2 lub kolejnych liniach choroby zaawansowanej, oceniano ogólnie abemacyklib, palbocyklib oraz rybocyklib skojarzone z fulwestrantem, na podstawie wyników odpowiednio badań MONARCH-2, PALOMA-3 oraz MONALEESA-3

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą , w którym uwzględniono pacjentki otrzymujące leczenie w różnej linii, i nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentek otrzymujących oceniane skojarzenia w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej, oceniano ogólnie bezpieczeństwo stosowania inhibitorów CDK 4/6 i nie przedstawiono osobno wyników dla pacjentów otrzymujących palbocyklib z fulwestrantem w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej

2020; 183(2):479-487. DOI:10.1007/s10549-020-05783-3

Xu H, Wang Y, Han Y, Wu Y, Wang J, Xu B. CDK4/6 inhibitors versus PI3K/AKT/mTOR inhibitors in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: An updated systematic review and network meta-analysis of 28 randomized controlled trials. Front Oncol 2022; 12. DOI:10.3389/fonc.2022.956464

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym uwzględniono pacjentki otrzymujące leczenie w różnej linii, i nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentek otrzymujących oceniane skojarzenia w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej; oceniano ogólnie terapie inhibitorami CDK 4/6 niezależnie od skojarzenia (brak osobnych wyników dla skojarzenia palbocyklibu z fulwestranem), w porównaniu do inhibitorów PI3K/AKT/MTOR

13.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 6 lipca 2025 roku.

Tabela 175. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	palbociclib[all] OR palbociclib[nm]	2487
2	fulvestrant[all] OR fulvestrant[mh]	4158
3	#1 AND #2	421
4	breast cancer[all] OR "breast neoplasms"[mh]	553477
5	metastatic[all] OR advanced[all]	3098082
6	#4 AND #5	119893
7	#3 AND #6	345
8	abemaciclib[all] OR abemaciclib[nm]	1173
9	#2 AND #8	194
10	ribociclib[all] OR ribociclib[nm]	1057
11	#2 AND #10	159
12	anastrozole[all] OR anastrozole[mh]	2658
13	letrozole[all] OR letrozole[mh]	4912
14	#12 OR #13	6587
15	#1 AND #14	332
16	#2 AND #14	503
17	#9 OR #11 OR #15 OR #16	874
18	#6 AND #17	659
19	randomized controlled trial[pt]	642538
20	random allocation[mh]	108604
21	random*[tiab]	1649619
22	controlled[tiab]	1098010
23	#19 OR #20 OR #21 OR #22	2412602
24	#18 AND #23	215
25	#7 OR #24	495

Tabela 176. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'palbociclib'/exp AND [embase]/lim	8766
2	'fulvestrant'/exp AND [embase]/lim	12775

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
3	#1 AND #2	2379
4	('breast cancer'/de OR 'breast cancer'/exp) AND [embase]/lim	637373
5	(metastatic OR advanced) AND [embase]/lim	1592372
6	#4 AND #5	132975
7	#3 AND #6	1828
8	'abemaciclib'/exp AND [embase]/lim	4146
9	#2 AND #8	1212
10	'ribociclib'/exp AND [embase]/lim	3807
11	#2 AND #10	1177
12	'anastrozole'/exp AND [embase]/lim	12097
13	'letrozole'/exp AND [embase]/lim	17623
14	#12 OR #13	23196
15	#1 AND #14	2078
16	#2 AND #14	3610
17	#9 OR #11 OR #15 OR #16	5204
18	#6 AND #17	3480
19	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	739033
20	randomization:de AND [embase]/lim	83372
21	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1866683
22	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1152663
23	#19 OR #20 OR #21 OR #22	2524058
24	#18 AND #23	789
25	#7 OR #24	2351

Tabela 177. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	palbociclib	763
2	fulvestrant OR [mh "fulvestrant"]	1240
3	#1 AND #2	314
4	breast cancer OR [mh "breast neoplasms"]	51016
5	metastatic OR advanced	110109
6	#4 AND #5	14253
7	#3 AND #6	302
8	abemaciclib	436
9	#2 AND #8	157

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
10	ribociclib	417
11	#2 AND #10	126
12	anastrozole OR [mh "anastrozole"]	1458
13	letrozole OR [mh "letrozole"]	2909
14	#12 OR #13	3854
15	#1 AND #14	261
16	#2 AND #14	362
17	#9 OR #11 OR #15 OR #16	698
18	#6 AND #17	608
19	#18 in Trials	601
20	#7 OR #19	762

13.11 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

13.11.1 Badanie FLIPPER

Tabela 178. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania FLIPPER.

Metodyka			
FLIPPER (NCT02690480; EudraCT: 2015-002437-21; Kod badania sponsora: GEICAM/2014-12; publikacje <i>Albanell 2022, Tibau 2023</i> ; doniesienia konferencyjne <i>Tibau 2021, Todo 2024</i>)			
Rodzaj badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie RCT fazy 2, z podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo, w układzie grup równoległych		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	32 ośrodki w 2 krajach (Hiszpania, Irlandia).	Sponsor	Sponsorem badania jest GEICAM Spanish Breast Cancer Group. Dwie firmy finansujące zapewniły następujące środki: AstraZeneca zapewniła fulwestrant i grant badawczy, a Pfizer Inc. zapewniła palbocyklib i placebo.
Okres obserwacji	DCO 11.01.2020: Mediana FU 28,6 miesięcy (zakres: 1,5-44,8) (<i>Albanell 2022</i>), wszyscy chorzy byli obserwowani przez ≥ 12 miesięcy. Ramy czasowe badania: rekrutacja w okresie od lutego 2016 do stycznia 2018.		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowana wielkość populacji N=190 (po 95 pacjentów w obu grupach) zapewniała 80% moc statystyczną do wykrycia różnicy między grupami, przy użyciu dwustronnego poziomu istotności alfa wynoszącego 0,2, przy założeniu, że 1-roczone estymowane wskaźniki PFS wynoszą 54,5% i 69,5% odpowiednio dla PBO+FULV i PALBO+FULV, oczekiwanej medianie PFS wynoszącej 13,7 miesiąca dla PBO+FULV i 22,9 miesiąca dla PALBO+FULV, oraz HR wynoszącego 0,6, przy 20% poziomie istotności.		
Analiza statystyczna	<u>Główną analizę</u> zaplanowano po uzyskaniu 1 roku okresu obserwacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Nie wykonywano analizy <i>interim</i>. <u>Końcowa analiza OS</u> zaplanowana po wystąpieniu $\geq 60\%$ zgonów włączonej populacji. <u>W badaniu przyjęto 80% przedziały ufności (CI).</u> Do oszacowania 1-rocznego PFS, HR i mediany PFS i OS użyto metody Kaplan-Meier. Do oszacowania dopasowanych i niedopasowanych HR i 80% CI użyto modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Do oszacowania OR i 80% CI i oceny związku pomiędzy leczeniem a uzyskaniem ORR i CBR użyto stratyfikowanego testu Cochran-Mantel-Haenszel. <u>Analiza skuteczności</u> wykonywana w populacji ITT, czyli wszystkich chorych poddanych randomizacji. <u>Analiza bezpieczeństwa</u> wykonywana w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę terapii.		
	Pierwszorzędowe punkty końcowe: • 1-roczone PFS – definiowane jako odsetek pacjentów wolnych od PD po 1 roku obserwacji (wg kryteriów RECIST, w ocenie badacza) Drugorzędowe punkty końcowe: • PFS, mediana – przeżycie wolne od progresji • ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie • CBR – korzyść kliniczna, definiowana jako uzyskanie ORR + StD ≥ 24 tygodni • Jakość życia – kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-BR23 • Bezpieczeństwo		

FLIPPER (NCT02690480; EudraCT: 2015-002437-21; Kod badania sponsora: GEICAM/2014-12; publikacje *Albanell 2022, Tibau 2023*; doniesienia konferencyjne *Tibau 2021, Todo 2024*)

Interwencja i komparatory

PALBO+FULV

- **Palbocyklib** w dawce 125 mg/dziennie, długość cyklu 28 dni: 3 tygodnie leczenia, 1 tydzień przerwy.
- **Fulwestrant** (w obu grupach) w dawce 500 mg w dniach 1, 14, 28 i następnie co 28 dni.

PBO+FULV

- **Placebo** dopasowane do palbocyklibu, podawane w takim samym cyklu.

Redukcja dawki:

- W przypadku wystąpienia AEs dozwolone było przerwanie dawkowania i do 2 redukcji dawki palbocyklibu/placebo.
- Modyfikacje dawkowania fulwestrantu nie były dozwolone, ale można było opóźnić podanie leku w przypadku wystąpienia AEs związanych z fulwestrantem lub palbocyklibem/placebo
- Leczenie kontynuowano do wystąpienia obiektywnej PD zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1, klinicznej PD, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Procedury badania:

- Ocena wyjściowa pacjentów wykonywana w ciągu 4 tygodni przed randomizacją.
- Ocena guza wykonywana co 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia aż do udokumentowanej PD, rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej lub rezygnacji pacjenta.
- Badania hematologiczne i biochemiczne wykonywane przed rozpoczęciem każdego cyklu; dodatkowo badania hematologiczne wykonywane w dniu 14 cyklu 1 i 2.
- AEs klasyfikowano zgodnie z kryteriami NCCTC v.4.0.

Ekspozycja na leki	PALBO+FULV, N=94		PBO+FULV, N=95	
	FULV	PALBO	FULV	PBO
Mediana czasu terapii, miesiące (zakres)	24,8 (1,8-45,5)	20,6 (0,9-44,5)	18,4 (1,4-45,3)	18,0 (0,9-43,9)
Mediana RDI (%)	100	90	100	99,7
Mediana liczby cykli, n (zakres)	26,5 (2,0-47,0)	21,0 (1,0-46,0)	20,0 (1,0-49,0)	19,0 (1,0-48,0)
Redukcja dawki palbocyklibu/placebo do 100 mg, n (%)	–	55 (58,5%)	–	2 (2,1%)
Redukcja dawki palbocyklibu/placebo do 75 mg, n (%)	–	35 (37,2%)	–	0
Opóźnienie podania fulwestrantu*	60 (63,8%)	–	13 (13,7%)	–
Pacjenci kontynuujący leczenie w momencie DCO (11.01.2020), n (%)	44 (46,8%)	35 (37,2%)	31 (32,6%)	31 (32,6%)
Pacjenci pozostający w obserwacji w momencie DCO (11.01.2020), n (%)	75 (79,8%)		70 (73,7%)	
Jakokolwiek modyfikacja dawki, n (%)	60 (63,8%)	83 (88,3%)	13 (13,7%)	72 (75,8%)
AEs	60 (63,8%)	72 (76,6%)	6 (6,3%)	13 (13,7%)
Przez pomyłkę	1 (1,1%)	19 (20,2%)	0	16 (16,8%)
Zapomnienie	0	32 (34,0%)	0	39 (41,1%)
Świąta	0	10 (10,6%)	3 (3,2%)	7 (7,4%)
Decyzja badacza	1 (1,1%)	8 (8,5%)	1 (1,1%)	7 (7,4%)
Decyzja pacjenta	3 (3,2%)	13 (13,8%)	3 (3,2%)	13 (13,7%)
Problemy z harmonogramem ośrodka	1 (1,1%)	11 (11,7%)	1 (1,1%)	5 (5,3%)
Inne	1 (1,1%)	11 (11,7%)	1 (1,1%)	23 (24,2%)

FLIPPER (NCT02690480; EudraCT: 2015-002437-21; Kod badania sponsora: GEICAM/2014-12; publikacje *Albanell 2022, Tibau 2023*; doniesienia konferencyjne *Tibau 2021, Todo 2024*)

Przyczyny zakończenia leczenia, n (%)

PD	39 (41,5%)	55 (57,9%)
Działania niepożądane	4 (4,3%)	3 (3,2%)
Decyzja pacjenta	4 (4,3%)	1 (1,1%)
Decyzja lekarza	1 (1,1%)	3 (3,2%)
Zgon	1 (1,1%)	0
Inne	1 (1,1%)	0
Naruszenie protokołu	0	1 (1,1%)
Drugi inwazyjny nowotwór pierwotny	0	1 (1,1%)

RDI – względna intensywność dawki (z ang. *Relative Dose Intensity*).

* Modyfikacje dawkowania fulwestrantu nie były dozwolone, ale można było opóźnić podanie leku w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek AE związanego z fulwestrantem lub palbocyklibem/placebo.

Populacja					
Kryteria włączenia	- Kobiety po menopauzie. - Diagnoza zaawansowanego raka piersi (ABC), HR-dodatniego (HR+) i GER2-ujemnego (HER2-). - Status po wcześniejszej hormonoterapii (ET): - Nawrót choroby po ukończeniu ≥ 5-letniej hormonalnej terapii (ET) adjuwantowej i pozostały wolne od choroby (<i>disease-free</i>) > 12 miesięcy po zakończeniu leczenia, lub - Choroba przerzutowa <i>de novo</i>. - Do badania kwalifikowały się również pacjentki, które dobrowolnie przerwały terapię adjuwantową ET po 3 latach (zaplanowana na 5 lat), pod warunkiem, że pozostawały wolne od choroby przez > 3 lata po zaprzestaniu leczenia ET. - Nawrót choroby miejscowej (<i>locoregional recurrence</i>), nie kwalifikujący się do terapii z zamiarem wyleczenia (<i>therapy with curative intent</i>) lub przerzuty odległe oraz ≥ 1 zmiana nowotworowa kwalifikująca się do ponownej oceny. - Pacjentki z przerzutami wyłącznie do kości muszą mieć ≥ 1 zmianę lityczną lub mieszaną, możliwą do oceny (<i>assessable</i>) w badaniu tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI). - Pacjentki z miejscowym nawrotem choroby (<i>local recurrent disease</i>) mogły otrzymać „drugą terapię adjuwantową ET” przez 5 lat, pod warunkiem że nawrót nastąpił ≥ 12 miesięcy po jej zakończeniu. - Świadoma pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu.				
	W publikacji nie przedstawiono kryteriów wykluczenia.				
Kryteria wykluczenia					
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Status ECOG, n (%)	Status receptora, n (%)	Wcześniejsza terapia neo-/adjuwantowa, n (%)	Wcześniejsza terapia ET w EBC, n (%)
PALBO+FULV, N=94	64 (38-81)	0: 49 (52,1%)	ER+ PR+: 70 (74,5%)	CTH	AI: 34 (36,2%) TMX: 33 (35,1%)
		1: 41 (43,6%) 2: 4 (4,3%)	ER+ PR-: 24 (25,5%)	neo-: 5 (5,3%) adj: 36 (38,3%) oba: 4 (4,3%) ET adj: 49 (52,1%) oba: 1 (1,1%)	
PBO+FULV, N=95	64 (42-82)	0: 53 (55,8%)	ER+ PR+: 84 (88,4%)	CTH	AI: 39 (41,1%) TMX: 37 (38,9%)
		1: 40 (42,1%) 2: 2 (2,1%)	ER+ PR-: 11 (11,6%)	neo-: 6 (6,3%) adj: 38 (40,0%)	

FLIPPER (NCT02690480; EudraCT: 2015-002437-21; Kod badania sponsora: GEICAM/2014-12; publikacje *Albanell 2022, Tibau 2023*; doniesienia konferencyjne *Tibau 2021, Todo 2024*)

oba: 3 (3,2%)

ET

adj: 54 (56,8%)

oba: 0

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane między grupami, z wyjątkiem statusu receptora progesteronowego.

Przepływ chorych	Skrining	Rando- mizacja (pop. ITT, pop. bezp.)	Otrzy- manie leczenia	Zakończenie leczenia							Konty- nuacja leczenie w mo- mencie DCO
				Ogółem	PD	AEs	Decyzja pacjenta	Decyzja badacza	Zgon	Inne	
PALBO+FULV	217	94 (100%)	94 (100%)	50 (53,2%)	39 (41,5%)	4 (4,3%)	4 (4,3%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	44 (46,8%)
PBO+FULV		95 (100%)	95 (100%)	64 (67,4%)	55 (57,9%)	3 (3,2%)	1 (1,1%)	3 (3,2%)	0 (0%)	2 (2,1%)	31 (32,6%)
Ogółem		189 (100%)	189 (100%)	114 (60,3%)	94 (49,7%)	7 (3,7%)	5 (2,6%)	4 (2,1%)	1 (0,5%)	3 (1,6%)	75 (39,7%)

Wyniki

Analiza skuteczności, PALBO+FULV VS PBO+FULV

PFS	PALB+FULV, N=94	PBO+FULV, N=95	HR (80% CI)
<u>Populacja ITT</u>	N=94	N=95	
1-roczone PFS, %	83,5% (78,5; 88,5)	71,9% (65,8; 77,9)	0,55 (0,36; 0,83), p=0,064
PFS, liczba zdarzeń	40 (42,6%)	56 (58,9%)	0,48 (0,37; 0,64), p=0,001
PFS, mediana (80% CI)	31,8 (30,3; 33,4)	22,0 (18,5; 25,1)	z dopasowaniem
<u>Podgrupa z przerzutami trzewnymi</u>	N=27	N=57	
1-roczone PFS, %	81,8%	69,6%	0,55 (0,33; 0,92), p=0,140
PFS, liczba zdarzeń	26 (45,6%)	37 (64,9%)	0,45 (0,32; 0,63), p=0,003
PFS, mediana (80% CI)	30,9 (27,6; 33,4)	19,4 (16,6; 24,5)	z dopasowaniem
<u>Podgrupa z przerzutami nie-trzewnymi</u>	N=37	N=38	
1-roczone PFS, %	85,9%	75,4%	0,54 (0,26; 1,10), p=0,269
PFS, liczba zdarzeń	14 (37,8%)	19 (50,0%)	0,62 (0,39; 0,97), p=0,176
PFS, mediana (80% CI)	33,4 (30,3; NO)	25,6 (19,8; 33,8)	z dopasowaniem
<u>Podgrupa z chorobą przerzutową de novo</u>	N=44	N=42	
1-roczone PFS, %	90,5%	60,2%	0,20 (0,10; 0,41), p=0,004
PFS, liczba zdarzeń	17 (38,6%)	30 (71,4%)	0,29 (0,20; 0,43), p<0,001
PFS, mediana (80% CI)	33,4 (30,5; NO)	16,4 (11,8; 19,4)	z dopasowaniem
<u>Podgrupa z nawrotem</u>	N=50	N=53	
1-roczone PFS, %	77,3%	80,8%	1,21 (0,69; 2,12), p=0,668

FLIPPER (NCT02690480; EudraCT: 2015-002437-21; Kod badania sponsora: GEICAM/2014-12; publikacje *Albanell 2022, Tibau 2023*; doniesienia konferencyjne *Tibau 2021, Todo 2024*)

PFS, liczba zdarzeń	23 (46,0%)	26 (49,1%)	0,77 (0,53; 1,12), p=0,370
PFS, mediana (80% CI)	60,5 (27,6; 33,4)	27,3 (24,5; 33,8)	z dopasowaniem
Odpowiedź na leczenie	PALB+FULV, N=94	PBO+FULV, N=95	OR (80% CI)
Najlepsza odpowiedź na leczenie			
Odpowiedź całkowita (CR)	1 (1,1%)	4 (4,2%)	
Odpowiedź częściowa (PR)	42 (44,7%)	26 (27,4%)	
Choroba stabilna (StD)	47 (50,0%)	56 (58,9%)	
Choroba stabilna ≥24 tyg.	42 (44,7%)	46 (48,4%)	
Progresja choroby (PD)	3 (3,2%)	9 (9,5%)	
Niemożliwe do oceny (brak oceny po rozpoczęciu badania)	1 (1,1%)	0	
Obiektywna odpowiedź (ORR), pop. pacj. z chorobą mierzalną			
CR + PR	43 (68,3%)/63	27 (42,2%)/64	2,88 (1,79; 4,62), p=0,004
Korzyść kliniczna w 24 tyg.			
CR + PR (w jakimkolwiek momencie) + StD ≥24 tyg.	58 (92,1%)/63	49 (76,6%)/64	2,32 (1,33; 4,03), p=0,048
<u>Podgrupa z przerzutami trzewnymi</u>			
ORR	67,4%	41%	2,9 (1,65; 5,04), p=0,014
CBR w 24 tyg.	89,1%	79,5%	2,3 (1,13; 4,51), p=0,127
OS	Dane niedojrzałe w momencie analizy. Tylko u 15% populacji ITT stwierdzono zgon (17 w grupie PALBO+FULV, 16 w grupie PBO+FULV).		

Ocena jakości życia, dane z publikacji *Tibau 2023*.

W momencie przeprowadzenia analizy (DCO jak dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa) 50% pacjentów otrzymało pierwsze 22 cykle leczenia w ramach badania, a ogólna zgodność (*compliance*) w wypełnianiu kwestionariuszy była wysoka w obu grupach, ze wskaźnikiem ukończenia (*completion rate*) ≥96% na początku badania, ≥92% w trakcie leczenia i ≥84% podczas wizyty po zakończeniu leczenia.

	PALB+FULV, N=88	PBO+FULV, N=90	HR (95% CI)
TTD w GHS/QoL kwestionariusza EORTC QLQ-C30			
<u>Cała populacja QoL</u>	N=88	N=90	
TTD, liczba zdarzeń	55 (62,5%)	36 (40,0%)	1,57 (1,03; 2,39), p=0,036
TTD, mediana (95% CI)	11,1 (8,3; 22,6)	30,3 (26,6; NO)	
<u>Podgrupa bez progresji choroby</u>	N=51	N=37	
TTD, liczba zdarzeń	36 (70,6%)	15 (40,5%)	2,0 (1,1; 3,8), p=0,023 wynik z doniesienia <i>Tibau 2021</i>
TTD, mediana (95% CI)	11,1 (7,0; 22,6)	30,3 (13,8; NO)	
<u>Podgrupa z progresją choroby</u>	N=37	N=53	

FLIPPER (NCT02690480; EudraCT: 2015-002437-21; Kod badania sponsora: GEICAM/2014-12; publikacje *Albanell 2022, Tibau 2023*; doniesienia konferencyjne *Tibau 2021, Todo 2024*)

TTD, liczba zdarzeń	19 (51,4%)	21 (39,6%)	1,2 (0,6; 2,2), p=0,658
TTD, mediana (95% CI)	11,1 (5,8; NO)	17,5 (11,1; NO)	wynik z doniesienia <i>Tibau 2021</i>

Pogorszenie – to wzrost o $\geq$ MID od wartości początkowej dla skal objawów i spadek o $\geq$ MID od wartości początkowej dla skal czynnościowych i GHS/QoL. Klinicznie istotna poprawa to spadek o $\geq$ MID od wartości początkowej dla skal objawów i wzrost o $\geq$ MID od wartości początkowej dla skal czynnościowych i GHS/QoL.

Elementy podskali GHS/QoL oceniano w 7-punktowej skali Likerta z odpowiedziami od „bardzo słaba” do „doskonała”, a pozostałe elementy kwestionariusza QLQ-C30 i wszystkie elementy kwestionariusza QLQ-BR23 oceniano w 4-punktowej skali Likerta od „wcale” do „bardzo”.

Analiza bezpieczeństwa, PALBO+FULV VS PBO+FULV

AEs	PALB+FULV, N=94			PBO+FULV, N=95		
	Ogółem	3 st.	4 st.	Ogółem	3 st.	4 st.
Jakiegokolwiek AEs	94 (100%)	75 (79,8%)	8 (8,5%)	94 (98,9%)	36 (37,9%)	1 (1,1%)
Niehematologiczne						
Zmęczenie	61 (64,9%)	4 (4,3%)	0	42 (44,2%)	0	0
Nadciśnienie tętnicze	43 (45,7%)	18 (19,1%)	0	41 (43,2%)	13 (13,7%)	0
Ból stawów	31 (33,0%)	0	0	27 (28,4%)	2 (2,1%)	0
Ból pleców	25 (26,6%)	3 (3,2%)	0	22 (23,2%)	2 (2,1%)	0
Zakażenie dróg oddechowych	28 (29,8%)	10 (10,6%)	0	15 (15,8%)	0	0
Dreszcze	25 (26,6%)	0	0	16 (16,8%)	0	0
Uderzenia gorąca	18 (19,1%)	0	0	23 (24,2%)	0	0
Nudności	18 (19,1%)	1 (1,1%)	0	21 (22,1%)	1 (1,1%)	0
Zaparcia	18 (19,1%)	0	0	18 (18,9%)	0	0
Biegunka	22 (23,4%)	0	0	13 (13,7%)	2 (2,1%)	0
Przyrost masy ciała	22 (23,4%)	7 (7,4%)	0	11 (11,6%)	4 (4,2%)	0
Kaszel	14 (14,9%)	0	0	16 (16,8%)	0	0
Przedawkowanie	12 (12,8%)	0	0	17 (17,9%)	0	0
Tachykardia zatokowa	14 (14,9%)	0	0	14 (14,7%)	0	0
Wymioty	13 (13,8%)	0	0	15 (15,8%)	0	0
Ból głowy	10 (10,6%)	0	0	16 (16,8%)	0	0
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	19 (20,2%)	1 (1,1%)	0	7 (7,4%)	0	0
Bradykardia zatokowa	13 (13,8%)	0	0	13 (13,7%)	0	0
Anoreksja	15 (16,0%)	0	0	9 (9,5%)	0	0
Utrata masy ciała	11 (11,7%)	0	0	13 (13,7%)	1 (1,1%)	0
Duszność	11 (11,7%)	0	0	12 (12,6%)	0	0
Zakażenie dróg moczowych	12 (12,8%)	0	0	11 (11,6%)	1 (1,1%)	0
Ból kończyny	10 (10,6%)	1 (1,1%)	0	12 (12,6%)	1 (1,1%)	0

FLIPPER (NCT02690480; EudraCT: 2015-002437-21; Kod badania sponsora: GEICAM/2014-12; publikacje Albanell 2022, Tibau 2023; doniesienia konferencyjne Tibau 2021, Todo 2024)

Łysienie	13 (13,8%)	0	0	8 (8,4%)	0	0
Zawroty głowy	14 (14,9%)	0	0	7 (7,4%)	0	0
Hipotermia	12 (12,8%)	0	0	8 (8,4%)	0	0
Świąd	12 (12,8%)	0	0	6 (6,3%)	0	0
Gorączka	11 (11,7%)	0	0	5 (5,3%)	0	0
Suchość w jamie ustnej	10 (10,6%)	0	0	3 (3,2%)	0	0
Hematologiczne						
Neutropenia	91 (96,8%)	58 (61,7%)	6 (6,4%)	22 (23,2%)	0	0
Spadek liczby WBC	88 (93,6%)	23 (24,5%)	2 (2,1%)	24 (25,3%)	0	0
Anemia	80 (85,1%)	3 (3,2%)	0	33 (34,7%)	0	0
Limfocytopenia	64 (68,1%)	13 (13,8%)	1 (1,1%)	46 (48,4%)	2 (2,1%)	0
Małopłytkowość	52 (55,3%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	14 (14,7%)	0	0
Parametry biochemiczne						
Hiperglikemia	73 (77,7%)	7 (7,4%)	0	63 (66,3%)	1 (1,1%)	0
Wzrost aktywności AST	53 (56,4%)	2 (2,1%)	0	31 (32,6%)	0	0
Wzrost aktywności ALT	46 (48,9%)	3 (3,2%)	0	33 (34,7%)	0	0
Wzrost aktywności AP	40 (42,6%)	1 (1,1%)	0	38 (40,0%)	0	0
Hiperkaliemia	21 (22,3%)	2 (2,1%)	1 (1,1%)	18 (18,9%)	2 (2,1%)	0
Hiperkalcemia	18 (19,1%)	0	1 (1,1%)	20 (21,1%)	0	0
Hipokalcemia	25 (26,6%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	12 (12,6%)	0	0
Hipomagnezemia	22 (23,4%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	13 (13,7%)	0	0
Hipernatremia	23 (24,5%)	0	0	11 (11,6%)	0	0
Wzrost kreatyniny	23 (24,5%)	0	0	10 (10,5%)	0	0
Hipoalbuminemia	20 (21,3%)	2 (2,1%)	0	10 (10,5%)	0	0
Hiponatremia	15 (16,0%)	0	0	12 (12,6%)	0	0
Hipermagnezemia	9 (9,6%)	0	0	16 (16,8%)	3 (3,2%)	0
Hipokaliemia	17 (18,1%)	2 (2,1%)	0	6 (6,3%)	0	1 (1,1%)
AEs związane z leczeniem	84 (89,4%)			59 (62,1%)		
AEs ≥3 stopnia	76 (80,9%)			36 (37,9%)		
AEs związane z leczeniem ≥3 stopnia	67 (71,3%)			5 (5,3%)		
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	19 (20,2%)			5 (5,3%)		
Niehematologiczne AEs	92 (97,9%)			94 (98,9%)		
Niehematologiczne AEs związane z leczeniem	65 (69,1%)			59 (62,1%)		
Niehematologiczne AEs ≥3 stopnia	45 (47,9%)			36 (37,9%)		

FLIPPER (NCT02690480; EudraCT: 2015-002437-21; Kod badania sponsora: GEICAM/2014-12; publikacje *Albanell 2022, Tibau 2023*; doniesienia konferencyjne *Tibau 2021, Todo 2024*)

Niehematologiczne AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia	7 (7,4%)			5 (5,3%)		
Niehematologiczne AEs prowadzące do zakończenia leczenia	5 (5,3%)			5 (5,3%)		
AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia						
Niehematologiczne						
Zmęczenie	45 (47,9%)	3 (3,2%)	0	23 (24,2%)	0	0
Wzrost aktywności ALT	3 (3,2%)	3 (3,2%)	0	0	0	0
Biegunka	11 (11,7%)	0	0	3 (3,2%)	2 (2,1%)	0
Przyrost masy ciała	1 (1,1%)	0	0	2 (2,1%)	2 (2,1%)	0
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	7 (7,4%)	1 (1,1%)	0	4 (4,2%)	0	0
Zapalenie płuc	3 (3,2%)	1 (1,1%)	0	1 (1,1%)	0	0
Zakażenie układu oddechowego	2 (2,1%)	1 (1,1%)	0	1 (1,1%)	0	0
Nadciśnienie	1 (1,1%)	0	0	2 (2,1%)	1 (1,1%)	0
Ból brzucha	0	0	0	2 (2,1%)	1 (1,1%)	0
Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	1 (1,1%)	1 (1,1%)	0	0	0	0
Hematologiczne						
Neutropenia	91 (96,8%)	58 (61,7%)	6 (6,4%)	22 (23,2%)	0	0
Zmniejszenie liczby białych krwinek	88 (93,6%)	23 (24,5%)	2 (2,1%)	24 (25,3%)	0	0
Niedokrwistość	80 (85,1%)	3 (3,2%)	0	33 (34,7%)	0	0
Limfocytopenia	64 (68,1%)	13 (13,8%)	1 (1,1%)	46 (48,4%)	2 (2,1%)	0
Małopłytkowość	52 (55,3%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	14 (14,7%)	0	0
Pancytopenia	1 (1,1%)	1 (1,1%)	0	0	0	0
Neutropenia	91 (96,8%)	58 (61,7%)	6 (6,4%)	22 (23,2%)	0	0
	PALB+FULV, N=94			PBO+FULV, N=95		
SAEs	25 (26,6%)			19 (20,0%)		
Związane z leczeniem	3 (3,2%)			2 (2,1%)		
Prowadzące do zakończenia leczenia	3 (3,2%)			2 (2,1%)		
Zgony w trakcie leczenia	2 (2,1%)			0		
Związane z BC	2 (2,1%)			0		

AEs 3 stopnia raportowano u 80,9% pacjentów w ramieniu PALBO+FULV i 37,9% w ramieniu PBO+FULV, AEs 3 stopnia inne niż hematologiczne odpowiednio u 47,9% (7,4% związane z leczeniem) i 37,9% (5,3% związane z leczeniem).

Ciężkie działania niepożądane (SAE) wystąpiły u 26,6% pacjentów w ramieniu PALBO+FULV i 20,0% w ramieniu PBO+FULV. SAE związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia odpowiednio u 3,2% i 2,1% pacjentów. AEs związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia wystąpiły odpowiednio u 19 (20,2%) i 5 (5,3%) pacjentów.

Uwagi

FLIPPER (NCT02690480; EudraCT: 2015-002437-21; Kod badania sponsora: GEICAM/2014-12; publikacje *Albanell 2022*, *Tibau 2023*; doniesienia konferencyjne *Tibau 2021*, *Todo 2024*)

- GEICAM otrzymało dofinansowanie na badania od Roche/Genentech, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Pfizer, Celgene, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, Pierre Fabre i Takeda.
- Brak dostępu do protokołu.
- Badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej i Deklaracją Helsińską.
- Badanie zostało zatwierdzone przez niezależne komisje etyczne.
- Randomizacja: losowy przydział do grup w stosunku 1:1; czynniki stratyfikacji: zajęcie narządów trzewnych vs innych narządów (*visceral versus non-visceral involvement*), choroba przerzutowa *de novo* lub nawrót BC.
- Zastosowano metodę podwójnie ślepej próby, aby umożliwić ciągłą obserwację i ocenę długoterminowych wyników.
- Źródła danych:
 - Publikacja *Albanell 2022*: DCO 11.01.2020, mediana FU 28,6 miesięcy (zakres: 1,5-44,8) – główna publikacja, wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa.
 - Publikacja *Tibau 2023*: DCO 11.01.2020, mediana FU 28,6 miesięcy (zakres: 1,5-44,8) – ocena jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) na podstawie punktów ocenianych przez pacjentów (PROs): kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-BR23, czas do pogorszenia (TTD) ogólnego stanu pacjentów i jakości życia (GHS/QoL).
 - Doniesienie konferencyjne *Tibau 2021*: DCO 11.01.2020, mediana FU 28,6 miesięcy (zakres: 1,5-44,8) – wartości HR dla TTD w podgrupach wyróżnionych na podstawie wystąpienia (lub nie) PD
 - Doniesienie konferencyjne *Todo 2024*: DCO 11.01.2020, mediana FU 28,6 miesięcy (zakres: 1,5-44,8) – analiza w podgrupach mutacji (PFS, OS)

13.11.2 Badanie PALOMA-3

Tabela 179. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *PALOMA-3*.

PALOMA-3 (NCT01942135; publikacje <i>Turner 2015</i> , <i>Cristofanilli 2016</i> , <i>Harbeck 2016</i> , <i>Verma 2016</i> , <i>Turner 2018</i> , <i>Cristofanilli 2022</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	144 (17 krajów)	Sponsor	Pfizer
Okres obserwacji	• DCO 05.12.2014, mediana FU 5,6 mies. (<i>Turner 2015</i>) • DCO 16.03.2015, mediana FU 8,9 mies. (IQR: 8,7-9,2) (<i>Cristofanilli 2016</i>) • DCO 13.04.2018, mediana FU 44,8 mies. (<i>Turner 2018</i>) • DCO 17.08.2020, mediana FU 73,3 mies. (95% CI: 73,0; 74,0) (<i>Cristofanilli 2022</i>)		
Oszacowanie wielkości próby	• oszacowano, że potrzeba 238 zdarzeń progresji lub zgonu w obu analizowanych grupach, by z mocą 90% wykryć klinicznie istotną poprawę mediany PFS w grupie interwencji z 6,0 miesięcy zakładanych w grupie kontrolnej, do 9,38 miesięcy, co odpowiada HR = 0,64 przy założeniu jednostronnego poziomu istotności $\alpha = 0,025$; • zaplanowano przeprowadzenie analizy wstępnej (<i>interim</i>) po wystąpieniu 195 zdarzeń progresji lub zgonu, z możliwością wcześniejszego zakończenia badania w przypadku przekroczenia założonego progu efektywności określonego metodą Haybittle-Peto, który ustalono na $\alpha = 0,00135$; ponieważ próg ten został przekroczony w momencie analizy wstępnej, decyzją komitetu monitorującego badanie zostało zakończone wcześniej (kwiecień 2015);		

PALOMA-3 (NCT01942135; publikacje Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022)

- w publikacji Cristofanilli 2016 przedstawiono wyniki ostatecznej analizy (odcięcie danych: 16.03.2015), po wystąpieniu 259 zdarzeń progresji lub zgonu, która miała potwierdzić wynik analizy wstępnej

Analiza statystyczna

- hipoteza wyższości (*superiority*) terapii skojarzonej PAL 125 + FUL 500 nad terapią PBO + FUL 500 w wydłużaniu PFS u kobiet chorych na ABC ER+, HER2-, z progresją po uprzedniej terapii hormonalnej

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*), ocena badaczy (*investigator-assessed*) – def. czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (wg kryteriów RECIST 1.1); w populacji ITT

Drugorzędowe punkty końcowe:

Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*); w populacji ITT
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *objective response*) – def. potwierdzona odpowiedź całkowita (CR, z ang. *complete response*) lub częściowa (PR, z ang. *partial response*); w populacji ITT
- Przeżycie 1, 2 oraz 3-letnie
- Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *duration of response*)
- Korzyść kliniczna (CBR, z ang. *clinical benefit response*) – def. suma odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) i choroby stabilnej (StD, z ang. *choroba stabilna*) utrzymującej się przez ≥ 24 tygodnie; w populacji ITT
- Bezpieczeństwo; w populacji *safety*
- Jakość życia (HRQoL, z ang. *health-related quality-of-life*) – ocena własna pacjentów (PRO, z ang. *patient-reported outcomes*), przy użyciu kwestionariuszy EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire (EQ-5D), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Module (QLQ-C30) i the EORTC Breast Cancer Module (QLQ-BR23)

Interwencja i komparatory

- **PAL 125 + FUL 500:** Palbocyklib 125 mg qd (cykl 28-dniowy: 3 tygodnie leku, 1 tydzień przerwy) + Fulwestrant 500 mg IM co 14 dni dla pierwszych 3 iniekcji, potem co 28 dni
- **PBO + FUL 500:** Placebo dopasowane do palbocyklibu + Fulwestrant 500 mg IM co 14 dni dla pierwszych 3 iniekcji, potem co 28 dni
- Leczenie kontynuowano do momentu wykazania progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu
- Pacjentki zdefiniowano jako wrażliwe na wcześniejszą hormonoterapię, jeśli wystąpił u nich nawrót w okresie >24 mies. po zakończeniu HTH adjuwantowej lub gdy uzyskały CBR w czasie poprzedniej HTH w ABC
- Zmiana interwencji pomiędzy grupami (*cross-over*) nie była dozwolona
- Palbocyklib (PAL): dozwolono zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, kolejno do 100 mg, 75 mg oraz do 75 mg w schemacie 2 tygodnie po-dawania/2 tygodnie przerwy
- Redukcja dawki fulwestrantu – zabroniona
- Rozpoczęcie kolejnego cyklu palbocyklibu/placebo – gdy stwierdzono zmniejszenie nasilenia AEs ≤ 2 . stopnia; w razie opóźnienia palbocyklibu/placebo – fulwestrant i goserelinę kontynuowano zgodnie z zaplanowanym schematem
- Ocena guza (badania obrazowe – TK lub MRI) wykonywane 4 tygodnie przed randomizacją i powtarzane co 8 ± 1 tygodni; wykonywana do momentu wystąpienia PD

Dodatkowe leczenie: Goserelina u pacjentek przed lub w trakcie menopauzy, terapię tym lekiem rozpoczynano na przynajmniej 4 tygodnie przed randomizacją i kontynuowano podawanie co 28 dni (nie przedstawiono szczegółów odnośnie dawkowania)

Modyfikacja dawkowania (dane z suplementu):

- Neutropenia 3. stopnia bez dodatkowych komplikacji ($ANC \geq 500$ do $<1000/mm^3$) → Dawkowanie bez zmian; Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^], jeśli poprawa neutropenii nie nastąpiła w ciągu 7 dni^{##}
- Neutropenia 3. stopnia ($ANC <1000/mm^3$) wraz z udokumentowaną gorączką $\geq 38,5^\circ C$ → Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^]; Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^], jeśli poprawa neutropenii nie nastąpiła w ciągu 7 dni^{*}
- Neutropenia 4. stopnia ($ANC <500/mm^3$) → Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^]; Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^] w przypadku ponownego wystąpienia neutropenii w 4. stopniu ciężkości^{*}

PALOMA-3 (NCT01942135; publikacje *Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022*)

- Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia (liczba płytek $<50000/\text{mm}^3$) → Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^]; Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^] w przypadku ponownego wystąpienia trombocytopenii ≥ 3 stopnia
- Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu ciężkości (w tym nudności, wymioty, biegunka oraz nadciśnienie, jeśli utrzymywały się pomimo optymalnego, odpowiedniego leczenia) → Obniżenie dawkowania o 1 stopień[^]; Obniżenie dawkowania o 2 stopnie[^] w przypadku ponownego wystąpienia zdarzenia w kolejnym cyklu terapii, lub gdy poprawa nasilenia zdarzenia ≥ 3 . stopnia nie wystąpiła w ciągu 7 dni

Populacja

Kryteria włączenia	• zaawansowany rak piersi (ABC), HER2-ujemny, z ekspresją receptorów hormonalnych (ER+ i/lub PgR+) • uwzględniono kobiety zarówno przed, jak i po menopauzie • kobiety po menopauzie^: progresja po wcześniejszej terapii inhibitorami aromatazy: – w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca po terapii w chorobie przerzutowej – w ciągu 12 miesięcy od zakończenia lub przerwania terapii adjuwantowej • kobiety przed lub w trakcie menopauzy: progresja po wcześniejszej terapii hormonalnej: – w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca po terapii hormonalnej w chorobie przerzutowej – w ciągu 12 miesięcy od zakończenia lub przerwania terapii adjuwantowej tamoksyfenem • dozwolono 1 wcześniejszą linię chemioterapii stosowanej w chorobie zaawansowanej • nie wymagano, by kwalifikująca terapia hormonalna była ostatnim stosowanym schematem leczenia przed randomizacją, jednak wymagano by progresja nastąpiła w trakcie ostatniego leczenia stosowanego przed randomizacją • wiek ≥18 lat • mierzalna choroba według kryteriów RECIST, lub obecność zmian w kościach (lityczne lub blastyczne), które mogły być ocenione przy użyciu obrazowania CT lub MRI • odpowiednia czynność narządów wewnętrznych • stan sprawności ECOG 0 lub 1 ^ kobietę uznawano za pacjentkę w wieku pomenopauzalnym jeśli miała ≥60 lat, obustronną ooforektomię, lub gdy miała <60 lat, ale nie miała miesiączki przez ≥12 kolejnych miesięcy, przy braku przyczyn patologicznych oraz przy stężeniach estradiolu oraz FSH w zakresach pomenopauzalnych				
	Kryteria wykluczenia	• niekontrolowane przerzuty do mózgu • objawowe przerzuty trzewne z ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu powikłań • wcześniejsza terapia schematami zawierającymi fulwestrant lub ewerolimus, inhibitory CDK lub inhibitory ścieżki PI3K/mTOR			
Charakterystyka populacji^	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Status receptorów HR, n (%)	Stan sprawności wg ECOG, n (%)	Choroba mierzalna, n (%)	Okres bez wznowy choroby (disease-free interval), n (%)
PALBO+FULV, N=347	57 (30-88)	ER+/PgR+: 238 (68,6%) ER+/PgR-: 91 (26,2%)	0: 207 (59,7%) 1: 140 (40,3%)	268 (77,2%)	DFI ≤24 mies.: 42/235 (17,9%) DFI >24 mies.: 186/235 (79,1%)
PBO+FULV, N=174	56 (29-80)	ER+/PgR+: 111 (63,8%) ER+/PgR-: 48 (27,6%)	0: 115 (66,1%) 1: 59 (33,9%)	138 (79,3%)	DFI ≤24 mies.: 23/124 (18,5%) DFI >24 mies.: 95/124 (76,6%)
Wyjściowe różnice między grupami	wyjściowe charakterystyki demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.				
Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja (ITT, analiza skuteczności)	Otrzymanie leczenia (analiza bezpieczeństwa)	Kontynuacja terapii, Analiza wstępna (odcięcie danych: 05.12.2014)	
PALBO+FULV	711	347 (100%)	345 (99,4%)	238 (68,6%)	
PBO+FULV		174 (100%)	172 (98,9%)	75 (43,1%)	

PALOMA-3 (NCT01942135; publikacje *Turner 2015*, *Cristofanilli 2016*, *Harbeck 2016*, *Verma 2016*, *Turner 2018*, *Cristofanilli 2022*)

Ogółem	521	517 (99,2%)	313 (44,0%)
Wyniki			

Skuteczność kliniczna, PALBO+FULV vs PBO+FULV

Analiza wstępna, odcięcie danych: 05.12.2014; populacja ITT (N = 347 vs N = 174); *Turner 2015*

- **PFS (ocena badaczy);** liczba zdarzeń; mediana (95% CI) [mies.]: 102 (29,4%), 9,2 (7,5; NO) vs 93 (53,4%), 3,8 (3,5; 5,5); HR = 0,42 (0,32; 0,56); p < 0,001
- analizy w podgrupach (zarówno dla analizy wstępnej, jak również analizy końcowej), nie wykazały znamiennych interakcji pomiędzy ocenianymi czynnikami (status menopauzy, umiejscowienie przerzutów, liczba ognisk choroby, okres wolny od choroby, liczba wcześniejszych linii terapii hormonalnej, rodzaj wcześniejszej hormonoterapii, wrażliwość na wcześniejszą hormonoterapię, charakter ostatniej terapii przed randomizacją [adjuwant/neoadjuwant, choroba przerzutowa], wcześniejsza chemioterapia, status ekspresji PIK3CA) a zastosowanym leczeniem
- **PFS (ocena niezależnej zaślepionej komisji) [N = 147 vs N = 64]:** mediana nie osiągnięta vs 3,7 (3,4; 7,2); HR = 0,27 (95% CI: 0,16; 0,46), p < 0,001
- **ORR; %:** 10,4% (95% CI: 7,4; 14,1) vs 6,3% (95% CI: 3,2; 11,0); p = 0,16
- **CBR; %:** 34,0% (95% CI: 29,0; 39,3) vs 19,0% (95% CI: 13,4; 25,6); p < 0,001
- **OS:** w momencie przeprowadzania analizy wstępnej, dane dla oceny przeżycia całkowitego były niewystarczające do przeprowadzenia analizy przeżycia, ogółem odnotowano 28 zgonów: 19 (5,5%) vs 9 (5,2%)

Analiza końcowa PFS, odcięcie danych: 16.03.2015; populacja ITT (N = 347 vs N = 174); *Cristofanilli 2016*

- **PFS (ocena badaczy);** liczba zdarzeń; mediana (95% CI) [mies.]: 145 (41,8%), 9,5 (9,2; 11,0) vs 114 (65,5%), 4,6 (3,5; 5,6); HR = 0,46 (0,36; 0,59); p < 0,0001
- **ORR; n (%):** 66 (19%) vs 15 (9%); OR = 2,47 (1,36; 4,91), p = 0,0019
- **CBR; n (%):** 231 (67%) vs 69 (40%); OR = 3,05 (2,07; 4,61), p < 0,0001
- **Mediana czasu do odpowiedzi:** 112 (IQR: 58-160) vs 57 (IQR: 52-106) dni
- **OS:** w momencie przeprowadzania analizy końcowej, dane dla oceny przeżycia całkowitego były niewystarczające do przeprowadzenia analizy przeżycia, ogółem odnotowano 57 zgonów (29% z wymaganych do analizy 197 zdarzeń): 36 (10,4%) vs 21 (12,1%)

Analiza końcowa PFS, odcięcie danych: 16.03.2015; populacja z chorobą mierzalną (N = 268 vs N = 138); *Cristofanilli 2016*

- **ORR; n (%):** 66 (25%) vs 15 (11%); OR = 2,69 (1,43; 5,26), p = 0,0012
- **CBR; n (%):** 171 (64%) vs 50 (36%); OR = 3,10 (1,99; 4,92), p < 0,0001

Pierwsza analiza OS, odcięcie danych: 13.04.2018; populacja ITT (N = 347 vs N = 174); *Turner 2018*

- **OS:** liczba zdarzeń; mediana (95% CI) [mies.]: 201 vs 109; 34,9 (28,8; 40,0) vs 28,0 (23,6; 34,6); HR = 0,81 (0,64; 1,03), p=0,09 z dopasowaniem; HR = 0,79 (0,63; 1,00), p=0,05 bez dopasowania
- **PFS:** liczba zdarzeń; mediana (95% CI) [mies.]: 200 (57,6%) vs 133 (76,4%); 11,2 (9,5; 12,9) vs 4,6 (3,5; 5,6); HR = 0,50 (0,40; 0,62); p < 0,0001

PFS, Analiza w podgrupach

- Wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną, mediana (95% CI) [mies.]: N=274 vs N=136; 12,0 (11,1) vs 4,2 (3,5; 5,6); HR = 0,46 (0,36; 0,59)
- Oporność na wcześniejszą terapię hormonalną, mediana (95% CI) [mies.]: N=73 vs N=38; 7,4 (5,5; 11,1) vs 5,1 (1,9; 7,4); HR = 0,69 (0,43; 1,09)

Uaktualniona analiza OS, odcięcie danych: 17.08.2020; populacja ITT (N = 347 vs N = 174); *Cristofanilli 2022*

- **OS:** mediana (95% CI) [mies.]: 34,8 (28,8; 39,9) vs 28,0 (23,5; 33,8); HR = 0,81 (0,65; 0,99) z dopasowaniem; HR = 0,787 (0,64; 0,97) bez dopasowania
- 5-letnie OS, %, (95% CI): 23,3% (18,7; 28,2) vs 16,7% (11,2; 23,3)
- 6-letnie OS, %, (95% CI): 19,1% (14,9; 23,7) vs 12,9% (8,0; 19,1)

OS, Analiza w podgrupach

- Pacjentki, które nie otrzymały wcześniej CTH, mediana (95% CI) [mies.]: N=234 vs N=110; 39,3 (34,5; 44,4) vs 29,7 (23,8; 35,5); HR = 0,72 (0,55; 0,94)
- Pacjentki, które otrzymały wcześniej CTH, mediana (95% CI) [mies.]: N=113 vs N=64; 24,6 (21,3; 30,0) vs 24,3 (18,9; 36,3); HR = 0,97 (0,69; 1,36)
- Brak mutacji genu PIK3CA, mediana (95% CI) [mies.]: N=173 vs N=87; 32,8 (27,2; 42,3) vs 26,6 (23,4; 33,0); HR = 0,78 (0,58; 1,04)

PALOMA-3 (NCT01942135; publikacje Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022)

- Mutacja genu PIK3CA, mediana (95% CI) [mies.]: N=50 vs N=21; 27,7 (16,9; 40,1) vs 18,3 (12,9; 29,5); HR = 0,73 (0,42; 1,25)
 - Brak mutacji genu TP53, mediana (95% CI) [mies.]: N=186 vs N=88; 36,1 (27,7; 43,1) vs 28,0 (23,4; 33,1); HR = 0,76 (0,57; 1,01)
 - Mutacja genu TP53, mediana (95% CI) [mies.]: N=37 vs N=20; 23,0 (12,3; 27,7) vs 16,4 (7,8; 24,7); HR = 0,83 (0,46; 1,52)
 - Brak mutacji genu ESR1, mediana (95% CI) [mies.]: N=154 vs N=80; 32,8 (27,4; 46,1) vs 28,0 (23,6; 36,3); HR = 0,81 (0,59; 1,11)
 - Mutacja genu ESR1, mediana (95% CI) [mies.]: N=69 vs N=28; 27,7 (20,4; 36,1) vs 20,2 (15,3; 27,1); HR = 0,59 (0,37; 0,94)
- PFS, Analiza w podgrupach
- Brak mutacji genu PIK3CA, mediana (95% CI) [mies.]: N=173 vs N=87; 11,3 (9,2; 14,1) vs bd.3,8 (3,4; 7,2); HR = 0,48 (0,35; 0,66)
 - Mutacja genu PIK3CA, mediana (95% CI) [mies.]: N=50 vs N=21; 10,9 (5,6; 12,7) vs bd.3,5 (1,9; 11,2); HR = 0,55 (0,31; 0,99)
 - Brak mutacji genu TP53, mediana (95% CI) [mies.]: N=186 vs N=88; 12,1 (9,5; 14,3) vs bd.5,4 (3,6; 7,3); HR = 0,49 (0,36; 0,67)
 - Mutacja genu TP53, mediana (95% CI) [mies.]: N=37 vs N=20; 5,7 (1,9; 11,4) vs bd.1,8 (1,7; 3,5); HR = 0,50 (0,27; 0,91)
 - Brak mutacji ESR1, mediana (95% CI) [mies.]: N=154 vs N=80; 11,1 (7,5; 13,9) vs bd.5,4 (3,4; 7,6); HR = 0,60 (0,43; 0,83)
 - Mutacja genu ESR1, mediana (95% CI) [mies.]: N=69 vs N=28; 11,3 (9,2; 14,3) vs bd.3,6 (1,9; 5,4); HR = 0,25 (0,15; 0,43)

Ocena jakości życia; populacja PRO (N = 335 vs N = 166); Harbeck 2016

- **Kwestionariusz EORTC QLQ-C30:** w ocenie ogólnej jakości odnotowano niewielkie pogorszenie jakości życia w obu grupach; ale różnica między grupami istotna statystycznie na korzyść PAL+FUL; w obrębie podskal oceniających funkcjonowanie pacjentek, w większości przypadków nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi grupami – jedynie ocena funkcjonowania emocjonalnego uległa znamiennej poprawie w grupie PAL+FUL vs PBO+FUL; w ocenie objawów choroby wykazano, że PAL+FUL znamienne zmniejsza nasilenie nudności i wymiotów oraz bólu, w porównaniu do PBO+FUL; dla pozostałych objawów ocenianych w ramach podskal kwestionariusza, nie stwierdzono znamienych różnic między grupami
- **Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23:** w większości ocenianych elementów kwestionariusza, w których rozpatrywano funkcjonowanie pacjentki lub objawy choroby, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami; z wyjątkiem oceny dyskomfortu związanego z utratą włosów: istotna poprawa w grupie PAL+FUL vs PBO+FUL – ocenę tego elementu skali wykonano tylko u chorych, które miały utratę włosów (104 vs 55, interwencja vs kontrola)
- **Czas do pogorszenia jakości życia:** mediana nie została osiągnięta w żadnej z grup
- **Czas do pogorszenia odczuwalnego bólu:** 131 (39,1%) vs 83 (50,0%); mediana 8,0 (5,6; NO) vs 2,8 (2,3; 5,4) miesięcy; wynik istotny statystycznie na korzyść PAL+FUL

Analiza bezpieczeństwa, PALBO+FULV vs PBO+FULV

Analiza wstępna, odcięcie danych: 05.12.2014; populacja safety (N = 345 vs N = 172); Turner 2015

- **AEs ogółem:** 97,7% vs 89,0%; 3. lub 4. stopnia: 69,3% vs 18,0%
- **ciężkie (serious) AEs:** 9,6% vs 14,0%, żadne indywidualne ciężkie zdarzenie niepożądane nie wystąpiło u więcej niż 1% pacjentek otrzymujących palbocyklik
- **przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs:** 2,6% vs 1,7%
- **zgony:** w trakcie leczenia 1 zgon w grupie fulwestrantu z przyczyn innych niż progresja choroby (jeden przypadek wylewu), nie określono jednak związku tego zdarzenia z leczeniem
- **hematologiczne AEs bez względu na stopień nasilenia:** neutropenia (78,8% vs 3,5%), niedokrwistość (26,1% vs 9,9%), leukopenia (45,5% vs 4,1%), trombocytopenia (19,4% vs 0%)
- **hematologiczne AEs 3. lub 4. stopnia:** neutropenia (62,0% vs 0,6%), niedokrwistość (2,6% vs 1,7%), leukopenia (25,2% vs 0,6%), trombocytopenia (2,3% vs 0%)
- **niehematologiczne AEs bez względu na stopień nasilenia:** zmęczenie (38,0% vs 26,7%), nudności (29,0% vs 26,2%), ból głowy (21,2% vs 17,4%), zakażenia górnych dróg oddechowych (19,4% vs 16,3%), biegunka (19,1% vs 17,4%), zaparcia (16,8% vs 14,0%), łysienie (14,8% vs 5,8%), uderzenia gorąca (14,8% vs 16,3%), wymioty (14,5% vs 12,2%), bóle stawów (13,0% vs 16,3%), kaszel (13,0% vs 10,5%), utrata apetytu (12,8% vs 7,6%), zapalenie jamy ustnej (11,6% vs 2,3%), ból płuc (11,3% vs 15,1%), zawroty głowy (10,7% vs 9,3%), duszność (10,7% vs 6,4%), bóle kończyn (9,9% vs 11,0%)
- **niehematologiczne AEs 3. lub 4. stopnia:** zmęczenie (2,0% vs 1,2%), wymioty (0,3% vs 0,6%), ból płuc (0,9% vs 2,3%), duszność (0,3% vs 0,6%)

PALOMA-3 (NCT01942135; publikacje Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022)

- **odnotowane tylko w grupie PAL+FUL:** ból głowy (0,3%), zakażenia górnych dróg oddechowych (0,3%), bóle stawów (0,3%), utrata apetytu (0,9%), zapalenie jamy ustnej (0,6%), zawroty głowy (0,3%)
- **odnotowane tylko w grupie PBO+FUL:** bóle kończyn (1,7%), biegunka (0,6%), nudności (0,6%)

Analiza wstępna, odcięcie danych: 16.03.2015; populacja *safety* (N = 345 vs N = 172); Cristofanilli 2016

- **ciężkie (*serious*) AEs:** 12,8% vs 17,4%
- **przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs:** 4,1% vs 1,7%
- **zgoni:** w trakcie leczenia oraz w okresie 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku, nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu wynikającego z toksyczności związanej z leczeniem
- **hematologiczne AEs bez względu na stopień nasilenia:** neutropenia (80,9% vs 3,5%), niedokrwistość (27,8% vs 11,0%), leukopenia (49,6% vs 4%), trombocytopenia (21,2% vs 0%)
- **hematologiczne AEs 3. lub 4. stopnia:** neutropenia (64,6% vs 0,6%), niedokrwistość (2,9% vs 1,7%), leukopenia (27,5% vs 1,2%), trombocytopenia (2,3% vs 0%), limfopenia (0,6% vs 0,6%)
- **niehematologiczne AEs bez względu na stopień nasilenia:** zakażenia (41,7% vs 30,2%), zmęczenie (39,1% vs 28,5%), nudności (32,5% vs 27,3%), ból głowy (23,2% vs 19,2%), biegunka (21,4% vs 18,6%), zaparcie (19,1% vs 15,7%), łysienie (16,8% vs 6,4%), wymioty (16,8% vs 14,5%), uderzenia gorąca (15,4% vs 16,9%), utrata apetytu (15,1% vs 8,1%), wysypka (15,1% vs 5,2%), ból pleców (14,8% vs 16,9%), kaszel (14,8% vs 12,8%), ból stawów (14,2% vs 15,7%), bóle kończyn (12,5% vs 12,2%), zapalenie jamy ustnej (12,5% vs 2,3%), zawroty głowy (11,9% vs 9,3%), duszność (11,6% vs 8,1%), gorączka (11,0% vs 5,2%), bezsenność (9,6% vs 7,0%), ból brzucha (7,8% vs 5,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (7,8% vs 7,0%), ból mięśniowo-szkieletowy (7,5% vs 7,0%), zwiększona aktywność AST (7,0% vs 4,7%), ból w miejscu wstrzyknięcia (6,4% vs 9,9%), depresja (6,1% vs 5,8%), nadciśnienie (6,1% vs 2,3%), zwiększona aktywność ALT (5,5% vs 3,5%), ból kości (4,9% vs 4,1%), ból (4,9% vs 8,1%), rozdzienie brzucha (4,6% vs 4,7%), refluks żołądkowo-przełykowy (4,6% vs 1,7%), ból w nadbrzuszu (4,1% vs 7,6%), złe samopoczucie (3,5% vs 4,1%), ból szyi (3,2% vs 3,5%), ból w klatce piersiowej (2,3% vs 6,4%), odwodnienie (2,3% vs 1,2%), płyn w jamie opłucnej (1,7% vs 2,9%), hiperkalcemia (1,4% vs 1,2%), migrena (1,4% vs 1,2%), hiponatremia (1,2% vs 1,2%), próchnica zębów (0,9% vs 1,2%), gorączka neutropeniczna (0,9% vs 1,2%), hiperglikemia (0,9% vs 1,7%), zapalenie płuc (0,9% vs 1,7%), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (0,6% vs 1,7%), infekcja wirusowa (0,6% vs 0,6%), hiperkaliemia (0,3% vs 2,9%), nieprawidłowy wynik testów czynności wątroby (0,3% vs 0,6%)
 - **odnotowane tylko w grupie PAL+FUL:** zapalenie tkanki łącznej (0,9%), zatorowość płucna (0,9%), migotanie przedsionków (0,6%), zakrzepica żył głębokich (0,6%), zator urządzenia medycznego (0,6%), róża (0,6%), progresja choroby (0,6%), niewydolność wątroby (0,6%), próba samobójcza (0,6%), dysplazja odbytu i narządów płciowych (0,3%), bakteriemia (0,3%), wzrost masy piersi (0,3%), zespół ogona końskiego (0,3%), kamica żółciowa (0,3%), przewlekła obturacyjna choroba płuc (0,3%), zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (0,3%), polekowe uszkodzenie wątroby (0,3%), wydłużenie odstępu QT (0,3%), rak endometrium (0,3%), pogorszenie ogólnej sprawności fizycznej (0,3%), granulocytopenia (0,3%), zaburzenia czynności wątroby (0,3%), obturacyjna przepuklina rozworu przełykowego (0,3%), niedrożność jelit (0,3%), infekcje dolnych dróg oddechowych (0,3%), neutrofilia (0,3%), ból opłucnowy (0,3%), zaburzenia psychiczne (0,3%), uspokojenie polekowe (0,3%), syringomielia (0,3%), zwiększone stężenie troponiny (0,3%), owrzodzenie nowotworowe (0,3%), infekcja rany (0,3%)
- **niehematologiczne AEs 3. lub 4. stopnia:** zakażenia (2,0% vs 2,9%), zmęczenie (2,3% vs 1,2%), wymioty (0,3% vs 0,6%), utrata apetytu (0,9% vs 0,6%), ból pleców (1,2% vs 1,7%), duszność (0,3% vs 1,2%), ból brzucha (0,6% vs 0,6%), ból mięśniowo-szkieletowy (0,3% vs 0,6%), zwiększona aktywność AST (2,6% vs 1,7%), depresja (0,6% vs 0,6%), nadciśnienie tętnicze (2,0% vs 0,6%), ból kości (0,6% vs 1,2%), ból (0,3% vs 1,2%), odwodnienie (0,3% vs 0,6%), płyn w jamie opłucnej (0,3% vs 0,6%), migrena (0,3% vs 0,6%), hiponatremia (0,6% vs 0,6%), gorączka neutropeniczna (0,9% vs 1,2%)
 - **odnotowane tylko w grupie PAL+FUL:** ból głowy (0,6%), wysypka (0,6%), ból stawów (0,3%), zapalenie jamy ustnej (0,6%), zawroty głowy (0,3%), gorączka (0,3%), bezsenność (0,3%), zakażenia górnych dróg oddechowych (0,6%), ból w miejscu wstrzyknięcia (0,3%), zwiększona aktywność ALT (1,7%), rozdzienie brzucha (0,3%), refluks żołądkowo-przełykowy (0,6%), ból w nadbrzuszu (0,3%), złe samopoczucie (0,9%), ból szyi (0,3%), ból w klatce piersiowej (0,3%), hiperkalcemia (0,3%), zapalenie tkanki łącznej (0,3%), próchnica zębów (0,3%), hiperglikemia (0,3%), zatorowość płucna (0,9%), zapalenie płuc (0,3%), migotanie przedsionków (0,3%), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (0,6%), zakrzepica żył głębokich (0,3%), zator urządzenia medycznego (0,3%), róża (0,3%), niewydolność wątroby (0,3%), próba samobójcza (0,6%), infekcja wirusowa (0,3%), dysplazja odbytu i narządów płciowych (0,3%), bakteriemia (0,3%), wzrost masy piersi (0,3%), zespół ogona końskiego (0,3%), kamica żółciowa (0,3%), przewlekła obturacyjna choroba płuc (0,3%), polekowe uszkodzenie wątroby (0,3%), wydłużenie odstępu QT (0,3%), rak endometrium (0,3%), granulocytopenia (0,3%), zaburzenia czynności wątroby (0,3%), obturacyjna przepuklina rozworu przełykowego (0,3%), hiperkaliemia (0,3%), niedrożność jelit (0,3%), nieprawidłowy wynik testów czynności wątroby (0,3%), infekcje dolnych dróg oddechowych (0,3%), neutrofilia (0,3%), ból opłucnowy (0,3%), zaburzenia psychiczne (0,3%), uspokojenie polekowe (0,3%), syringomielia (0,3%), zwiększone stężenie troponiny (0,3%), owrzodzenie nowotworowe (0,3%), infekcja rany (0,3%)
 - **odnotowane tylko w grupie PBO+FUL:** nudności (0,6%), biegunka (0,6%), uderzenia gorąca (0,6%), bóle kończyn (1,7%)

PALOMA-3 (NCT01942135; publikacje *Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022*)

Uwagi

- ramy czasowe badania: 07.10.2013 – 26.08.2014 (*Turner 2015*)
- data odcięcia danych: 05.12.2014 dla analizy wstępnej (*Turner 2015*), 16.03.2015 dla analizy końcowej (*Cristofanilli 2016*), 23.10.2015 z nowszego punktu odcięcia w *ChPL Ibrance 2025*
- z uwagi na charakter badania, które miało na celu głównie ocenę punktów typu czas do zdarzenia, nie określono z góry okresu obserwacji – pacjentki pozostawały w obserwacji do momentu uzyskania odpowiedniej liczby zdarzeń, pozwalającej przeprowadzić analizę PFS lub OS (obserwacja w kierunku przeżycia całkowitego trwa nadal, gdyż aktualnie nie uzyskano wystarczającej liczby zdarzeń)
- badanie prowadzono w 17 krajach: Australia, Belgia, Kanada, Niemcy, Włochy, Holandia, Portugalia, Rumunia, Irlandia, Japonia, Korea Południowa, Rosja, Turcja, Tajwan, Ukraina, Wielka Brytania, USA
- randomizacja: do grup w stosunku 2:1; czynniki stratyfikacji: ze względu na brak lub obecność przerzutów trzewnych, status menopauzalny (pomenopauzalne vs przed lub okołomenopauzalne), oraz ze względu na wrażliwość względem wcześniejszej terapii hormonalnej, którą definiowano przez wystąpienie nawrotu choroby najwcześniej po 2 latach od terapii adjuwantowej, lub gdy chora uzyskiwała korzyść kliniczną w trakcie wcześniejszej terapii hormonalnej choroby zaawansowanej
- zaślepienie: podwójne, placebo dopasowane do palbocyklibu; podwójne zaślepienie zostało utrzymane celem umożliwienia oceny OS w dalszym okresie obserwacji
- populacja ITT – wszyscy chorzy poddani randomizacji
- populacja *safety* – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- populacja PRO – chore z wyjściowo ocenioną jakością życia oraz ≥ 1 wynikiem późniejszej oceny
- dostępny jest protokół badania *PALOMA-3*

13.11.3 Badanie MONALEESA-3

Tabela 180. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *MONALEESA-3*.

MONALEESA-3 (NCT02422615; publikacje *Slamon 2018, Slamon 2020, Neven 2023*; doniesienia konferencyjne *Jerusalem 2018, De Laurentiis 2022*)

Metodyka

Rodzaj badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie RCT fazy 3, z podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo, w układzie grup równoległych		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	174 ośrodki w 30 krajach	Sponsor	Novartis Pharmaceuticals
Okres obserwacji	• mediana FU 20,4 mies. (DCO: 03.11.2017, <i>Slamon 2018</i>) • mediana FU 39,4 mies. (min. 35,8 mies.) (DCO: 03.06.2019, <i>Slamon 2020</i>) • mediana FU 70,8 mies. (min. 67,3 mies.) (DCO: 12.01.2022, <i>Neven 2023</i>)		
Oszacowanie wielkości próby	Główną analizę PFS zaplanowano po wystąpieniu około 364 miejscowych zdarzeń PFS w celu wykrycia HR wynoszącego 0,67, z mocą statystyczną 95% i jednostronnym poziomem istotności wynoszącym 2,5%.		
Analiza statystyczna	Zaplanowano dwie analizy <i>interim</i> dla OS (pierwsza wykonywana w momencie analizy PFS) i analizę końcową. Analiza skuteczności w populacji pacjentów poddanych randomizacji (ITT). Analiza bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli wykonaną ≥ 1 ocenę bezpieczeństwa po rozpoczęciu badania.		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena lokalna		

MONALEESA-3 (NCT02422615; publikacje *Slamon 2018, Slamon 2020, Neven 2023*; doniesienia konferencyjne *Jerusalem 2018, De Laurentiis 2022*)

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena centralna (BIRC)
- Przeżycie całkowite (OS)
- Odpowiedź na leczenie (ORR)
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory		
RYBO+FULV	PBO+FULV	
Rybocyklikb w dawce 600 mg dziennie, doustnie; w schemacie 3 tygodnie podawania, 1 tydzień przerwy.		
Placebo dopasowane do rybocyklikbu.		
FULV – fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo, w 1 dniu każdego 28-dniowego cyklu, z dodatkową dawką w 15 dniu 1 cyklu.		
- Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub zakończenia z jakiegokolwiek przyczyny. - W przypadku wystąpienia AEs dozwolona modyfikacja dawkowania rybocyklikbu, w tym czasowe wstrzymanie podawania leku i do 2 redukcji dawki. - Modyfikacja dawkowania fulwestrantu była zabroniona.		
Procedury badania:		
Ocena guza wykonywana lokalnie wg RECIST w momencie skryningu, potem co 8 tygodni przez 18 miesięcy, i co 12 tygodni później, aż do wystąpienia progresji choroby, zgonu, wycofania zgody, utraty z obserwacji (<i>loss to follow-up</i>); w przypadku pacjentów, którzy przerwali leczenie z jakiegokolwiek innego powodu, oceny kontynuowano zgodnie z protokołem. Dane obrazowe od około 40% losowo wybranych pacjentów zostały przejrane centralnie przez niezależną komisję ds. przeglądu w trybie zaślepionym (BIRC).		
	RYBO+FULV	PBO+FULV
Czas ekspozycji na lek, mediana (zakres) [mies.], <i>Slamon 2018</i> – DCO: 03.11.2017; mediana FU 20,4 mies.	15,8 (0,9-27,4)	12,0 (0,9-25,9)
RDI, mediana [%]	92,1%	100%
Kolejna terapia przeciwnowotworowa u pacjentów otrzymujących RYBO+FULV w 1 linii, <i>Neven 2023</i> – DCO: 12.01.2022, mediana FU 70,8 mies.	N=237	N=128
Zakończenie leczenia w badaniu	198 (83,5%)	117 (91,4%)
Otrzymanie pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej	162 (81,8%)	105 (89,7%)
Tylko chemioterapia	25 (12,6%)	19 (16,2%)
Chemioterapia + terapia hormonalna lub inna	16 (8,1%)	15 (12,8%)
Tylko terapia hormonalna	71 (35,9%)	30 (25,6%)
Terapia hormonalna + terapia celowana lub inna	45 (22,7%)	40 (34,2%)
Tylko terapia celowana lub inna	5 (2,5%)	1 (0,9%)
Otrzymanie CDK4/6i w dowolnej kolejnej linii terapii	33 (16,7%)	41 (35,0%)
Palbocyklikb	17 (8,6%)	32 (27,4%)
Rybocyklikb	13 (6,6%)	7 (6,0%)
Abemacyklikb	6 (3,0%)	3 (2,6%)
Populacja		

MONALEESA-3 (NCT02422615; publikacje *Slamon 2018, Slamon 2020, Neven 2023*; doniesienia konferencyjne *Jerusalem 2018, De Laurentiis 2022*)

Kryteria włączenia	▪ Kobiety po menopauzie i mężczyźni ▪ Histologicznie i/lub cytologicznie potwierdzony HR+/HER2- zaawansowany rak piersi (ABC). ▪ Zaawansowany rak piersi, choroba przerzutowa lub miejscowo zaawansowana, nie kwalifikujący się do terapii z zamiarem wyleczenia. Dodatkowe kryteria kwalifikowalności były następujące: ▪ (1) nowo zdiagnozowany (<i>de novo</i>) zaawansowany rak piersi, ▪ (2) nawrót >12 miesięcy od zakończenia neo-/adjuwantowej terapii hormonalnej bez leczenia zaawansowanej lub przerzutowej choroby (kryteria 1 i 2 określane dalej jako „nieleczeni” w zaawansowanym stadium choroby), ▪ (3) nawrót w ciągu 12 miesięcy od zakończenia neo-/adjuwantowej terapii hormonalnej bez leczenia zaawansowanej lub przerzutowej choroby (wczesny nawrót), ▪ (4) nawrót >12 miesięcy od zakończenia neo-/adjuwantowej terapii z późniejszą progresją choroby po jednej linii terapii hormonalnej w zaawansowanej lub przerzutowej chorobie oraz ▪ (5) zaawansowany lub przerzutowy rak piersi w chwili rozpoznania, który uległ progresji po jednej linii terapii hormonalnej w zaawansowanej chorobie bez wcześniejszego neo-/adjuwantowego leczenia choroby wczesnej (kryteria 3 do 5 określane dalej jako „otrzymanie ≤1 linii terapii hormonalnej w zaawansowanej chorobie). ▪ Kryteria 1 i 2 obejmują pacjentów otrzymujących leczenie w ramach pierwszej linii; kryteria 3–5 obejmują pacjentów otrzymujących leczenie w ramach drugiej linii lub z wczesnym nawrotem choroby. ▪ ≥1zmiana mierzalna wg RECIST lub ≥1 przeważająco lityczna zmiana kostna, z odpowiednią czynnością narządów i szpiku kostnego. ▪ Status ECOG 0 lub 1. ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu.				
	▪ Wcześniejsze leczenie CTH w chorobie zaawansowanej, fulwestrantem, lub inhibitorem CDK4/6. ▪ Zapalny rak piersi, objawowa choroba trzewna lub jakiekolwiek obciążenie chorobą, które według oceny badacza czyniło pacjenta niekwalifikującym się do terapii hormonalnej. ▪ Klinicznie istotna arytmia serca i/lub niekontrolowana choroba serca, w tym odstęp QT skorygowany o częstość akcji serca według wzoru Fridericia (QTcF) >450 ms.				
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Status ECOG, n (%)	Status receptorów hormonalnych, n (%)	DFS, n (%)	Wcześniejsza ET, n (%)
RYBO+FULV, N=484	63,0 (31-89)	0: 310 (64,0%) 1: 173 (35,7%)	ER+: 481 (99,4%) PR+: 353 (72,9%)	<i>de novo</i> : 97 (20,0%)	Nieleczeni: 238 (49,2%) ≤1 linii: 236 (48,8%)
				nie <i>de novo</i> : 387 (80,0%) ≤12 mies.: 22 (4,5%) >12 mies.: 365 (75,4%)	
PBO+FULV, N=242	63,0 (34-86)	0: 158 (65,3%) 1: 83 (34,3%)	ER+: 241 (99,6%) PR+: 167 (69,0%)	<i>de novo</i> : 42 (17,4%)	Nieleczeni: 129 (53,3%) ≤1 linii: 109 (45,0%)
				nie <i>de novo</i> : 199 (82,2%) ≤12 mies.: 9 (3,7%) >12 mies.: 190 (78,5%)	
Wyjściowe różnice między grupami		Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane.			
Przeptyw chorych		RYBO+FULV		PBO+FULV	
Skryning				971	
– wykluczenie				245	
Randomizacja				726	

MONALEESA-3 (NCT02422615; publikacje *Slamon 2018*, *Slamon 2020*, *Neven 2023*; doniesienia konferencyjne *Jerusalem 2018*, *De Laurentiis 2022*)

	484 (100%)	242 (100%)
Otrzymanie leczenia	483 (99,8%)	241 (99,6%)
– brak otrzymania leczenia	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Zakończenie leczenia (DCO: 03.11.2017)	279 (57,6%)	165 (68,2%)
– PD	193 (39,9%)	142 (58,7%)
– AEs	41 (8,5%)	10 (4,1%)
– Decyzja badacza	22 (4,5%)	7 (2,9%)
– Decyzja pacjenta	21 (4,3%)	5 (2,1%)
– Zgon	2 (0,4%)	0
– Złamanie protokołu	1 (0,2%)	1 (0,4%)
– Problemy techniczne	0	1 (0,4%)
Kontynuacja leczenia (DCO: 03.11.2017)	204 (42,1%)	76 (31,4%)
Zakończenie leczenia (DCO: 12.01.2022)	198 (83,5%)	117 (91,4%)
– PD	133 (56,1%)	101 (78,9%)
– AEs	23 (9,7%)	5 (3,9%)
– Decyzja badacza	22 (9,3%)	4 (3,1%)
– Decyzja pacjenta	19 (8,0%)	6 (4,7%)
– Zgon	1 (0,4%)	0
– Złamanie protokołu	0	1 (0,8%)
Kontynuacja leczenia (DCO: 12.01.2022)	39 (16,5%)	11 (8,6%)
Włącznie do obserwacji przeżycia	167 (84,3%)	110 (94,0%)
[% obliczano na liczbę pacjentów, u których leczenie dobiegło końca]		
Populacja ITT	484 (100%)	242 (100%)
Populacja bezpieczeństwa	483 (99,8%)	241 (99,6%)

Wyniki
Analiza skuteczności, RYBO+FULV vs PBO+FULV

<i>Slamon 2018</i> – DCO: 03.11.2017; mediana FU 20,4 mies.		RYBO+FULV	PBO+FULV	HR (95% CI)
PFS, ocena lokalna	mediana (95% CI) [mies.]	20,5 (18,5; 23,5)	12,8 (10,9; 16,3)	0,593 (0,480; 0,732), p<0,01
	Liczba zdarzeń PFS	210	151	
PFS, ocena BIRC [N=290]				0,492 (0,345; 0,703)
PFS, analiza w podgrupie pacjentów nieleczonych w ABC				0,577 (0,415; 0,802)
PFS, analiza w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali ≤1 linię ET w ABC				0,565 (0,428; 0,744)
OS	W pierwszej predefiniowanej analizie OS dane były niedojrzałe (34% wymaganych zdarzeń). Raportowano 70 zgonów (14,5%) w ramieniu			

MONALEESA-3 (NCT02422615; publikacje *Slamon 2018*, *Slamon 2020*, *Neven 2023*; doniesienia konferencyjne *Jerusalem 2018*, *De Laurentiis 2022*)

RYBO+FULV w porównaniu do 50 (20,7%) w ramieniu PBO+FUV. Wyniki nie przekroczyły wstępnie określonej granicy O'Brien-Fleminga.

ORR, populacja ITT, n (%) [95% CI]		157/484 (32,4% [28,3; 36,6])	52/242 (21,5% [16,3; 26,7])	p<0,001
CBR, n (%) [95% CI]		340 (70,2% [66,2; 74,3])	152 (62,8% [56,7; 68,9])	
CR		8 (1,7%)	0 (0,0%)	
PR		149 (30,8%)	52 (21,5%)	
SD		161 (33,3%)	83 (34,3%)	
nie-CR/nie-PD		88 (18,2%)	54 (22,3%)	
PD		48 (9,9%)	40 (16,5%)	
nieznany		30 (6,2%)	13 (5,4%)	
ORR, populacja z mierzalną chorobą, n (%) [95% CI]		155/379 (40,9% [35,9; 45,8])	52/181 (28,7% [22,1; 35,3])	p=0,003
CBR, n (%) [95% CI]		263 (69,4% [64,8; 74,0])	108 (59,7% [52,5; 66,8])	
CR		6 (1,6%)	0 (0,0%)	
PR		149 (39,3%)	52 (28,7%)	
SD		161 (42,5%)	83 (45,9%)	
nie-CR/nie-PD		40 (10,6%)	35 (19,3%)	
PD		23 (6,1%)	11 (6,1%)	
nieznany		6 (1,6%)	0 (0,0%)	
<i>Slamon 2020</i> – DCO: 03.06.2019; mediana FU 39,4 mies.		RYBO+FULV	PBO+FULV	HR (95% CI)
OS, populacja ITT	mediana (95% CI) [mies.]	NO (42,5; NO)	40,0 (37,0; NO)	0,72 (0,57; 0,92), p=0,00455
	Liczba zdarzeń OS	167/484	108/242	
• 36-mies. OS		67,0% (62,4; 71,2)	58,2% (51,5; 64,3)	
• 42-mies. OS		57,8% (52,0; 63,2)	45,9% (36,9; 54,5)	
OS, podgr. pacjentów nieleczonych w ABC	mediana (95% CI) [mies.]	NO	45,1	0,70 (0,48; 1,02)
	Liczba zdarzeń OS	63/237	47/128	
• 42-mies. OS		66,9% (58,7; 73,9)	56,3% (44,2; 66,8)	
OS, podgr. pacjentów, którzy otrzymali ≤1 linię ET w ABC lub pacjentów z wczesnym nawrotem	mediana (95% CI) [mies.]	40,2	32,5	0,73 (0,53; 1,00)
	Liczba zdarzeń OS	102/237	60/109	
PFS, populacja ITT	mediana (95% CI) [mies.]	20,6	12,8	0,59 (0,49; 0,71)
	Liczba zdarzeń OS	283/484	193/242	
PFS, podgr. pacjentów nieleczonych w ABC	mediana (95% CI) [mies.]	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)	0,55 (0,42; 0,72)
	Liczba zdarzeń OS	112/237	95/128	

MONALEESA-3 (NCT02422615; publikacje *Slamon 2018, Slamon 2020, Neven 2023*; doniesienia konferencyjne *Jerusalem 2018, De Laurentiis 2022*)

PFS, podgr. pacjentów, którzy otrzymali ≤1 linię ET w ABC lub pacjentów z wczesnym nawrotem	mediana (95% CI) [mies.]	14,6	9,1	0,57 (0,44; 0,74)
	Liczba zdarzeń OS	167/237	95/109	
OS, podgr. nieleczone ET¹	N	139	74	0,64 (0,38; 1,05)
OS, podgr. wrażliwa na ET²	N	289	140	0,74 (0,55; 1,01)
OS, podgr. oporna na ET³	N	53	25	0,70 (0,37; 1,33)

1 – pacjenci, którzy nie otrzymali ET na żadnym etapie leczenia BC;

2 – pacjenci z PD w trakcie pierwszych 6 miesięcy ET 1 linii w ABC w trakcie terapii hormonalnej lub pacjenci z nawrotem w trakcie pierwszych 2 lat terapii neo-/adjuwantowej;

3 – wszyscy pozostali pacjenci.

Czas do otrzymania pierwszej CTH, pop. ITT	mediana (95% CI) [mies.]	NO	29,5	0,70 (0,55; 0,88)
	Liczba zdarzeń	182/484	115/242	
Czas do zakończenia leczenia, pop. ITT	mediana (95% CI) [mies.]	15,8	11,5	bd.
	Liczba zdarzeń	361/484	209/242	
PFS2, pop. ITT	mediana (95% CI) [mies.]	39,8	29,4	bd.
	Liczba zdarzeń	217/484 (44,8%)	141/242 (58,3%)	

Neven 2023 – DCO: 12.01.2022, mediana FU 70,8 mies.

		RYBO+FULV	PBO+FULV	HR (95% CI)
OS, populacja ITT	mediana (95% CI) [mies.]	52,2	41,5	0,754 (0,620; 0,916)
	Liczba zdarzeń OS	271/484	164/242	
OS, podgr. pacjentów nieleczonych w ABC	mediana (95% CI) [mies.]	67,6	51,8	0,673 (0,504; 0,899)
	Liczba zdarzeń OS	109/237	80/128	
OS, podgr. pacjentów, którzy otrzymali ≤1 linię ET w ABC	mediana (95% CI) [mies.]	39,7	33,7	0,801 (0,614; 1,046)
	Liczba zdarzeń OS	157/237	83/110	
Czas wolny od CTH u pacjentów otrzymujących RYBO+FULV w 1 linii	mediana (95% CI) [mies.]	49,2	29,0	0,624 (0,481; 0,810)
	Liczba zdarzeń OS	135/237	98/128	
PFS2 u pacjentów otrzymujących RYBO+FULV w 1 linii	mediana (95% CI) [mies.]	50,7	34,6	0,641 (0,491; 0,837)
	Liczba zdarzeń OS	130/237	93/128	

Analiza bezpieczeństwa, RYBO+FULV vs PBO+FULV

Slamon 2018 – DCO: 03.11.2017; mediana FU 20,4 mies.	RYBO+FULV, N=483			PBO+FULV, N=241		
	ogółem	3 stopnia	4 stopnia	ogółem	3 stopnia	4 stopnia
Neutropenia	336 (69,6%)	225 (46,6%)	33 (6,8%)	5 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nudności	219 (45,3%)	7 (1,4%)	0 (0,0%)	68 (28,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)

MONALEESA-3 (NCT02422615; publikacje *Slamon 2018*, *Slamon 2020*, *Neven 2023*; doniesienia konferencyjne *Jerusalem 2018*, *De Laurentiis 2022*)

Zmęczenie	152 (31,5%)	8 (1,7%)	0 (0,0%)	80 (33,2%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Leukopenia	140 (29,0%)	3 (0,6%)	0 (0,0%)	49 (20,3%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Wymioty	137 (28,4%)	65 (13,5%)	3 (0,6%)	4 (1,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zaparcia	129 (26,7%)	7 (1,4%)	0 (0,0%)	31 (12,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ból stawów	120 (24,8%)	4 (0,8%)	0 (0,0%)	28 (11,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Kaszel	116 (24,0%)	3 (0,6%)	0 (0,0%)	64 (26,6%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Ból głowy	105 (21,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	37 (15,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Świąd	104 (21,5%)	4 (0,8%)	0 (0,0%)	49 (20,3%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Łysienie	96 (19,9%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	16 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Wysypka	90 (18,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (4,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ból pleców	89 (18,4%)	2 (0,4%)	0 (0,0%)	14 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Niedokrwistość	85 (17,6%)	8 (1,7%)	0 (0,0%)	42 (17,4%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Zmniejszenie apetytu	83 (17,2%)	15 (3,1%)	0 (0,0%)	13 (5,4%)	5 (2,1%)	0 (0,0%)
Ból kończyn	78 (16,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	31 (12,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Uderzenia gorąca	66 (13,7%)	3 (0,6%)	0 (0,0%)	39 (16,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)

Neven 2023 – DCO:
12.01.2022, mediana FU
70,8 mies.

RYBO+FULV, N=237

PBO+FULV, N=128

	AESI ogółem	3 stopnia	4 stopnia	AESI ogółem	3 stopnia	4 stopnia
Hematologiczne AESI						
Neutropenia	175 (73,8%)	123 (51,9%)	20 (8,4%)	6 (4,7%)	2 (1,6%)	0
Leukopenia	77 (32,5%)	35 (14,8%)	2 (0,8%)	2 (1,6%)	0	0
Niedokrwistość	40 (16,9%)	6 (2,5%)	0	12 (9,4%)	2 (1,6%)	0
Trombocytopenia	16 (6,8%)	0	0	3 (2,3%)	0	0
Pozostałe	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0	0	0	0
Niehematologiczne AESI						
Zakażenia	146 (61,6%)	21 (8,9%)	0	65 (50,8%)	6 (4,7%)	0
Toksyczność wątroby i dróg żółciowych	63 (26,6%)	26 (11,0%)	6 (2,5%)	22 (17,2%)	5 (3,9%)	0
Toksyczność nerek	30 (12,7%)	2 (0,8%)	0	10 (7,8%)	0	0
Wydłużenie odstępu QT	25 (10,5%)	12 (5,1%)	0	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0
ILD/ zapalenie płuc	8 (3,4%)	2 (0,8%)	0	1 (0,8%)	0	0
Toksyczność ukł. rozrodczego	1 (0,4%)	0	0	1 (0,8%)	0	0

Uwagi

- Ramy czasowe randomizacji: czerwiec 2015 – czerwiec 2016.
- Randomizacja do grup RYBO+FULV vs PBO+FULV w stosunku 2:1; z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: obecność lub brak przerzutów do płuc lub wątroby (tak lub nie) oraz wcześniejsza terapia hormonalna (brak leczenia w zaawansowanym stadium choroby lub otrzymanie do ≤1 terapii hormonalnej w zaawansowanym stadium choroby)

MONALEESA-3 (NCT02422615; publikacje *Slamon 2018*, *Slamon 2020*, *Neven 2023*; doniesienia konferencyjne *Jerusalem 2018*, *De Laurentiis 2022*)

- Zaślepienie – podwójne
- Wyróżnione podgrupy populacji:
 1. Wcześniej nieleczeni:
 - Nowo zdiagnozowany (*de novo*) zaawansowany rak piersi
 - Nawrót >12 miesięcy od ukończenia neo-/adjuwantowej ET, bez leczenia w chorobie zaawansowanej lub przerzutowej
 2. Wczesny nawrót lub 2 linia leczenia
 - Nawrót w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od ukończenia neo-/adjuwantowej ET, bez leczenia w chorobie zaawansowanej lub przerzutowej (wczesny nawrót)
 - Zaawansowany lub przerzutowy rak piersi w chwili rozpoznania, który uległ progresji 1 linii ET w zaawansowanej chorobie bez wcześniejszego neo-/adjuwantowego leczenia choroby wczesnej
 - Nawrót >12 miesięcy od zakończenia neo-/adjuwantowej terapii z późniejszą progresją choroby po jednej linii terapii hormonalnej w zaawansowanej lub przerzutowej chorobie
- Źródła danych:
 - publikacja *Slamon 2018* – DCO: 03.11.2017; mediana FU 20,4 mies.; główna publikacja
 - publikacja *Slamon 2020* – DCO: 03.06.2019; mediana FU 39,4 mies. (min. 35,8 mies.); analiza *interim* OS
 - publikacja *Neven 2023* – DCO: 12.01.2022, mediana FU 70,8 mies. (min. 67,3 mies.); uaktualniona analiza OS
 - doniesienie konferencyjne *Jerusalem 2018* – DCO: 03.11.2017; mediana FU 20,4 mies.; analiza w podgrupach względem historii leczenia
 - doniesienie konferencyjne *De Laurentiis 2022* – DCO: 30.10.2020; mediana FU 56,3 mies.; analiza w podgrupach względem historii leczenia

13.11.4 Badanie MONARCH 2

Tabela 181. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *MONARCH 2*.

Metodyka			
Rodzaj badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie RCT fazy 3, z podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo, w układzie grup równoległych		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	142 ośrodki w 19 krajach.	Sponsor	Eli Lilly and Company
Okres obserwacji	• mediana FU 19,5 mies. (DCO: 14.02.2017; <i>Sledge 2017</i>) • mediana FU 47,7 mies. (DCO: 20.06.2019; <i>Sledge 2020</i>, <i>Neven 2021</i>) • mediana FU: ok. 80 mies. (DCO: 18.03.2022; <i>Llombart-Cussac 2023</i>)		
Oszacowanie wielkości próby	Badanie zaprojektowano w celu porównania PFS dla ABEMA+FULV z PFS dla PBO+FULV. Początkową wielkość populacji oszacowano na 450 pacjentów w populacji ITT. Jednak po zmianie dawki początkowej abemacyklibu z 200 mg na 150 mg, wielkość próby zwiększono do 630 pacjentów, aby zapewnić włączenie ≥450 pacjentów do dawki 150 mg.		
Analiza statystyczna	Analiza skuteczności w populacji ITT, która uwzględniała wszystkich chorych bez względu na początkową dawkę abemacyklibu. Analiza wrażliwości: (1) w populacji pacjentów po zmianie dawki początkowej, (2) oceniająca progresję na podstawie BIRC.		

MONARCH 2 (NCT02107703; publikacje *Sledge 2017*, *Kaufman 2020*, *Sledge 2020*, *Neven 2021*, doniesienia konferencyjne *Lombart-Cussac 2023*, dokument *EPAR 2018*)

Końcowa analiza PFS została zaplanowana po wystąpieniu 378 zdarzeń PFS, co zapewniało około 90% moc statystyczną, przy założeniu HR = 0,703, jednostronnym poziomie istotności alfa wynoszącym 0,025, i 2,75-miesięcznej poprawie w stosunku do prawdziwej mediany PFS dla ramienia kontrolnego wynoszącej 6,5 miesiąca.

Zaplanowano jedną analizę *interim* w momencie wystąpienia 70% wymaganych zdarzeń PFS.

Wprowadzono hierarchiczną analizę danych dla drugorzędowych punktów końcowych, celem kontroli przyjętego poziomu błędu pierwszego rodzaju.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena lokalna

Drugorzędowe punkty końcowe:

**Punkty
końcowe**

- Przeżycie całkowite (OS)
- Odpowiedź na leczenie (ORR)
- Czas trwania odpowiedzi (DOR)
- Korzyść kliniczna (CBR)
- Jakość życia
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

ABEMA+FULV

PBO+FULV

Abemacyklib 2 razy dziennie w każdym 28-dniowym cyklu. Na początku badania pacjenci w grupie abemacyklibu otrzymywali 200 mg 2 razy dziennie. Po przeglądzie danych dotyczących bezpieczeństwa i wskaźników redukcji dawki protokół zmieniono, i zmniejszono dawkę początkową do 150 mg dla nowych pacjentów, a wszyscy pacjenci, którzy otrzymywali 200 mg, przeszli obojętną redukcję dawki do 150 mg.

Placebo dopasowane do abemacyklibu.

FULV – fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo, w 1 dniu każdego 28-dniowego cyklu, z dodatkową dawką w 15 dniu 1 cyklu.

- Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia PD, zgonu lub wycofania pacjenta.
- Przerwanie dawkowania i zmniejszenie dawki abemacyklibu lub placebo było dozwolone zgodnie z wcześniej określonymi procedurami dostosowania dawki u pacjentów, u których wystąpiła toksyczność związana z leczeniem.
- Zmniejszenie dawki fulwestrantu było dozwolone zgodnie z etykietą amerykańską, zgodnie z ustaleniami badacza.
- Zmiana interwencji pomiędzy grupami (*crossover*) była zabroniona.
- W przypadku zakończenia abemacyklibu lub placebo, dozwolone było kontynuowanie przyjmowania fulwestrantu; w przypadku zakończenia fulwestrantu, dozwolone było kontynuowanie przyjmowania abemacyklibu lub placebo.

Zużycie G-CSF* (DCO: 14.02.2017; <i>Sledge 2017</i>)	ABEMA+FULV, N=441	PBO+FULV, N=223
Pacjenci z ≥ 1 G-CSF/GM-CSF	31 (7,0%)	2 (0,9%)
Filgrastim	27 (6,1%)	1 (0,4%)
Pegfilgrastim	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Inne	4 (0,9%)	0
* Lekarzom zalecono podawanie G-CSF zgodnie z wytycznymi ASCO.		
Zużycie leku, liczba cykli, mediana (DCO: 20.06.2019; <i>Sledge 2020</i>)	18,9	13,7
Leczenie ≥ 2 lata (26 cykli)	126 (28,6%)	33 (14,8%)
Otrzymanie kolejnej terapii po zakończeniu leczenia w badaniu	281 (76,2%)	180 (83,7%)
Terapia celowana	28,5%	43,9%

MONARCH 2 (NCT02107703; publikacje *Sledge 2017, Kaufman 2020, Sledge 2020, Neven 2021*, doniesienia konferencyjne *Llombart-Cussac 2023*, dokument *EPAR 2018*)

bewacyzumab	6,1%	6,7%
inhibitor CDK4/5	5,8%	17,0%
ewerolimus	19,1%	26,9%
Terapia hormonalna	41,7%	57,0%
tamoksyfen	6,1%	12,6%
fulwestrant	9,2%	9,9%
NSAI	15,5%	26,0%
eksemestan	23,3%	38,1%
Chemioterapia	44,8%	61,0%
cyklofosfamid	7,0%	7,2%
winorelbina	8,7%	12,6%
erybulina	14,1%	10,8%
antracyklina	10,1%	16,1%
kapecytabina	23,8%	29,1%
taksan	31,4%	34,1%

- **Neven 2021** – DCO: 20.06.2019; analiza w podgrupie chorych w 1 linii leczenia

	ABEMA+FULV, N=265	PBO+FULV, N=133
Kontynuacja leczenia	53 (20,0%)	6 (4,5%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	25 (9,4%)	6 (4,5%)
	N=264	N=133
Liczba cykli na osobę, mediana (zakres)	12 (1,00-59,00)	11 (1,00-53,00)
Redukcja dawki z powodu AEs	123 (46,6%)	2 (1,5%)
Pominięcie dawki z powodu AEs	144 (54,5%)	18 (13,5%)
Leczenie ≥2 lata (26 cykli)	74 (28,0%)	22 (16,5%)

Populacja

Kryteria włączenia	▪ Pacjentki z diagnozą HR+/HER2- ABC, z progresją choroby w trakcie wcześniejszego leczenia ET. ▪ Kobiety w wieku ≥18 lat, o dowolnym statusie menopauzalnym (przed lub okołomenopauzalnie otrzymywały agonistę hormonu uwalniającego gonadotropinę). ▪ Status ECOG 0 lub 1. ▪ Obecność choroby mierzalnej wg RECIST lub niemierzalna choroba obejmująca wyłącznie kości (czyli choroba blastyczna, lityczna lub mieszana). ▪ Progresja choroby w trakcie neo-/adjuwantowej ET, ≤12 mies. po adjuwantowej ET lub w trakcie leczenia ET w ABC. ▪ Pacjenci nie mogą otrzymać więcej niż 1 ET lub jakiegokolwiek wcześniejszej chemioterapii z powodu ABC. ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia	▪ Wcześniejsze leczenie fulwestrantem, ewerolimusem, inhibitorami CDK4/6. ▪ Obecność kryzysu trzewnego (<i>visceral crisis</i>). ▪ Dowody na aktualną obecność lub w wywiadzie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego.

MONARCH 2 (NCT02107703; publikacje *Sledge 2017*, *Kaufman 2020*, *Sledge 2020*, *Neven 2021*, doniesienia konferencyjne *Lombart-Cussac 2023*, dokument *EPAR 2018*)

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Oporność na ET	Ostatnia terapia ET	Wcześniejsze stosowanie AI	Status ECOG
ABEMA+FULV, N=446	59 (32-91)	pierwotna: 111 (24,9%) wtórna: 326 (73,1%)	neo-/adj: 263 (59,0%) w chor. przerzutowej: 171 (38,3%)	Tak: 316 (70,9%) Nie: 130 (29,1%)	0: 264 (59,2%) 1: 176 (39,5%)
PBO+FULV, N=223	62 (32-87)	pierwotna: 58 (26,0%) wtórna: 163 (73,1%)	neo-/adj: 133 (59,6%) w chor. przerzutowej: 85 (38,1%)	Tak: 149 (66,8%) Nie: 74 (33,2%)	0: 136 (61,0%) 1: 87 (39,0%)
Wyjściowe różnice między grupami					
Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane.					
Przepływ chorych		ABEMA+FULV		PBO+FULV	
Skryning				855	
– Wykluczenie				142	
– Nie spełnienie kryteriów włączenia				107	
– Odmowa uczestnictwa				27	
– Inne przyczyny				8	
Randomizacja				713	
– Wykluczenie: nieleczeni ET				44	
				669	
Populacja ITT		446 (100%)		223 (100%)	
Otrzymanie leczenia		441 (98,9%)		223 (100%)	
– brak otrzymania leczenia		5 (1,1%)		0	
Zakończenie leczenia (DCO: 14.02.2017)		271 (60,8%)		178 (79,8%)	
– Utrata z obserwacji		6 (1,3%)		4 (1,8%)	
Kontynuacja leczenia (DCO: 14.02.2017)		170 (38,1%)		45 (20,2%)	
Populacja analizy skuteczności		446 (100%)		223 (100%)	
Populacja bezpieczeństwa		441 (98,9%)		223 (100%)	
Populacja QoL		441 (98,9%)		223 (100%)	

Wyniki

Analiza skuteczności, ABEMA+FULV vs PBO+FULV

- Sledge 2017** – DCO: 14.02.2017, mediana FU 19,5 mies.

	ABEMA+FULV, N=446		PBO+FULV, N=223		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI)	n/N (%)	Mediana (95% CI)	
PFS, ocena badacza	222 (49,8%)	16,4	157 (70,4%)	9,3	0,553 (0,449; 0,681), p<0,001

MONARCH 2 (NCT02107703; publikacje *Sledge 2017, Kaufman 2020, Sledge 2020, Neven 2021*, doniesienia konferencyjne *Lombart-Cussac 2023*, dokument *EPAR 2018*)

PFS, ocena BIRC 22,4 10,2 0,460 (0,363; 0,584),
p<0,001

PFS, pop. pacjentów włączonych po zmianie dawki początkowej 0,588 (0,458; 0,754)

Najlepsza odpowiedź na leczenie	ABEMA+FULV, N=446		PBO+FULV, N=223		OR	p
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI		
Populacja ITT						
CR	14 (3,1%)	1,5; 4,8	1 (0,4%)	-0,4; 1,3		
PR	143 (32,1%)	27,7; 36,4	35 (15,7%)	10,9; 20,5		
StD	213 (47,8%)	43,1; 52,4	133 (59,6%)	53,2; 66,1		
≥6 mies.	165 (37,0%)	32,5; 41,5	89 (39,9%)	33,5; 46,3		
PD	40 (9,0%)	6,3; 11,6	45 (20,2%)	14,9; 25,4		
Nieemożliwe do oceny	36 (8,1%)	5,5; 10,6	9 (4,0%)	1,5; 6,6		
ORR (CR + PR)	157 (35,2%)	30,8; 39,6	36 (16,1%)	11,3; 21,0	2,82	< 0,001
DCR (CR + PR + StD)	370 (83,0%)	79,5; 86,4	169 (75,8%)	70,2; 81,4	1,56	0,025
CBR (CR + PR + StD ≥6 mies.)	322 (72,2%)	68,0; 76,4	125 (56,1%)	49,5; 62,6	2,04	< 0,001
Populacja z mierzalną chorobą	N=318		N=164			
CR	11 (3,5%)	1,5; 5,5	0	NA		
PR	142 (44,7%)	39,2; 50,1	35 (21,3%)	15,1; 27,6		
StD	109 (34,3%)	29,1; 39,5	84 (51,2%)	43,6; 58,9		
≥6 mies.	80 (25,2%)	20,4; 29,9	50 (30,5%)	23,4; 37,5		
PD	32 (10,1%)	6,8; 13,4	38 (23,2%)	16,7; 29,6		
Nieemożliwe do oceny	24 (7,5%)	4,6; 10,5	7 (4,3%)	1,2; 7,4		
ORR (CR + PR)	153 (48,1%)	42,6; 53,6	35 (21,3%)	15,1; 27,6	3,42	< 0,001
DCR (CR + PR + StD)	262 (82,4%)	78,2; 86,6	119 (72,6%)	65,7; 79,4	1,77	0,012
CBR (CR + PR + StD ≥6 mies.)	233 (73,3%)	68,4; 78,1	85 (51,8%)	44,2; 59,5	2,55	< 0,001

- **Sledge 2020** – DCO: 20.06.2019, mediana FU 47,7 mies.

	ABEMA+FULV, N=446		PBO+FULV, N=223		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI)	n/N (%)	Mediana (95% CI)	
OS, analiza interim	211	46,7	127	37,3	0,757 (0,606; 0,945), p=0,01
OS, podgr. z przerzutami trzewnymi		40,3		32,2	0,675 (0,511; 0,891)
OS, podgr. z przerzutami tylko do kości		NO		47,3	0,907 (0,564; 1,457)
OS, podgr. z przerzutami do innych miejsc		48,5		40,7	0,928 (0,528; 1,632)

MONARCH 2 (NCT02107703; publikacje *Sledge 2017, Kaufman 2020, Sledge 2020, Neven 2021*, doniesienia konferencyjne *Lombart-Cussac 2023*, dokument *EPAR 2018*)

PFS, zaktualizowana analiza, pop. ITT	2979/446	16,9	193/223	9,3	0,536 (0,445; 0,645), p<0,001
PFS, podgr. z przerzutami trzewnymi		14,7		6,5	0,471 (0,371; 0,598)
PFS, podgr. z przerzutami tylko do kości		23,8		16,4	0,580 (0,398; 0,844)
PFS, podgr. z przerzutami do innych miejsc		14,1		10,3	0,683 (0,443; 1,053)
PFS, podgr. z opornością pierwotną		16,3		7,9	0,447 (0,315; 0,635)
PFS, podgr. z opornością wtórną		16,9		9,5	0,560 (0,452; 0,695)
PFS2, pop. ITT	279/446	23,1	178/223	20,6	0,675 (0,558; 0,816), p<0,001
Czas do rozpoczęcia CTH, pop. ITT	200/446	50,2	135/223	22,1	0,625 (0,501; 0,779), p<0,001
Czas wolny od CTH, pop. ITT	270/446	25,5	176/223	18,2	0,638 (0,527; 0,773), p<0,001

- **Neven 2021** – DCO: 20.06.2019; analiza w podgrupie chorych w 1 linii leczenia

	ABEMA+FULV, N=265		PBO+FULV, N=133		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI)	n/N (%)	Mediana (95% CI)	
OS, pop. ITT		43,63		37,25	0,851 (0,638; 1,135)
OS, podgr. z przerzutami trzewnymi					0,819 (0,573; 1,169)
OS, podgr. z przerzutami tylko do kości					0,870 (0,466; 1,624)
OS, podgr. z przerzutami do innych miejsc					0,941 (0,426; 2,081)
OS, podgr. z opornością pierwotną					0,583 (0,351; 0,970)
OS, podgr. z opornością wtórną					0,962 (0,677; 1,366)
PFS, pop. ITT		15,45		11,24	0,573 (0,451; 0,727)
PFS, podgr. z przerzutami trzewnymi					0,535 (0,392; 0,731)
PFS, podgr. z przerzutami tylko do kości					0,620 (0,389; 0,989)
PFS, podgr. z przerzutami do innych miejsc					0,683 (0,371; 1,260)
PFS, podgr. z opornością pierwotną					0,401 (0,256; 0,628)
PFS, podgr. z opornością wtórną					0,654 (0,493; 0,866)
PFS2		23,38		21,60	0,757 (0,591; 0,970)
Czas do rozpoczęcia CTH		45,63		27,65	0,815 (0,607; 1,095)

MONARCH 2 (NCT02107703; publikacje *Sledge 2017*, *Kaufman 2020*, *Sledge 2020*, *Neven 2021*, doniesienia konferencyjne *Llombart-Cussac 2023*, dokument *EPAR 2018*)

Czas wolny od CTH 25,74 22,85 0,808 (0,628; 1,039)

- *Llombart-Cussac 2023* – DCO: 18.03.2022, mediana FU: ok. 80 mies.

	ABEMA+FULV, N=265		PBO+FULV, N=133		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI)	n/N (%)	Mediana (95% CI)	
OS, analiza końcowa		45,8		37,2	0,784 (0,644; 0,955)
5-letnie OS		41,2%		29,2%	
6-letnie OS		34,7%		23,7%	

Analiza bezpieczeństwa, ABEMA+FULV vs PBO+FULV

- *Sledge 2017* – DCO: 14.02.2017, mediana FU 19,5 mies.

AEs u ≥10% chorych w której-kolwiek z grup	ABEMA+FULV, N=441			PBO+FULV, N=223		
	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia
Ogółem	435 (98,6%)	241 (54,6%)	26 (5,9%)	199 (89,2%)	46 (20,6%)	5 (2,2%)
Biegunka	381 (86,4%)	59 (13,4%)	0	55 (24,7%)	1 (0,4%)	0
Neutropenia	203 (46,0%)	104 (23,6%)	13 (2,9%)	9 (4,0%)	3 (1,3%)	1 (0,4%)
Mdłości	199 (45,1%)	12 (2,7%)	—	51 (22,9%)	2 (0,9%)	—
Zmęczenie	176 (39,9%)	12 (2,7%)	—	60 (26,9%)	1 (0,4%)	—
Ból brzucha	156 (35,4%)	11 (2,5%)	—	35 (15,7%)	2 (0,9%)	—
Niedokrwistość	128 (29,0%)	31 (7,0%)	1 (0,2%)	8 (3,6%)	2 (0,9%)	0
Leukopenia	125 (28,3%)	38 (8,6%)	1 (0,2%)	4 (1,8%)	0	0
Zmniejszony apetyt	117 (26,5%)	5 (1,1%)	0	27 (12,1%)	1 (0,4%)	0
Wymioty	114 (25,9%)	4 (0,9%)	0	23 (10,3%)	4 (1,8%)	0
Ból głowy	89 (20,2%)	3 (0,7%)	—	34 (15,2%)	1 (0,4%)	—
Zaburzenia smaku	79 (17,9%)	—	—	6 (2,7%)	—	—
Łysienie	69 (15,6%)	—	—	4 (1,8%)	—	—
Małopłytkowość	69 (15,6%)	9 (2,0%)	6 (1,4%)	6 (2,7%)	0	1 (0,4%)
Zapalenie jamy ustnej	67 (15,2%)	2 (0,5%)	0	23 (10,3%)	0	0
Zaparcia	60 (13,6%)	3 (0,7%)	0	30 (13,5%)	1 (0,4%)	0
Wzrost aktywności ALT	59 (13,4%)	17 (3,9%)	1 (0,2%)	12 (5,4%)	4 (1,8%)	0
Kaszel	59 (13,4%)	0	—	25 (11,2%)	0	—
Świąd	57 (12,9%)	0	—	13 (5,8%)	0	—
Zawroty głowy	55 (12,5%)	3 (0,7%)	—	13 (5,8%)	0	—
Wzrost aktywności AST	54 (12,2%)	10 (2,3%)	0	15 (6,7%)	6 (2,7%)	0
Wzrost poziomu kreatyniny we krwi	52 (11,8%)	4 (0,9%)	0	1 (0,4%)	0	0
Ból stawów	51 (11,6%)	1 (0,2%)	—	32 (14,3%)	1 (0,4%)	—

MONARCH 2 (NCT02107703; publikacje *Sledge 2017, Kaufman 2020, Sledge 2020, Neven 2021*, doniesienia konferencyjne *Lombart-Cussac 2023*, dokument *EPAR 2018*)

Obrzęk obwodowy	51 (11,6%)	0	—	15 (6,7%)	0	—
Wysypka	49 (11,1%)	5 (1,1%)	0	10 (4,5%)	0	0
URTI	49 (11,1%)	0	0	17 (7,6%)	2 (0,9%)	0
Duszności	48 (10,9%)	11 (2,5%)	1 (0,2%)	25 (11,2%)	3 (1,3%)	0
Gorączka	48 (10,9%)	2 (0,5%)	1 (0,2%)	13 (5,8%)	1 (0,4%)	0
Oslabienie mięśni	47 (10,7%)	4 (0,9%)	—	13 (5,8%)	0	—
Uderzenia gorąca	46 (10,4%)	0	—	22 (9,9%)	0	—
Spadek masy ciała	46 (10,4%)	1 (0,2%)	—	5 (2,2%)	1 (0,4%)	—
Ból pleców	42 (9,5%)	3 (0,7%)	—	28 (12,6%)	2 (0,9%)	—
SAEs	99 (22,4%)			24 (10,8%)		

- **Neven 2021** – DCO: 20.06.2019; analiza w podgrupie chorych w 1 linii leczenia

	ABEMA+FULV, N=264		PBO+FULV, N=133	
	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopni
≥1 TEAE	262 (99,2%)	178 (67,4%)	121 (91,0%)	35 (26,3%)
Biegunka	229 (86,7%)	37 (14,0%)	36 (27,1%)	1 (0,8%)
Neutropenia	129 (48,9%)	74 (28,0%)	4 (3,0%)	3 (2,3%)
Mdłości	126 (47,7%)	5 (1,9%)	33 (24,8%)	4 (3,0%)
Zmęczenie	109 (41,3%)	9 (3,4%)	40 (30,1%)	1 (0,8%)
Ból brzucha	95 (36,0%)	6 (2,3%)	23 (17,3%)	1 (0,8%)
Niedokrwistość	89 (33,7%)	25 (9,5%)	6 (4,5%)	2 (1,5%)
Leukopenia	84 (31,8%)	28 (10,6%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)
Wymioty	76 (28,8%)	1 (0,4%)	16 (12,0%)	4 (3,0%)
Zmniejszony apetyt	72 (27,3%)	1 (0,4%)	18 (13,5%)	1 (0,8%)
Ból głowy	66 (25,0%)	2 (0,8%)	21 (15,8%)	1 (0,8%)
Zwiększona aktywność amino- transferazy asparaginianowej	49 (18,6%)	9 (3,4%)	10 (7,5%)	3 (2,3%)
Zapalenie jamy ustnej	49 (18,6%)	0 (0,0%)	16 (12,0%)	0 (0,0%)
Zwiększona aktywność amino- transferazy alaninowej	48 (18,2%)	15 (5,7%)	6 (4,5%)	2 (1,5%)
Zaburzenia smaku	45 (17,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)	0 (0,0%)
Łysienie	43 (16,3%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)	0 (0,0%)
Kaszel	43 (16,3%)	2 (0,8%)	17 (12,8%)	0 (0,0%)
Ból stawów	42 (15,9%)	1 (0,4%)	18 (13,5%)	1 (0,8%)
Zakażenie górnych dróg odde- chowych	42 (15,9%)	0 (0,0%)	10 (7,5%)	0 (0,0%)
Obrzęk obwodowy	41 (15,5%)	0 (0,0%)	9 (6,8%)	0 (0,0%)

MONARCH 2 (NCT02107703; publikacje *Sledge 2017*, *Kaufman 2020*, *Sledge 2020*, *Neven 2021*, doniesienia konferencyjne *Llombart-Cussac 2023*, dokument *EPAR 2018*)

Trombocytopenia	41 (15,5%)	11 (4,2%)	3 (2,3%)	0 (0,0%)
Zaparcia	40 (15,2%)	1 (0,4%)	23 (17,3%)	1 (0,8%)
Zawroty głowy	39 (14,8%)	3 (1,1%)	11 (8,3%)	0 (0,0%)
Wysypka	38 (14,4%)	4 (1,5%)	8 (6,0%)	0 (0,0%)
Świąd	37 (14,0%)	0 (0,0%)	9 (6,8%)	0 (0,0%)
Gorączka	37 (14,0%)	3 (1,1%)	12 (9,0%)	1 (0,8%)
Spadek masy ciała	36 (13,6%)	1 (0,4%)	5 (3,8%)	2 (1,5%)
Oslabienie mięśni	33 (12,5%)	2 (0,8%)	9 (6,8%)	0 (0,0%)
Zwiększone stężenie kreaty- niny we krwi	32 (12,1%)	1 (0,4%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Ból pleców	31 (11,7%)	1 (0,4%)	20 (15,0%)	0 (0,0%)
Uderzenia gorąca	31 (11,7%)	0 (0,0%)	13 (9,8%)	0 (0,0%)
Ból kończyn	31 (11,7%)	0 (0,0%)	8 (6,0%)	1 (0,8%)
Duszność	27 (10,2%)	9 (3,4%)	16 (12,0%)	1 (0,8%)
Ból mięśni	27 (10,2%)	0 (0,0%)	8 (6,0%)	0 (0,0%)
Zdarzenia zakrzepowo-zato- rowe żył	17 (6,4%)	7 (2,7%)	0	0
Śródmiąższowa choroba płuc	8 (3,0%)	1 (0,4%)	1 (0,8%)	0

Uwagi

- Ramy czasowe randomizacji: sierpień 2014 i grudzień 2025
- Randomizacja: w stosunku 2:1 do grup ABEMA+FULV vs PBO+FULV; za pomocą interaktywnego, internetowego schematu randomizacji, z użyciem czynników stratyfikacji: miejsce przerzutów (trzewne, tylko kostne lub inne) i oporność na ET (pierwotna lub wtórna).
- Pierwotna oporność na ET, zgodnie z definicją wytycznych ESMO, obejmuje pacjentów, u których nawrót wystąpił w trakcie pierwszych 2 lat leczenia neo-/adiuwantową ET lub z progresją choroby w trakcie pierwszych 6 miesięcy leczenia ET w ABC.
- Pacjentów, u których nie stwierdzono pierwotnej oporności na ET, uznano za oporność wtórną.
- Źródła danych:
 - publikacja *Sledge 2017* – DCO: 14.02.2017, mediana FU 19,5 mies.; główna publikacja
 - publikacja *Sledge 2020* – DCO: 20.06.2019, mediana FU 47,7 mies.; predefiniowana analiza *interim* OS
 - publikacja *Kaufman 2020* – analiza HRQoL;
 - publikacja *Neven 2021* – DCO: 20.06.2019, ; analiza w podgrupach: względem linii ABC
 - doniesienie konferencyjne *Llombart-Cussac 2023* – DCO: 18.03.2022, mediana FU: ok. 80 mies.; końcowa analiza OS;
 - dokument EPAR 2018

13.11.5 Badanie MONARCH plus

Tabela 182. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *MONARCH plus*.

MONARCH plus (NCT02763566; publikacje Zhang 2020, Hu 2025)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie RCT fazy 3, z podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo, w układzie grup równoległych		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	45 ośrodków w 4 krajach (Chiny, Indie, Brazylia, Afryka Północna)	Sponsor	Eli Lilly and Company
Okres obserwacji	- mediana FU 12,2 mies. w grupie ABEMA+FULV i 11,1 mies. w PBO+FULV; (DCO: 29.03.2019; Zhang 2020) - mediana FU 26,0 mies. w grupie ABEMA+FULV i 25,1 mies. w PBO+FULV (DCO: 12.07.2021; Hu 2025);		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowanie wielkości próby wykonano dla kohorty A, która nie była uwzględniona w raporcie.		
Analiza statystyczna	Kohorta B nie miała wystarczającej mocy statystycznej potrzebnej do przeprowadzenia testów statystycznych; analiza <i>interim</i> PFS w kohorcie B miała zostać przeprowadzona przy użyciu testu log-rank stratyfikowanego według warstw randomizacji, jeśli wykazano istotność statystyczną w analizie <i>interim</i> dla kohorty A. Analiza skuteczności w populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Dodatkowe analizy odpowiedzi na leczenie przeprowadzono u pacjentów z mierzalną chorobą. Analiza bezpieczeństwa wykonana w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena lokalna Drugorzędowe punkty końcowe: - Przeżycie całkowite (OS) - Odpowiedź na leczenie (ORR) - Czas trwania odpowiedzi (DOR) - Korzyść kliniczna (CBR) - Jakość życia - Bezpieczeństwo		
Interwencja i komparatory			
Kohorta B			
ABEMA+FULV		PBO+FULV	
Abemacyklib w dawce 150 mg 2 razy dziennie w każdym 28-dniowym cyklu.		Placebo dopasowane do abemacyklibu.	
FULV – fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo, w 1 dniu każdego 28-dniowego cyklu, z dodatkową dawką w 15 dniu 1 cyklu.			
- Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia PD, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub wycofania pacjenta. - Przerwanie dawkowania i zmniejszenie dawki abemacyklibu lub placebo było dozwolone zgodnie z wcześniej określonymi procedurami w protokole. - Zmniejszenie dawki fulwestrantu było dozwolone zgodnie z lokalną ulotką dla leku. - Dozwolone było zakończenie ABEMA/PBO lub FULV i kontynuowanie drugiego leku.			

MONARCH plus (NCT02763566; publikacje Zhang 2020, Hu 2025)

W badaniu obecna również kohorta A, w której pacjentki otrzymywały terapię ABEMA/PBO w skojarzeniu z NSAI (anastrozol 1 mg lub letrozol 2,5 mg 1 raz dziennie, w zależności od decyzji lekarza). Grupa ta nie była uwzględniona w raporcie, więc w niniejszej tabeli nie przedstawiono jej wyników.

Zhang 2020 – DCO: 29.03.2019		ABEMA+FULV, N=104		PBO+FULV, N=53	
Liczba podanych cykli na pacjenta, mediana		9,5		6,0	
Redukcja dawki		39,4%		1,9%	
Pominięcie dawki		52,9%		17,0%	
Populacja					
Kryteria włączenia	- Kobiety po menopauzie. - Diagnoza HR+/HER2- ABC, nieleczone wcześniej terapią systemową w chorobie zaawansowanej (kohorta A) lub z progresją na wcześniejszej ET (kohorta B) - Pacjentki po menopauzie z HR+, HER2- zaawansowanym rakiem piersi (ABC), z chorobą miejscowo nawracającą (niekwalifikującą się do resekcji lub radioterapii z zamiarem wyleczenia) lub chorobą przerzutową - Wiek ≥18 lat - Obecność choroby mierzalnej wg RECIST lub niemierzalna choroba obejmująca wyłącznie kości - Stan sprawności ECOG 0 lub 1 - Kohorta A (ABEMA+NSAI vs PBO+NSAI): brak wcześniejszej terapii systemowej z powodu choroby przerzutowej lub miejscowo nawracającej - Kohorta B (ABEMA+FULV vs PBO+FULV): progresja wcześniejszej ET i brak wcześniejszego leczenia CTH z powodu choroby przerzutowej.				
	- Obecność kryzysu trzewnego (zdefiniowany jako ciężka niedoczynność narządów, oceniana na podstawie objawów i symptomów, badań laboratoryjnych i szybkiej progresji choroby), rozprzestrzenianie się zapalenia naczyń chłonnych lub rak opon mózgowo-rdzeniowych. - Zapalny rak piersi. - Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego aktualnie lub w wywiadzie. - Aktualnie stosowana lub wcześniejsza CTH z powodu miejscowego nawrotu lub przerzutowego raka piersi. - Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek inhibitorem CDK4/6. - Kohorta B: wcześniejsze leczenie ewerolimusem lub fulwestranem.				
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Obecność choroby mierzalnej, n (%)	Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Wcześniejsza neo- /adj. ET, n (%)	Oporność na ET
ABEMA+FULV, N=104	60,0 (36,0-80,0)	80 (76,9%)	Trzewne: 64 (61,5%) Nietrzewne: 40 (38,5%)	AI: 86 (82,7%) Inne: 9 (8,7%) Brak: 9 (8,7%)	Pierwotna: 36 (34,6%) Wtórna: 68 (65,4%)
PBO+FULV, N=53	60,0 (30,0-80,0)	38 (71,7%)	Trzewne: 31 (58,5%) Nietrzewne: 22 (41,5%)	AI: 41 (77,4%) Inne: 7 (13,2%) Brak: 5 (9,4%)	Pierwotna: 19 (35,8%) Wtórna: 34 (64,2%)
Wyjściowe różnice między grupami		Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane.			
Przeptyw chorych, Kohorta B		ABEMA+FULV		PBO+FULV	
Skryning				565	
– Wykluczenie				102	
- Nie spełnienie kryteriów włączenia				84	
- Decyzja pacjenta				14	

MONARCH plus (NCT02763566; publikacje Zhang 2020, Hu 2025)

- Decyzja badacza	2	
- AEs	1	
- Zgon	1	
	157	
Randomizacja do kohorty B		
	104 (100%)	53 (100%)
Otrzymanie leczenia	104 (100%)	53 (100%)
Zakończenie leczenia (DCO: 29.03.2019)	50 (48,1%)	40 (75,5%)
– PD	40 (38,5%)	33 (62,3%)
– Decyzja pacjenta	4 (3,8%)	4 (7,5%)
– AEs	3 (2,9%)	2 (3,8%)
– Zgon	2 (1,9%)	
– Decyzja badacza	1 (1,0%)	1 (1,9%)
Kontynuacja leczenia (DCO: 29.03.2019)	54 (51,9%)	13 (24,5%)
Zakończenie leczenia (DCO: 12.07.2021)	83 (79,8%)	45 (84,9%)
– PD	63 (60,6%)	38 (71,7%)
– Decyzja pacjenta	6 (5,8%)	4 (7,5%)
– AEs	10 (9,6%)	2 (3,8%)
– Zgon	2 (1,9%)	
– Decyzja badacza	2 (1,9%)	1 (1,9%)
Kontynuacja leczenia (DCO: 12.07.2021)	21 (20,2%)	7 (13,2%)
Populacja analizy skuteczności	104 (100%)	53 (100%)
Populacja bezpieczeństwa	104 (100%)	53 (100%)
Populacja QoL	104 (100%)	53 (100%)

Wyniki**Analiza skuteczności, ABEMA+FULV vs PBO+FULV (kohorta B)**

- Zhang 2020** – DCO: 29.03.2019; mediana FU 12,2 mies. w grupie ABEMA+FULV i 11,1 mies. w PBO+FULV

		ABEMA+FULV, N=104		PBO+FULV, N=53		HR (95% CI)
		n/N (%)	Mediana (95% CI)	n/N (%)	Mediana (95% CI)	
PFS, ocena badacza, analiza interim		46/104 (44,2%)	11,5	36/53 (67,9%)	5,6	0,376 (0,240; 0,588), p<0,0001
▪	12-mies. OS		49,1%		28,9%	p=0,0229
Odpowiedź na leczenie		ABEMA+FULV, N=104		PBO+FULV, N=53		
		% (95% CI)		% (95% CI)		
Najlepsza odpowiedź na leczenie						
CR		0		1,9 (0,0; 5,5)		

MONARCH plus (NCT02763566; publikacje Zhang 2020, Hu 2025)

PR	38,5 (29,1; 47,8)	5,7 (0,0; 11,9)			
StD	53,8 (44,3; 63,4)	62,3 (49,2; 75,3)			
≥6 mies.	39,4 (30,0; 48,8)	37,7 (24,7; 50,8)			
PD	6,7 (1,9; 11,5)	26,4 (14,5; 38,3)			
Niemożliwe do oceny	1,0 (0,0; 2,8)	3,8 (0,0; 8,9)			
ORR (CR + PR)	38,5 (29,1; 47,8)	7,5 (0,4; 14,7)	p<0,0001		
DCR (CR + PR + StD)	92,3 (87,2; 97,4)	69,8 (57,5; 82,2)	p=0,0004		
CBR (CR + PR + StD ≥6 mies.)	77,9 (69,9; 85,9)	45,3 (31,9; 58,7)	p<0,0001		
Populacja z mierzalną chorobą	ABEMA+FULV, N=80	PBO+FULV, N=38			
Najlepsza odpowiedź na leczenie					
CR	0	2,6 (0,0; 7,7)			
PR	50,0 (39,0; 61,0)	7,9 (0,0; 16,5)			
StD	42,5 (31,7; 53,3)	55,3 (39,5; 71,1)			
≥6 mies.	27,5 (17,7; 37,3)	31,6 (16,8; 46,4)			
PD	7,5 (1,7; 13,3)	28,9 (14,5; 43,4)			
Niemożliwe do oceny	0	5,3 (0,0; 12,4)			
ORR (CR + PR)	50,0 (39,0; 61,0)	10,5 (0,8; 20,3)	p<0,0001		
DCR (CR + PR + StD)	92,5 (86,7; 98,3)	65,8 (50,7; 80,9)	p=0,0004		
CBR (CR + PR + StD ≥6 mies.)	77,5 (68,3; 86,7)	42,1 (26,4; 57,8)	p=0,0001		
	n/N (%) Mediana (95% CI)	n/N (%) Mediana (95% CI)			
DOR	9,3	NO			
Hu 2025 – DCO: 12.07.2021; mediana FU 26,0 mies. (95% CI: 25,1; 26,4) w grupie ABEMA+FULV i 25,1 mies. (95% CI: 23,2; 26,8) w PBO+FULV					
	ABEMA+FULV, N=104		PBO+FULV, N=53	HR (95% CI)	
	n/N (%)	Mediana (95% CI)	n/N (%) Mediana (95% CI)		
PFS, ocena badacza	71/104 (68,3%)	11,41	41/53 (77,4%)	5,59	0,480 (0,322; 0,715), p=0,0002
OS	26/104 (25,0%)		19/53 (35,8%)		0,512 (0,281; 0,931), p=0,0256
	W momencie odcięcia danych dane dotyczące przeżycia całkowitego były jeszcze nie-dojrzałe.				
	ABEMA+FULV, N=104		PBO+FULV, N=53		
Odpowiedź na leczenie	% (95% CI)		% (95% CI)		
Najlepsza odpowiedź na leczenie					
CR	0		1,9 (0; 5,5)		
PR	39,4 (30,0; 48,8)		9,4 (1,6; 17,3)		
StD	52,9 (43,3; 62,5)		58,5 (45,2; 71,8)		

MONARCH plus (NCT02763566; publikacje Zhang 2020, Hu 2025)

≥6 mies.	38,5 (29,1; 47,8)	34,0 (21,2; 46,7)	
PD	6,7 (1,9; 11,5)	26,4 (14,5; 38,3)	
Niemożliwe do oceny	1,0 (0; 2,8)	3,8 (0; 8,9)	
ORR (CR + PR)	39,4 (30,0; 48,8)	11,3 (2,8; 19,9)	p=0,0001
DCR (CR + PR + StD)	92,3 (87,2; 97,4)	69,8 (57,5; 82,2)	p=0,0004
CBR (CR + PR + StD ≥6 mies.)	77,9 (69,9; 85,9)	45,3 (31,9; 58,7)	p<0,0001

Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL)	ABEMA+FULV, N=104		PBO+FULV, N=53		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana (95% CI)	n/N (%)	Mediana (95% CI)	
TTD najsilniejszego bólu przy zwiększonym stosowaniu środków przeciwbólowych wg mBPI-SF	63	10,81	36	8,54	0,691 (0,447; 1,068), p=0,094

TTD (czas do pogorszenia) w zakresie bólu oszacowano przy użyciu połączonych danych z mBPI-SF oraz stosowania leków przeciwbólowych, gdzie pogorszenie bólu zdefiniowano jako wzrost o ≥2 punkty w punktacji „najsilniejszego bólu” w mBPI-SF od wartości wyjściowej (minimalnie istotna różnica, MID) lub wzrost o ≥1 poziom klasy leku przeciwbólowego od wartości wyjściowej.

TTSD (czas do trwałego pogorszenia)

TTSD najsilniejszego bólu wg EORTC QLQ-C30	0,466 (0,243; 0,892)
--	----------------------

TTSD najsilniejszego bólu wg mBPI-SF	0,532 (0,202; 1,404)
--------------------------------------	----------------------

TTSD najsilniejszego bólu wg mBPI-SF przy zwiększonym stosowaniu środków przeciwbólowych	0,516 (0,220; 1,212)
--	----------------------

TTSD wybranych podskal EORTC QLQ-C30

▪ GHS	0,902 (0,490; 1,660)
▪ Funkcjonowanie fizyczne	0,689 (0,365; 1,299)
▪ Rola społeczna	0,948 (0,506; 1,776)
▪ Funkcjonowanie emocjonalne	0,777 (0,398; 1,516)
▪ Funkcjonowanie poznawcze	0,841 (0,491; 1,439)
▪ Funkcjonowanie społeczne	0,607 (0,343; 1,071)

	Wart. początkowa, średnia (SD)		Zmiana od wartości początkowej, średnia (SD)		MD (SE)	p
	ABEMA+FULV, N=104	PBO+FULV, N=53	ABEMA+FULV, N=104	PBO+FULV, N=53		

EORTC QLQ-30

▪ GHS	65,46 (19,87)	62,26 (20,98)	-0,25 (1,53)	4,75 (2,39)	-5,00 (2,84)	0,080
-------	---------------	---------------	--------------	-------------	--------------	-------

Podskale funkcjonalne

▪ Funkcjonowanie fizyczne	82,52 (15,11)	78,57 (19,43)	-1,33 (1,12)	-2,72 (1,70)	1,40 (2,04)	0,495
▪ Rola społeczna	85,22 (20,39)	79,41 (25,07)	-3,35 (1,33)	-0,84 (2,08)	-2,51 (2,48)	0,313
▪ Funkcjonowanie emocjonalne	79,93 (20,49)	80,72 (21,83)	0,68 (1,22)	1,12 (1,87)	-0,44 (2,23)	0,845
▪ Funkcjonowanie poznawcze	85,39 (18,83)	83,00 (19,85)	-3,04 (1,35)	0,05 (2,07)	-3,09 (2,48)	0,215

MONARCH plus (NCT02763566; publikacje Zhang 2020, Hu 2025)

▪ Funkcjonowanie społeczne	80,07 (26,20)	79,74 (24,56)	-1,39 (1,75)	-2,52 (2,61)	1,13 (3,14)	0,719
----------------------------	---------------	---------------	--------------	--------------	-------------	-------

Podskale objawów

▪ Zmęczenie	25,30 (22,27)	27,65 (23,87)	3,73 (1,39)	0,41 (2,13)	3,32 (2,54)	0,194
▪ Nudności i wymioty	3,96 (7,90)	5,24 (9,13)	3,21 (1,03)	2,12 (1,62)	1,09 (1,93)	0,572
▪ Ból	21,83 (22,48)	24,51 (24,57)	-2,62 (1,36)	-0,06 (2,13)	-2,56 (2,53)	0,314
▪ Dusznosci	19,92 (22,90)	16,98 (22,48)	-2,16 (1,30)	-0,22 (1,97)	-1,94 (2,36)	0,413
▪ Bezsenność	17,52 (24,10)	25,48 (28,74)	2,25 (1,73)	-0,82 (2,75)	3,06 (3,26)	0,349
▪ Utrata apetytu	11,33 (19,76)	13,07 (21,16)	7,77 (1,55)	1,90 (2,49)	5,87 (2,93)	0,048
▪ Zaparcia	10,30 (18,85)	8,49 (16,11)	-2,47 (1,24)	1,48 (1,91)	-3,95 (2,28)	0,086
▪ biegunka	5,84 (15,96)	7,19 (16,75)	16,13 (1,33)	-2,01 (2,17)	18,13 (2,55)	0,000
▪ trudności finansowe	39,86 (36,85)	41,17 (33,07)	-7,19 (1,84)	-10,50 (2,83)	3,31 (3,38)	0,330

Summary of mBPI-sf

▪ Najgorszy ból	2,28 (2,32)	2,80 (2,68)	-0,74 (0,14)	-0,58 (0,21)	-0,17 (0,25)	0,513
▪ Najmniejszy ból	1,13 (1,64)	1,67 (2,27)	-0,30 (0,09)	-0,06 (0,14)	-0,24 (0,17)	0,155
▪ Średni ból (codzienny)	1,91 (2,04)	2,27 (2,24)	-0,60 (0,11)	-0,29 (0,17)	-0,31 (0,20)	0,131
▪ Ból w danym momencie	1,31 (1,93)	2,02 (2,28)	-0,36 (0,11)	-0,22 (0,17)	-0,14 (0,20)	0,478
▪ Ból utrudniający ogólną aktywność	1,72 (2,26)	2,16 (2,57)	-0,48 (0,11)	-0,39 (0,17)	-0,09 (0,21)	0,658
▪ Ból wpływający na nastrój, samopoczucie	1,84 (2,32)	1,76 (2,29)	-0,58 (0,12)	-0,28 (0,19)	-0,31 (0,23)	0,179
▪ Ból utrudniający zdolność chodzenia	1,24 (2,05)	1,67 (2,46)	0,03 (0,13)	-0,01 (0,20)	0,03 (0,24)	0,888
▪ Ból utrudniający normalną pracę	1,69 (2,35)	2,29 (2,62)	-0,24 (0,15)	-0,32 (0,23)	0,08 (0,28)	0,771
▪ Ból wpływający na relacje	0,78 (1,77)	1,24 (2,19)	0,10 (0,11)	-0,05 (0,17)	0,14 (0,20)	0,488
▪ Ból utrudniający sen	1,57 (2,33)	2,33 (2,65)	-0,38 (0,13)	-0,45 (0,21)	0,08 (0,25)	0,753
▪ Ból wpływający na radość życia	1,45 (2,41)	2,27 (2,78)	-0,20 (0,13)	-0,56 (0,20)	0,36 (0,24)	0,135
▪ Średni wynik interferencji	1,47 (1,97)	1,96 (2,10)	-0,22 (0,11)	-0,33 (0,17)	0,11 (0,20)	0,594

Analiza bezpieczeństwa, ABEMA+FULV vs PBO+FULV (kohorta B)

- **Zhang 2020** – DCO: 29.03.2019; mediana FU 12,2 mies. w grupie ABEMA+FULV i 11,1 mies. w PBO+FULV

	ABEMA+FULV, N=104			PBO+FULV, N=53		
	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia
Ogółem	103 (99,0%)	49 (47,1%)	5 (4,8%)	42 (79,2%)	8 (15,1%)	0
Leukopenia	86 (82,7%)	23 (22,1%)	0	12 (22,6%)	2 (3,8%)	0
Neutropenia	84 (80,8%)	30 (28,8%)	1 (1,0%)	10 (18,9%)	2 (3,8%)	0
Biegunka	82 (78,8%)	2 (1,9%)	0	5 (9,4%)	0	0
Niedokrwistość	73 (70,2%)	11 (10,6%)	0	8 (15,1%)	1 (1,9%)	0

MONARCH plus (NCT02763566; publikacje Zhang 2020, Hu 2025)

Trombocytopenia	43 (41,3%)	3 (2,9%)	0	5 (9,4%)	1 (1,9%)	0
Wzrost aktywności ALT	36 (34,6%)	6 (5,8%)	0	12 (22,6%)	0	0
Wzrost aktywności AST	32 (30,8%)	2 (1,9%)	1 (1,0%)	14 (26,4%)	0	0
Zmęczenie	24 (23,1%)	0	0	8 (15,1%)	0	0
Zmniejszenie apetytu	23 (22,1%)	0	0	6 (11,3%)	0	0
Wzrost poziomu kreatyniny we krwi	22 (21,2%)	1 (1,0%)	0	1 (1,9%)	0	0
Limfocytopenia	22 (21,2%)	11 (10,6%)	1 (1,0%)	1 (1,9%)	0	0
Wymioty	20 (19,2%)	1 (1,0%)	0	5 (9,4%)	0	0
Nudności	19 (18,3%)	1 (1,0%)	0	9 (17,0%)	0	0
Ból brzucha	15 (14,4%)	1 (1,0%)	0	3 (5,7%)	0	0
Zmniejszenie masy ciała	15 (14,4%)	0	0	1 (1,9%)	0	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	14 (13,5%)	0	0	4 (7,5%)	1 (1,9%)	0
Bezsenna	13 (12,5%)	0	0	1 (1,9%)	0	0
Kaszel	12 (11,5%)	0	0	4 (7,5%)	0	0
Ból	6 (5,8%)	2 (1,9%)	0	8 (15,1%)	1 (1,9%)	0

- **Hu 2025** – DCO: 12.07.2021; mediana FU 26,0 mies. (95% CI: 25,1; 26,4) w grupie ABEMA+FULV i 25,1 mies. (95% CI: 23,2; 26,8) w PBO+FULV

	ABEMA+FULV, N=104			PBO+FULV, N=53		
	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia
SAEs	24 (23,1%)					
Zakończenie leczenia z powodu AEs	11 (10,6%)			2 (3,8%)		
Zgony związane z leczeniem	1 (1,0%)			0		
Ogółem	104 (100,0%)	61 (58,7%)	6 (5,8%)	43 (81,1%)	9 (17,0%)	0
Neutropenia	87 (83,7%)	34 (32,7%)	1 (1,0%)	10 (18,9%)	2 (3,8%)	0
Biegunka	82 (78,8%)	2 (1,9%)	0	6 (11,3%)	0	0
Leukopenia	88 (84,6%)	27 (26,0%)	0	13 (24,5%)	2 (3,8%)	0
Niedokrwistość	77 (74,0%)	20 (19,2%)	0	10 (18,9%)	1 (1,9%)	0
Małopłytkowość	48 (46,2%)	4 (3,8%)	0	5 (9,4%)	1 (1,9%)	0
Wzrost aktywności AST	45 (43,3%)	2 (1,9%)	1 (1,0%)	15 (28,3%)	0	0
Wzrost aktywności ALT	44 (42,3%)	6 (5,8%)	0	13 (24,5%)	0	0
Zmęczenie	24 (23,1%)	0	0	8 (15,1%)	0	0
Mdłości	22 (21,2%)	1 (1,0%)	0	10 (18,9%)	0	0
Zmniejszony apetyt	24 (23,1%)	0	0	6 (11,3%)	0	0
Spadek masy ciała	17 (16,3%)	0	0	1 (1,9%)	0	0

MONARCH plus (NCT02763566; publikacje Zhang 2020, Hu 2025)

Zakażenie górnych dróg oddechowych	16 (15,4%)	0	0	4 (7,5%)	1 (1,9%)	0
Limfocytopenia	26 (25,0%)	13 (12,5%)	1 (1,0%)	1 (1,9%)	0	0
Kaszel	16 (15,4%)	0	0	5 (9,4%)	0	0
Ból brzucha	15 (14,4%)	1 (1,0%)	0	3 (5,7%)	0	0
Wymioty	24 (23,1%)	1 (1,0%)	0	7 (13,2%)	1 (1,9%)	0
Choroba grypopodobna	15 (14,4%)	0	0	5 (9,4%)	0	0
Hipokaliemia	16 (15,4%)	4 (3,8%)	1 (1,0%)	4 (7,5%)	1 (1,9%)	0
Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy	31 (29,8%)	1 (1,0%)	0	1 (1,9%)	0	0
Bezsenność	15 (14,4%)	0	0	1 (1,9%)	0	0

Uwagi

- W badaniu oceniano dwie kohorty: kohortę A, w której
- Ramy czasowe randomizacji: 09.12.2016 – 29.03.2019
- Randomizacja za pomocą losowej sekwencji generowanej komputerowo, do grup ABEMA+FULV i PBO+FULV (kohorta B) w stosunku 2:1, personel ośrodka przydzielał chorych do grup przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej (IWRS), czynniki stratyfikacji: miejsce przerzutów (przerzuty trzewne lub nietrzewne) i oporność na ET (oporność pierwotna lub wtórna).
- Zaślepienie: podwójne; pacjenci, lekarze i badacze byli maskowani w celu przydzielenia leczenia.
- Źródła danych:
 - publikacja Zhang 2020 – DCO: 29.03.2019; mediana FU 12,2 mies. w grupie ABEMA+FULV i 11,1 mies. w PBO+FULV; analiza *interim*
 - publikacja Hu 2025 – DCO: 12.07.2021; mediana FU 26,0 mies. (95% CI: 25,1; 26,4) w grupie ABEMA+FULV i 25,1 mies. (95% CI: 23,2; 26,8) w PBO+FULV; analiza końcowa PFS

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTED]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTED]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis szczegółowej analizy badań <i>FLIPPER</i> i <i>PALOMA-3</i> , ocena ROB 2 badań RCT, opis badań wtórnych, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTED]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis porównania pośredniego (analiza heterogeniczności badań, obliczenia, opis wyników), opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTED]	dyskusja
[REDAKTED]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	21
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	21
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	22
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	23
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	30
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	30
Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie PALBO+FULV w leczeniu chorych na HR+, HER2- ABC.....	31
Tabela 8. Zestawienie definicji punktów końcowych wybranych do analizy w porównaniu pośrednim skuteczności klinicznej.....	44
Tabela 9. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.....	48
Tabela 10. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	51
Tabela 11. Źródła danych prezentujące wyniki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	53
Tabela 12. Przepływ chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	56
Tabela 13. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, według narzędzia RoB2.....	58
Tabela 14. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim.....	63
Tabela 15. Podsumowanie wybranych charakterystyk wyjściowych osób włączonych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	65
Tabela 16. Zestawienie dostępności danych dla danej populacji rozpatrywanej w poszczególnych badaniach dotyczących pacjentek wrażliwych na terapię hormonalną.....	69
Tabela 17. Zestawienie dostępności danych dla danej populacji rozpatrywanej w poszczególnych badaniach dotyczących pacjentek opornych na terapię hormonalną.....	71
Tabela 18. Podsumowanie schematów leczenia stosowanych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	74
Tabela 19. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię (późny nawrót, z wykluczeniem chorych diagnozowanych <i>de novo</i>).....	77

Tabela 20. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię (późny nawrót, z wykluczeniem chorych diagnozowanych <i>de novo</i>); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.	78
Tabela 21. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię (późny nawrót, z wykluczeniem chorych diagnozowanych <i>de novo</i>); model <i>fixed</i>	79
Tabela 22. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena PFS, pacjentki w pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model <i>fixed</i>	79
Tabela 23. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwe na hormonoterapię, ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie <i>de novo</i>).	80
Tabela 24. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwe na hormonoterapię, ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie <i>de novo</i>); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.	81
Tabela 25. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwe na hormonoterapię, ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie <i>de novo</i>); model <i>fixed</i>	82
Tabela 26. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwe na hormonoterapię, ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie <i>de novo</i>); model <i>fixed</i>	82
Tabela 27. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót).	83
Tabela 28. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.	84
Tabela 29. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); model <i>fixed</i>	85
Tabela 30. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); model <i>fixed</i>	86
Tabela 31. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).	87
Tabela 32. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.	88

Tabela 33. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena PFS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model <i>fixed</i>	89
Tabela 34. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena PFS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model <i>fixed</i>	90
Tabela 35. Podsumowanie badań wykorzystanych w eksploracyjnym wariancie porównania pośredniego OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię.	91
Tabela 36. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, wariant podstawowy.....	93
Tabela 37. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, wariant podstawowy; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.....	94
Tabela 38. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, wariant podstawowy; model <i>fixed</i>	95
Tabela 39. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, wariant podstawowy; model <i>fixed</i>	96
Tabela 40. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, analiza wrażliwości – maksymalny FU.	97
Tabela 41. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, analiza wrażliwości – maksymalny FU; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.	98
Tabela 42. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, analiza wrażliwości – maksymalny FU; model <i>fixed</i>	99
Tabela 43. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, analiza wrażliwości – maksymalny FU; model <i>fixed</i>	100
Tabela 44. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót).	101
Tabela 45. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.....	102

Tabela 46. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); model <i>fixed</i> .	103
Tabela 47. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); model <i>fixed</i> .	103
Tabela 48. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS; pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).	104
Tabela 49. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.	105
Tabela 50. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model <i>fixed</i> .	106
Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model <i>fixed</i> .	107
Tabela 52. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS; pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); analiza wrażliwości – maksymalny FU.	107
Tabela 53. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); analiza wrażliwości – maksymalny FU; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.	109
Tabela 54. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena OS, pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); analiza wrażliwości – maksymalny FU; model <i>fixed</i> .	110
Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena OS, pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); analiza wrażliwości – maksymalny FU; model <i>fixed</i> .	110
Tabela 56. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR); pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię.	111
Tabela 57. Wyniki analizy porównania pośredniego: ORR; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.	112
Tabela 58. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ORR, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię; model <i>fixed</i> .	113

Tabela 59. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ORR, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię ogółem; model <i>fixed</i>	114
Tabela 60. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR); pacjentki odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).....	114
Tabela 61. Wyniki analizy porównania pośredniego: ORR; pacjentki odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.....	115
Tabela 62. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena ORR, pacjentki odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model <i>fixed</i>	116
Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ORR, pacjentki odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model <i>fixed</i>	117
Tabela 64. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: zmiana wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).....	117
Tabela 65. Wyniki analizy porównania pośredniego: ocena zmiana wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.....	118
Tabela 66. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; ocena zmiana wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model <i>fixed</i>	119
Tabela 67. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena zmiana wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model <i>fixed</i>	120
Tabela 68. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: czas do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).....	120
Tabela 69. Wyniki analizy porównania pośredniego: czas do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.....	121
Tabela 70. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; czas do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na	

hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model <i>fixed</i>	122
Tabela 71. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, czas do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model <i>fixed</i>	123
Tabela 72. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: czas do pogorszenia jakości życia według podskali oceny bólu kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).	123
Tabela 73. Wyniki analizy porównania pośredniego: czas do pogorszenia jakości życia według podskali oceny bólu kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.	124
Tabela 74. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności; czas do pogorszenia jakości życia według podskali oceny bólu kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model <i>fixed</i>	125
Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, czas do pogorszenia jakości życia według podskali oceny bólu kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); model <i>fixed</i>	126
Tabela 76. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs w 3 lub 4 stopniu.	127
Tabela 77. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.	128
Tabela 78. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem malejącego bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia; model <i>fixed</i>	129
Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs 3 lub 4 stopnia; model <i>fixed</i>	130
Tabela 80. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania SAEs.	130
Tabela 81. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia SAEs, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.	131
Tabela 82. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem malejącego bezpieczeństwa, ocena częstości występowania SAEs; model <i>random</i>	132
Tabela 83. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania SAEs; model <i>random</i>	133

Tabela 84. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia.	133
Tabela 85. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.	134
Tabela 86. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem malejącego bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia; model <i>fixed</i>	135
Tabela 87. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia; model <i>fixed</i>	136
Tabela 88. Wyniki analizy porównania pośredniego (metoda Buchera): ryzyko wystąpienia neutropenii 3 lub 4 stopnia, PALBO+FULV vs komparatory.	136
Tabela 89. Wyniki analizy porównania pośredniego (metoda Buchera): ryzyko wystąpienia leukopenii 3 lub 4 stopnia, PALBO+FULV vs komparatory.	137
Tabela 90. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania niedokrwistości w 3 lub 4 stopniu.	138
Tabela 91. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia niedokrwistości 3 lub 4 stopnia, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.	139
Tabela 92. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem malejącego bezpieczeństwa, ocena częstości występowania niedokrwistości w 3 lub 4 stopniu nasilenia; model <i>fixed</i>	140
Tabela 93. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania niedokrwistości 3 lub 4 stopnia; model <i>fixed</i>	141
Tabela 94. Podsumowanie wyników porównania pośredniego dla skuteczności klinicznej.	142
Tabela 95. Podsumowanie wyników porównania pośredniego dla oceny bezpieczeństwa.	143
Tabela 96. Działania niepożądane zebrane z 3 randomizowanych badań klinicznych (N = 872) oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.	145
Tabela 97. Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją (N = 872).	146
Tabela 98. Charakterystyka metodyki badania <i>FLIPPER</i> ; PALBO+FULV vs PBO+FULV.	168
Tabela 99. Źródła danych prezentujące wyniki badania <i>FLIPPER</i>	169
Tabela 100. Ocena mocy w badaniu <i>FLIPPER</i>	169
Tabela 101. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu <i>FLIPPER</i>	170
Tabela 102. Przepływ pacjentów w badaniu <i>FLIPPER</i>	170
Tabela 103. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>FLIPPER</i> według narzędzia RoB2.	171
Tabela 104. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>FLIPPER</i>	173
Tabela 105. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>FLIPPER</i>	174
Tabela 106. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>FLIPPER</i>	176

Tabela 107. Zużycie leków – ekspozycja, modyfikacja dawkowania, zakończenie leczenia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Albanell 2022, suplement).....	177
Tabela 108. Przeżycie bez progresji choroby (PFS), ocena badacza; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Albanell 2022, <i>Todo</i> 2024).....	179
Tabela 109. Przeżycie bez progresji choroby (PFS), ocena badacza – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Albanell 2022).....	181
Tabela 110. Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych; badanie <i>FLIPPER</i> (Albanell 2022, suplement).....	182
Tabela 111. Przeżycie całkowite (OS); PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Albanell 2022, <i>Todo</i> 2024).....	183
Tabela 112. Odpowiedź na leczenie; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Albanell 2022).....	184
Tabela 113. Kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23 – wartości minimalnej różnicy dla poszczególnych składowych (Tibau 2023).....	186
Tabela 114. Kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23 – odsetek ukończenia oceny na poszczególnych etapach badania; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Tibau 2023).....	187
Tabela 115. Średnie początkowe wartości kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Tibau 2023).....	189
Tabela 116. Istotna poprawa od wartości wyjściowej dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Tibau 2023).....	191
Tabela 117. Zmiana w trakcie wizyty po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Tibau 2023).....	194
Tabela 118. Istotne pogorszenie od wartości wyjściowej dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Tibau 2023).....	196
Tabela 119. Średnia zmiana od wartości wyjściowej wyniku GHS/QoL; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Tibau 2023).....	200
Tabela 120. Czas do pogorszenia (TTD) wyniku GHD/QoL kwestionariusza EORTC QLQ-C30; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Tibau 2023, Tibau 2021).....	200
Tabela 121. Czas do pogorszenia (TTD) wyniku GHD/QoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w podgrupach wyróżnionych na podstawie wystąpienia zdarzenia PFS; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Tibau 2023).....	201
Tabela 122. Ogólne kategorie bezpieczeństwa; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Albanell 2022).....	204
Tabela 123. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Albanell 2022).....	207
Tabela 124. Zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Albanell 2022).....	212
Tabela 125. Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (Albanell 2022).....	218

Tabela 126. Charakterystyka metodyki badania <i>PALOMA-3</i> ; PALBO+FULV vs PBO+FULV	225
Tabela 127. Źródła danych prezentujące wyniki badania <i>PALOMA-3</i>	225
Tabela 128. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu <i>PALOMA-3</i>	227
Tabela 129. Przepływ pacjentów w badaniu <i>PALOMA-3</i>	228
Tabela 130. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>PALOMA-3</i> według narzędzia RoB2.	229
Tabela 131. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>PALOMA-3</i>	231
Tabela 132. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>PALOMA-3</i>	232
Tabela 133. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>PALOMA-3</i>	235
Tabela 134. Schemat dostosowywania dawki palbocyklibu/placebo w badaniu <i>PALOMA-3</i>	235
Tabela 135. Czas od randomizacji do zakończenia leczenia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Turner 2018).	237
Tabela 136. Kolejne ogólnoustrojowe terapie przeciwnowotworowe – odcięcie danych 17.08.2020; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Turner 2018).	238
Tabela 137. Kolejne ogólnoustrojowe terapie przeciwnowotworowe – odcięcie danych 17.08.2020; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Cristofanilli 2022).	239
Tabela 138. Przeżycie bez progresji choroby (PFS), ocena badacza; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Turner 2015, Cristofanilli 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022).	240
Tabela 139. Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych – analiza wstępna; badanie <i>PALOMA-3</i> (Turner 2015).	243
Tabela 140. Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych – analiza końcowa; badanie <i>PALOMA-3</i> (Cristofanilli 2016).	244
Tabela 141. Przeżycie całkowite (OS); PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Turner 2015, Cristofanilli 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022).	245
Tabela 142. Status mutacji <i>ESR1</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>TP53</i> i związek z OS i wcześniejszą chemioterapią; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Cristofanilli 2022).	247
Tabela 143. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Turner 2018).	249
Tabela 144. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Cristofanilli 2022).	250
Tabela 145. Odpowiedź na leczenie; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Turner 2015, Cristofanilli 2016).	251
Tabela 146. Korzyść kliniczna; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Turner 2015, Cristofanilli 2016).	254
Tabela 147. Ocena jakości życia, kwestionariusz EORTC QLQ-C30; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Harbeck 2016).	255

Tabela 148. Ocena jakości życia, kwestionariusz EORTC QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Harbeck 2016).	257
Tabela 149. Czas do pogorszenia jakości życia lub odczuwalnego bólu; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Harbeck 2016).	258
Tabela 150. Ocena częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Turner 2015, Verma 2016).	259
Tabela 151. Ocena częstości występowania ciężkich (<i>serious</i>) zdarzeń niepożądanych; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Turner 2015, Cristofanilli 2016).	260
Tabela 152. Ocena częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Turner 2015, Cristofanilli 2016).	260
Tabela 153. Ocena częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Turner 2015, Cristofanilli 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022).	261
Tabela 154. Ocena częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Turner 2015, Cristofanilli 2016, Verma 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022).	263
Tabela 155. Ocena częstości występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Turner 2015, Cristofanilli 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022).	266
Tabela 156. Ocena częstości występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>PALOMA-3</i> (Turner 2015, Cristofanilli 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022).	275
Tabela 157. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie <i>FLIPPER</i> .	282
Tabela 158. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie <i>PALOMA-3</i> .	283
Tabela 159. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie <i>MONALEESA-3</i> .	285
Tabela 160. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie <i>MONARCH 2</i> .	287
Tabela 161. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie <i>MONARCH plus</i> .	288
Tabela 162. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	291
Tabela 163. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	293
Tabela 164. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	293
Tabela 165. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	294
Tabela 166. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	294

Tabela 167. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	295
Tabela 168. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	295
Tabela 169. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	295
Tabela 170. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	296
Tabela 171. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	297
Tabela 172. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).....	299
Tabela 173. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	302
Tabela 174. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	307
Tabela 175. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	334
Tabela 176. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	334
Tabela 177. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	335
Tabela 178. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania FLIPPER.	337
Tabela 179. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania PALOMA-3.	345
Tabela 180. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania MONALEESA-3.	351
Tabela 181. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania MONARCH 2.	358
Tabela 182. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania MONARCH plus.....	367

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	43
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.	60
Wykres 3. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię (późny nawrót, z wykluczeniem chorych diagnozowanych <i>de novo</i>).	77
Wykres 4. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię (późny nawrót, z wykluczeniem chorych diagnozowanych <i>de novo</i>); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>fixed</i>).	78
Wykres 5. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwe na hormonoterapię, ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie <i>de novo</i>).	80
Wykres 6. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwe na hormonoterapię, ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie <i>de novo</i>); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>fixed</i>).	81
Wykres 7. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót).....	84
Wykres 8. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, odporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>fixed</i>).	85
Wykres 9. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim PFS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).....	88
Wykres 10. Wyniki analizy porównania pośredniego: PFS, pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>fixed</i>).	89
Wykres 11. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, wariant podstawowy.....	94
Wykres 12. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, wariant podstawowy; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>fixed</i>).	95
Wykres 13. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, analiza wrażliwości – maksymalny FU.	97

Wykres 14. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię, eksploracyjna analiza porównania pośredniego, analiza wrażliwości – maksymalny FU; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>fixed</i>).	99
Wykres 15. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporne na hormonoterapię (wczesny nawrót).	101
Wykres 16. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporne na hormonoterapię (wczesny nawrót); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>fixed</i>).	102
Wykres 17. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim OS, pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).	105
Wykres 18. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>fixed</i>).	106
Wykres 19. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim OS; pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); analiza wrażliwości – maksymalny FU.	108
Wykres 20. Wyniki analizy porównania pośredniego: OS, pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); analiza wrażliwości – maksymalny FU; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>fixed</i>).	109
Wykres 21. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim oceny ORR; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię.	112
Wykres 22. Wyniki analizy porównania pośredniego: ORR; pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej wrażliwe na hormonoterapię; PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.	113
Wykres 23. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim oceny ORR; pacjentki oporne na hormonoterapię (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).	115
Wykres 24. Wyniki analizy porównania pośredniego: ORR; pacjentki oporne na hormonoterapię (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania.	116
Wykres 25. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim; ocena zmiana wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).	117
Wykres 26. Wyniki analizy porównania pośredniego: ocena zmiana wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki oporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>fixed</i>). .	119

Wykres 27. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim: czas do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).	120
Wykres 28. Wyniki analizy porównania pośredniego: czas do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>fixed</i>).	122
Wykres 29. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim: czas do pogorszenia jakości życia według podskali oceny bólu kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej).	123
Wykres 30. Wyniki analizy porównania pośredniego: czas do pogorszenia jakości życia według podskali oceny bólu kwestionariusza QLQ-C30; pacjentki odporne na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej); PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>fixed</i>).	125
Wykres 31. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs 3 lub 4 stopnia.	128
Wykres 32. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>fixed</i>).	129
Wykres 33. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia SAEs.	131
Wykres 34. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia SAEs, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>random</i>).	132
Wykres 35. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia.	134
Wykres 36. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych do zakończenia leczenia, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>fixed</i>).	135
Wykres 37. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia niedokrwistości 3 lub 4 stopnia.	139
Wykres 38. Wyniki analizy porównania pośredniego: ryzyko wystąpienia niedokrwistości 3 lub 4 stopnia, PALBO+FULV vs pozostałe interwencje w sieci porównania (model <i>fixed</i>).	140
Wykres 39. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>FLIPPER</i> .	172
Wykres 40. Klinicznie istotna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (za <i>Tibau 2023</i>).	198
Wykres 41. Całkowita zmiana od wartości wyjściowej dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (za <i>Tibau 2023</i>).	199

Wykres 42. Hazard względny wystąpienia pogorszenia wyniku w różnych skalach kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BR23; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (za <i>Tibau 2023</i>).	202
Wykres 43. Czas do pogorszenia (TTD) wyniku GHD/QoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (za <i>Tibau 2023</i>).	203
Wykres 44. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych – ogólne kategorie bezpieczeństwa; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (<i>Albanell 2022</i>).	206
Wykres 45. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (<i>Albanell 2022</i>).	210
Wykres 46. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o nasileniu 3-4 stopnia; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (<i>Albanell 2022</i>).	211
Wykres 47. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych bez względu na nasilenie – AEs ogółem i AEs niehematologiczne; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (<i>Albanell 2022</i>).	216
Wykres 48. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych bez względu na nasilenie – AEs hematologiczne i zaburzenia wyników parametrów biochemicznych; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (<i>Albanell 2022</i>).	217
Wykres 49. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia – AEs ogółem i AEs niehematologiczne; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (<i>Albanell 2022</i>).	222
Wykres 50. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia – AEs hematologiczne i zaburzenia wyników parametrów biochemicznych; PALBO+FULV vs PBO+FULV; badanie <i>FLIPPER</i> (<i>Albanell 2022</i>).	223
Wykres 51. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>PALOMA-3</i>	230

Piśmiennictwo

- Albanell 2022** Albanell J, Martínez MT, Ramos M, O'Connor M, de la Cruz-Merino L, Santaballa A, Martínez-Jañez N, Moreno F, Fernández I, Alarcón J, Virizuela JA, de la Haba-Rodríguez J, Sánchez-Rovira P, González-Cortijo L, Margelí M, Sánchez-Muñoz A, Antón A, Casas M, Bezares S, Rojo F. Randomized phase II study of fulvestrant plus palbociclib or placebo in endocrine-sensitive, hormone receptor-positive/HER2-advanced breast cancer: GEICAM/2014-12 (FLIPPER). *Eur J Cancer* 2022; 161:26-37. DOI:10.1016/j.ejca.2021.11.010
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Ibrance 2025** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: IBRANCE® (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Kraków 2025
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.
- ChPL Ibrance 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego IBRANCE z dnia 25 kwietnia 2025 r. – EMA/N/0000253412. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1147.htm>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2025 r.
- ChPL Verzenios 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios z dnia 07.03.2025 r. – EMA/VR/0000248638. (opublikowano na portalu EMA 07.03.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenios>
Data ostatniego dostępu: 21.05.2025 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Cristofanilli 2016** Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, her2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet oncology* 2016; 17(4):425-439. DOI:10.1016/S1470-2045-2815%2900613-0
- Cristofanilli 2022** Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Iwata H, O'Leary B, André F, Loibl S, Bananis E, Liu Y, Huang X, Kim S, Lechuga Frean MJ, Turner NC. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. *Clin Cancer Res* 2022; 28(16):3433-3442. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-0305
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer.* 2004;43(2):183-194.
- De Laurentiis 2022** De Laurentiis M, Lambertini M, Chia S, Rugo HS, Petrakova K, Villanueva C, Hurvitz S, Thaddeus Beck J, Lteif A, Haftchenary S, Deore U, Wu J, El-Saghir N. Analysis of first-line (1 L) patients (pts) with de novo disease vs late relapse and all pts with vs without prior chemotherapy (CT) in the MONALEESA-3 (ML-3) trial. *Cancer Res* 2022; 82(4 SUPPL). DOI:10.1158/1538-7445.SABCS21-P1-18-11

- Dias 2016** Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011. Updated September 2016.
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borriell J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- EMA 2025** European Medicines Agency. Ibrance (palbociclib).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrance>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- EPAR 2018** EMA/551438/2018, 26 July 2018, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Verzenio. International non-proprietary name: abemaciclib. Procedure No. EMEA/H/C/004302/0000.
Dostęp on-line pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenio-epar-public-assessment-report_en.pdf-0
Data ostatniego dostępu: 29.05.2025
- EudraVigilance 2025** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- FAERS 2025** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- FDA 2025** Highlights of prescribing information IBRANCE® (palbociclib) capsules. Recent changes: 04/2025.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/207103s020lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- Finn 2015** Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(1):25-35. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71159-3
- Finn 2016** Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(20):1925-1936. DOI:10.1056/NEJMoa1607303
- Finn 2020** Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk YV, Thummala A, Voitko N, Bananis E, McRoy L, Wilner K, Huang X, Kim S, Slamon DJ, Ettl J. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). *Breast Cancer Res Treat* 2020; 183(2):419-428. DOI:10.1007/s10549-020-05755-7
- Garly 2023** Garly R, Berg T, Jensen MB, Knoop A, Volmer L, Glavicic V, Khan H, Poulsen PB, Olsen J, Kümler I. A retrospective, non-interventional study of breast cancer patients diagnosed with ER+/HER2 negative, locally advanced or metastatic breast cancer treated with palbociclib in Denmark. *Acta Oncol* 2023; 62(3):290-297. DOI:10.1080/0284186X.2023.2194030

- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- Guo 2024** Guo X, Zhou Y, Zhang K, Lu W, Zhong X, Wu S, Shen L, Chen H, Chen Y. First-line CDK4/6 inhibitor-based combinations for HR+/HER2- advanced breast cancer: A Bayesian network meta-analysis. *J Evid Based Med* 2024; 17(1):106-118. DOI:10.1111/jebm.12571
- Harbeck 2016** Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Bhattacharyya H, Puyana Theall K, Bartlett CH, Loibl S. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016; 27(6):1047-1054. DOI:10.1093/annonc/mdw139
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996-1003.
- Higgins 2024** 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 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hu 2025** Hu X, Zhang Q, Sun T, Yin Y, Li H, Yan M, Tong Z, Li M, Teng Y, Oppermann CP, Kanakasetty GB, Portugal MC, Yang L, Zhang W, Jiang Z. Abemaciclib plus non-steroidal aromatase inhibitor or fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: Final results of the randomized phase III MONARCH plus trial. *Chin Med J (Engl)* 2025; 138(12):1477-1486. DOI:10.1097/CM9.0000000000003151
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jerusalem 2018** Jerusalem G, Fasching PA, Martin M, Pivot X, Petrakova K, Bianchi GV, Nusch A, Sonke GS, De La Cruz Merino L, Vagnon E, et al. Ribociclib (RIB) 1 fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): progression-free survival (PFS) subgroup and tumor response analyses from MONALEESA-3. *Annals of oncology* 2018; 29:viii107. DOI:10.1093/annonc/mdy272.321
- Kaufman 2020** Kaufman PA, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke EM, Andre V, Stoffregen C, Shekarri S, Price GL, Carter GC, Sledge GW Jr. Health-Related Quality of Life in MONARCH 2: Abemaciclib plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer After Endocrine Therapy. *Oncologist* 2020; 25(2):e243-e251. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0551
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Llombart-Cussac 2021** Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruíz-Borrego M, Gavilá J, Sampayo-Cordero M, Aguirre E, Schmid P, Marmé F, Di Cosimo S, Gligorov J, Schneeweiss A, Albanell J, Zamora P, Wheatley D, Martínez-de Dueñas E, Amillano K, Malfettone A, Cortés J. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(12):1791-1799. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.4301
- Llombart-Cussac 2023** Llombart-Cussac A, Sledge G, Toi M, Neven P, Sohn JH, Inoue K, Pivot X, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke E-M, Conte PF, Andre V, Bian Y, Shahir A, Van Hal G. PD13-11 Final Overall Survival Analysis of Monarch 2 : A Phase 3 trial of Abemaciclib Plus Fulvestrant in Patients with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *Cancer Res* 2023; 83(5). DOI:10.1158/1538-7445.SABCS22-PD13-11

- Llombart-Cussac 2025** Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruiz-Borrego M, Gavila J, Schmid P, Zamora P, Wheatley D, Dueñas EM de, Amillano K, Cosimo SD, Anton A, Cottu P, Shimizu E, Fernandez M, Sampayo-Cordero M, Cortés J. Extended follow-up of palbociclib with fulvestrant or letrozole for endocrine-sensitive, hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer in the PARSIFAL trial☆. *ESMO Open*. 2025;10(7). doi:10.1016/j.esmoop.2025.105309
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23(20):3105-3124.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 24/10/2023** 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Neven 2021** Neven P, Johnston SRD, Toi M, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, et al. MONARCH 2: subgroup Analysis of Patients Receiving Abemaciclib Plus Fulvestrant as First-Line and Second-Line Therapy for HR+, HER2--Advanced Breast Cancer. *Clinical cancer research* 2021; 27(21):5801-5809. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-4685
- Neven 2023** Neven P, Fasching PA, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Zarate JP, Wang Y, Chakravartty A, Wang C, Slamon DJ. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant. *Breast Cancer Res* 2023; 25(1):103. DOI:10.1186/s13058-023-01701-9
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- PRAC 2021** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC minutes on 08-11 March 2021
Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-march-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- PRAC 2023** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 13-16 March 2023
Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-march-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- PRAC 2023a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the PRAC meeting on 25-28 September 2023
Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-september-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- R 2025** R Core Team (2025). +R: A Language and Environment for Statistical Computing+. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <<https://www.R-project.org/>>

- Robertson 2016** Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, Shparyk Y, Cardona-Huerta S, Cheung KL, Philco-Salas MJ, Ruiz-Borrego M, Shao Z, Noguchi S, Rowbottom J, Stuart M, Grinsted LM, Fazal M, Ellis MJ. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10063):2997-3005. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32389-3
- Robertson 2025** Robertson JFR, Shao Z, Noguchi S, Bondarenko I, Panasci L, Singh S, Subramaniam S, Ellis MJ. Fulvestrant Versus Anastrozole in Endocrine Therapy-Naïve Women With Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival in the Phase III FALCON Trial. *J Clin Oncol* 2025; 43(13):1539-1545. DOI:10.1200/JCO.24.00994
- Rücker 2015** Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Medical Research Methodology*. 2015;15(1):58. doi:10.1186/s12874-015-0060-8
- Samjoo 2024** Samjoo IA, Hall A, Chen C, Nguyen B-N, Bartlett M, Smith ML, Harbeck N, Cappelleri JC, Karuturi M, Makari D, Arruda LS, Sandin R, Hanson K, Doan J. A systematic review of health-related quality of life outcomes in patients with advanced breast cancer treated with palbociclib. *J Comp Eff Res* 2024; 13(10). DOI:10.57264/ceer-2024-0111
- Shao 2024** Shao H, Zhao M, Guan AJ, Shao T, Zhou D, Yu G, Tang W. A network meta-analysis of efficacy and safety for first-line and second/further-line therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. *BMC Med* 2024; 22(1):13. DOI:10.1186/s12916-023-03238-2
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Slamon 2018** Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenc K, Miller M, Taran T, Jerusalem G. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018; 36(24):2465-2472. DOI:10.1200/JCO.2018.78.9909
- Slamon 2020** Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Sondhi M, Wang Y, Chakravartty A, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Jerusalem G. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(6):514-524. DOI:10.1056/NEJMoa1911149
- Slamon 2024** Slamon DJ, Diéras V, Rugo HS, Harbeck N, Im SA, Gelmon KA, Lipatov ON, Walshe JM, Martin M, Chavez-MacGregor M, Bananis E, Gauthier E, Lu DR, Kim S, Finn RS. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2024; 42(9):994-1000. DOI:10.1200/JCO.23.00137
- Sledge 2017** Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35(25):2875-2884. DOI:10.1200/JCO.2017.73.7585
- Sledge 2020** Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Conte P, Lu Y, Barriga S, Hurt K, Frenzel M, Johnston S, Llombart-Cussac A. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine

- Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(1):116-124. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.4782
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Tibau 2021** Tibau A, Martínez MT, Ramos M, De la Cruz-Merino L, Santaballa A, Connor MO, Martínez-Jañez N, Moreno F, Fernandez-Perez I, Virizuela JA, Alarcón J, de la Haba-Rodríguez J, Sánchez-Rovira P, Albacar CR, Bueno C, Kelly C, Casas M, Bezares S, Rosell L, Albanell J. 94MO Quality of life (QoL) with fulvestrant (FUL)/palbociclib (PAL) versus FUL/placebo (PBO) in postmenopausal women with hormone receptor (HR)+/HER2- endocrine sensitive advanced breast cancer (ABC): Results from GEICAM/2014-12 (FLIPPER) study. *Ann Oncol* 2021; 32:S63. DOI:10.1016/j.annonc.2021.03.108
- Tibau 2023** Tibau A, Martínez MT, Ramos M, De La Cruz-Merino L, Santaballa A, O'Connor M, Martínez-Jañez N, Moreno F, Fernández I, Virizuela JA, Alarcón J, de La Haba-Rodríguez J, Sánchez-Rovira P, Albacar CR, Bueno Muiño C, Kelly C, Casas M, Bezares S, Rosell L, Albanell J. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal women with endocrine-sensitive hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: patient-reported outcomes from the FLIPPER trial. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15:17588359221148921. DOI:10.1177/17588359221148921
- Todo 2024** Todo FGR, Meier L, Martínez MT, López ME, Paris L, O'Connor M, De la Cruz Merino L, Santaballa A, Martínez-Jañez N, Antón FM, Fernández I, Company JA, Keane M, Garcia-Palomo A, Starus A, Portela M, Herranz J, Caballero R, Jones F, Albanell J. Plasma mutational burden in PIK3CA and TP53 independently predicts early progression in patients with HR+/HER2-metastatic breast cancer (MBC) enrolled in the GEICAM/2014-12 FLIPPER trial. *J Clin Oncol* 2024; 42(16)
- Turner 2015** Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(3):209-219. DOI:10.1056/NEJMoa1505270
- Turner 2018** Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(20):1926-1936. DOI:10.1056/NEJMoa1810527
- Urata 2021** Urata Y. Interpretation of network meta-analyses of the efficacy of rheumatoid arthritis drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. n/a(n/a). doi:10.1111/jcpt.13379
- URPL 2025** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- Valkenhoef 2023** van Valkenhoef G, Kuiper J (2023). +gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods+.doi:10.32614/CRAN.package.gemtc <<https://doi.org/10.32614/CRAN.package.gemtc>>, R package version 1.0-2, <<https://CRAN.R-project.org/package=gemtc>>.
- Verma 2016** Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, Colleoni M, Iwata H, Harbeck N, Cristofanilli M, Zhang K, Thiele A, Turner NC, Rugo HS. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016; 21(10):1165-1175. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0097

- VigiAccess 2025** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 07.07.2025 r.
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Welslau 2025** Welslau M, Potthoff K, Zaiss M, Müller L, Brucker C, Salat C, Untch M, Meiler J, Lüftner D, Welt A, Dörfel S, Hagen V, Stein A, Liersch R, Kuhn T, Siebenbach HU, Bing G, Vannier C, Marschner N, Gratzke K. Palbociclib in Combination with either Aromatase Inhibitors or Fulvestrant for Patients with Advanced HR+/HER2- Breast Cancer in Germany: Final Results of the Phase 2 Multicohort INGE-B Trial. *Oncol Res Treat* 2025; 48(1-2):14-25. DOI:10.1159/000542459
- Zhang 2020** Zhang QY, Sun T, Yin YM, Li HP, Yan M, Tong ZS, Oppermann CP, Liu YP, Costa R, Li M, Cheng Y, Ouyang QC, Chen X, Liao N, Wu XH, Wang XJ, Feng JF, Hegg R, Kanakasetty GB, Coccia-Portugal MA, Han RB, Lu Y, Chi HD, Jiang ZF, Hu XC. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12:1758835920963925. DOI:10.1177/1758835920963925