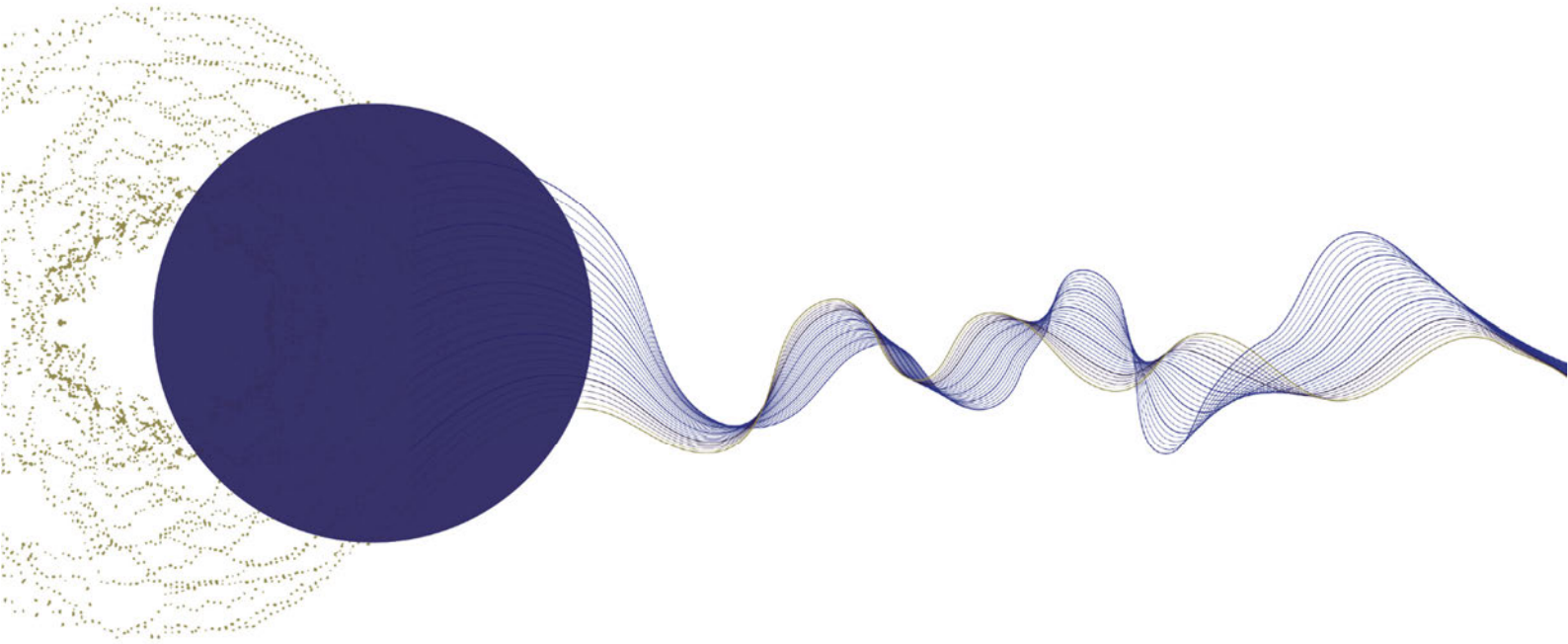


ANALIZA KLINICZNA

Elacestrant (Orserdu®) w leczeniu zawansowanego, hormonowrażliwego, HER2–ujemnego raka piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1

WERSJA 1.0
MAJ 2026, KRAKÓW



hta consulting

HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 14 maja 2026 roku

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o

Ul. Słomińskiego 4

00-204 Warszawa

[redacted]

Spis treści

Indeks skrótów ... 5
Streszczenie ... 7
1. Wstęp ... 12
1.1. Cel analizy klinicznej ... 13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego ... 14
2. Metodyka analizy klinicznej ... 15
2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej ... 15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań ... 15
2.3. Wyszukiwanie badań ... 16
2.3.1. Strategia wyszukiwania ... 16
2.3.2. Przeszukanie źródeł informacji medycznej ... 17
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji ... 18
2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań ... 18
2.5. Ekstrakcja danych ... 19
2.6. Analiza statystyczna ... 19
3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych ... 21
4. Charakterystyka badania EMERALD ... 26
5. Wyniki analizy klinicznej ... 31
5.1. Progresja choroby ... 31
5.2. Przeżycie całkowite pacjentów ... 36
5.3. Odpowiedź na leczenie ... 39
5.4. Czas do rozpoczęcia chemioterapii (TTC) ... 41
5.5. Zaprzestanie terapii ... 41
5.6. Zdarzenia niepożądane ... 43
5.7. Jakość życia pacjentów ... 51
6. Efektywność rzeczywista terapii ... 58
7. Opublikowane przeglądy systematyczne ... 63
8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa ... 67
9. Wnioski ... 69
10. Ograniczenia ... 72
11. Dyskusja ... 76
12. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku ... 81
Bibliografia 82
Spis tabel, rysunków i wykresów ... 89
Aneks A. Wyniki przeszukań dla interwencji ... 94
A.1. Strategie wyszukiwania badań dla interwencji ... 94
A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków dla interwencji ... 95

A.3. Badania wykluczone z analizy w ramach przeszukania dla interwencji 97

[redacted]

B.3. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków dla komparatora . 104
B.4. Badania wykluczone z analizy w ramach przeszukania dla komparatora 105
Aneks C. Charakterystyka badania EMERALD 107
Aneks D. Ocena wiarygodności badania EMERALD 113
Aneks E. Pozostałe wyniki badania EMERALD 116
E.1. Ekspozycja na leczenie 116
E.2. Dalsze postępowanie terapeutyczne 116
Aneks F. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań RWD 117
Aneks G. Formularze użyte w analizie klinicznej 120

Indeks skrótów

AE Zdarzenie niepożądane
(ang. Adverse event)

bd Brak danych

CBR Wskaźnik korzyści klinicznej
(ang. Clinical benefit rate)

CDK 4/6 Kinazy zależne od cyklin 4/6
(ang. Cyclin-dependent kinases 4/6)

CR Całkowita odpowiedź na leczenie
(ang. Complete response)

CI Przedział ufności
(ang. Confidence Interval)

CTH Chemioterapia

ELA Elacestrant

FLV Fulwestrant

ESR1 Mutacja genu receptora estrogenowego
(ang. Estrogen receptor 1)

HER2 Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2
(ang. Human Epidermal Growth Factor Type 2)

HR Hazard względny
(ang. Hazard ratio)

HR+ Obecność receptorów hormonalnych
(ang. Hormone receptor positive)

HTH Hormonoterapia

IA Inhibitor aromatazy

IRC Niezależny komitet oceniający
(ang. Independent Review Committee)

ITT Analiza zgodna z intencją leczenia
(ang. Intention to treat)

mITT Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia
(*ang. Modified Intention to Treat Analysis)*

n Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy/zebrano dane

N Liczebność grupy

NNH Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego
(ang. Number needed to harm)

NNT Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich
(ang. Number needed to treat)

ORR Ogólna odpowiedź na leczenie
(ang. Overall response rate)

OS Przeżycie całkowite
(ang. Overall Survival)

PD Progresja choroby
(ang. Progressive disease)

PFS Przeżycie wolne od progresji choroby
(ang. Progression Free Survival)

PR Częściowa odpowiedź na leczenie
(ang. Partial response)

RD Różnica ryzyka
(ang. Risk difference)

RMST Czas przeżycia do określonego punktu czasowego
(ang. Restricted mean survival time)

RR Ryzyko względne
(ang. Relative risk)

SAE Ciężkie zdarzenia niepożądane
(ang. Serious adverse events)

SDi Stabilna choroba
(ang. Stable disease)

SD Odchylenie standardowe
(ang. Standard deviation)

SE Błąd standardowy
(ang. Standard error)

TRAE Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem
(ang. Treatment-related adverse events)

TTC Czasu do rozpoczęcia chemioterapii
(ang. Time to chemotherapy)

Streszczenie

CEL ANALIZY

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania monoterapii elacestrantem (ELA, produkt leczniczy Orserdu®) w populacjach pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 *albo* łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy (*subpopulacja wyżej opisanej populacji*).

Wnioskowana populacja obejmuje chorych ze wskazania rejestracyjnego EMA dla elacestrantu tj. *„Produkt leczniczy ORSERDU w monoterapii jest wskazany do leczenia kobiet po menopauzie i mężczyzn z ER-dodatnim (ang. estrogen receptor (ER) positive), HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK4/6”* [85]. W wielu badaniach wykazano, że obecność mutacji ESR1 u pacjentów z rakiem piersi w porównaniu z jej brakiem (tj. obecnością ESR1 typu dzikiego) wiąże się z krótszym czasem przeżycia wolnego od progresji oraz krótszym przeżyciem całkowitym. Tym samym przerzutowy lub miejscowo zaawansowany HR+ HER2- rak piersi z obecną mutacją ESR1 jest chorobą o złym rokowaniu, dla których istnieje wysoka niezaspokojona potrzeba medyczna [20, 61, 65, 66]. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u hormonowrażliwych pacjentów, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu hormonoterapii rekomendowane jest zastosowanie terapii celowanych, ukierunkowanych na obecność poszczególnych mutacji [24, 25]. Kluczowy staje się dostęp do terapii ukierunkowanej na obecność mutacji ESR1, która pozwala pokonać oporność na leczenie i stanowi opcję terapeutyczną dla chorych z hormonowrażliwym rakiem piersi. Wnioskiem o refundację objęta jest grupa pacjentów, dla których istnieje wysoka potrzeba dostępu do terapii ukierunkowanej na obecność mutacji ESR1, która przyczynia się do przedłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby.

Mutacja ESR1 ma niemal wyłącznie charakter nabyty [15, 16]. Dłuższa ekspozycja pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi na hormonoterapię zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji ESR1 [12, 17–19]. W przypadku progresji choroby podczas leczenia endokrynnego + CDK4/6i pacjentów klasyfikuje się jako kwalifikujących się lub niekwalifikujących się do dalszego leczenia opartego na terapii endokrynnej. Zgodnie z wytycznymi ESMO pacjenci, którzy pozostawali na wcześniejszej terapii CDK4/6i przez ≥12 miesięcy, są klinicznie definiowani jako „wrażliwi na leczenie endokrynne” i uznawani za kandydatów do dalszego leczenia hormonalnego. W związku z tym subpopulacja z populacji EMA określa szczególną grupę pacjentów wrażliwą na leczenie hormonalne, z długą uprzednią ekspozycją na leczenie endokrynne i inhibitor CDK4/6.

Diagnostyka obejmująca analizę krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) jest kluczowa, ponieważ pozwala na określenie przyczyny oporności na leczenie po przebyciu HTH oraz umożliwia wdrożenie leczenia celowanego elacestrantem [12, 49]. Mutacja ESR1 pojawia się u chorych z progresją po hormonoterapii, dlatego zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej rekomendowane jest wykonywanie badań w kierunku obecności tej mutacji po każdej kolejnej progresji choroby (jeśli nie została ona wykryta na wcześniejszych etapach leczenia) [24–26]. Analiza ctDNA pozwala na dynamiczne śledzenie zmian molekularnych u pacjentów z rakiem piersi i jest to metoda rekomendowana przez Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka [12].

METODYKA

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego opracowanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) oraz dodatkowe źródła w celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie ELA z następującymi komparatorami: hormonoterapią (leczeniem endokrynnym), obejmującym monoterapię z zastosowaniem fulwestrantu, letrozolu, anastrozolu, eksemestanu i tamoksyfenu, chemioterapią oraz sacytuzumabem gowitekanem.

WYNIKI PRZESZUKAŃ

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło **1 randomizowane badanie kliniczne fazy III EMERALD** opisane w 32 publikacjach, do którego włączono pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1, leczonych uprzednio hormonoterapią i inhibitorem CDK4/6. Spośród publikacji włączonych do analizy klinicznej zidentyfikowano ponadto publikację pełnotekstową Bardia 2024, w ramach której w analizie post-hoc uwzględniono subpopulację pacjentów chorych z długą, co najmniej 12-miesięczną ekspozycją na leczenie zawierające inhibitor CDK 4/6. **Badanie EMERALD dostarcza zatem danych dla populacji objętych wnioskiem o refundację elacestrantu w Polsce.** W badaniu porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania ELA w porównaniu z hormonoterapią (HTH), obejmującą monoterapię z zastosowaniem fulwestrantu, letrozolu, anastrozolu lub eksemestanu.

W ramach przeprowadzonych przeszukań zidentyfikowano również 3 przeglądy systematyczne, a do analizy efektywności rzeczywistej zakwalifikowano 2 badania. W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej, [redacted] nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria kwalifikacji, które umożliwiłyby wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ELA w porównaniu z chemioterapią oraz sacytuzumabem gowitekanu w populacji docelowej tj. wśród chorych z HR+ HER2- zaawansowanym rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 po niepowodzeniu terapii endokrynnej zawierającej inhibitor CDK 4/6, w tym terapii trwającej co najmniej 12 mies.

CHARAKTERYSTYKA BADANIA KLINICZNEGO EMERALD

Badanie EMERALD stanowiło randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy. Randomizację w układzie grup równoległych w stosunku 1:1 przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na status mutacji w genie ESR1 (ang. *estrogen receptor 1*), wcześniejsze leczenie fulwestrantem oraz obecność przerzutów trzewnych (tj. obejmujących: płuca, wątrobę, mózg, opłucną, otrzewną). Badanie przeprowadzono u kobiet po menopauzie i mężczyzn z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, hormonowrażliwym, HER2-ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej jedną linię HTH, w tym terapię z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6. Badanie miało charakter wieloośrodkowy.

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania monoterapii ELA w porównaniu z HTH, obejmującą monoterapię z zastosowaniem anastrozolu, letrozolu, eksemestanu lub fulwestrantu u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, zarówno z obecną mutacją w genie ESR1 jak i u chorych bez tej mutacji.

W ramach badania zrandomizowano łącznie 478 pacjentów (kobiety po menopauzie i mężczyźni) z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej jedną linię HTH, w tym terapię z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6. W badaniu przeprowadzono stratyfikację ze względu na status mutacji w genie ESR1. Obecność aktywującej mutacji w genie ESR1 stwierdzono łącznie u 228 pacjentów (odpowiednio 115 chorych w ramieniu badanym i 113 pacjentów w grupie kontrolnej). Analizy odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa ELA vs HTH zostały przeprowadzone przez autorów badania dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT), w tym dla populacji chorych z obecną mutacją w genie ESR1.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii ELA w populacji chorych z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 stanowiły podstawę zarejestrowania produktu leczniczego Orserdu® przez agencję regulatorową EMA w 2023 roku we wskazaniu stanowiącym przedmiot niniejszej analizy klinicznej [11]. Ponadto, autorzy badania przeprowadzili analizy post-hoc odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania ELA z HTH w populacji pacjentów z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 z uprzednią długą, trwającą ponad 12 miesięcy ekspozycją na leczenie endokrynne z inhibitorem CDK 4/6.

W populacji pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 ramiona ELA i HTH były porównywalne w zakresie charakterystyk wyjściowych. Wszyscy pacjenci w ramieniu ELA i HTH przebyli uprzednio leczenie inhibitorami CDK 4/6. Większość chorych z obu ramion badania miało uprzednią długą, trwającą ponad 12 miesięcy ekspozycję na leczenie endokrynne z inhibitorem CDK 4/6 (70 tj. 159 pacjentów, odpowiednio 78 chorych w ramieniu badanym i 81 pacjentów w grupie kontrolnej).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu EMERALD było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) w ocenie niezależnego komitetu oceniającego (IRC, ang. *Independent Review Committee*). Mediana okresu obserwacji dla zaktualizowanej analizy dla przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 24,0 mies., a mediana dla końcowej analizy dla przeżycia całkowitego wyniosła 26,0 mies.

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

W badaniu klinicznym EMERALD wykazano, że stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnym statystycznie i klinicznie **wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby** w ocenie zaślepionego IRC u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1, wiążąc się z istotną statystycznie i klinicznie **45-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby** (HR = 0,55 [0,39; 0,77]). W 12. miesiącu od randomizacji odsetek pacjentów pozostających wolnych od progresji choroby lub zgonu był ponad 3-krotnie dłuższy w grupie leczonej ELA względem grupy kontrolnej (27% vs 8%). Po pół roku, tj. w 18. miesiącu od randomizacji odsetek pacjentów leczonych ELA i pozostających wolnych od progresji choroby lub zgonu utrzymał się na stabilnym poziomie wynosząc 24%.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ELA i HTH odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 (HR = 0,90 [0,63; 1,30]). Jednakże analiza stanowiąca uzupełnienie do analizy HR tj. analiza czasu przeżycia do określonego punktu czasowego (RMST, ang. *restricted mean survival time*) wykazała, że stosowanie ELA w porównaniu z HTH jest związane z istotnym statystycznie wydłużeniem średniego czasu przeżycia pacjenta do określonego punktu czasowego (p = 0,0015). RMST w ramieniu ELA był dłuższy od RMST w ramieniu HTH o 4,08 mies. [1,57; 6,59].

Stosowanie ELA w porównaniu z HTH u pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 wiązało się z przewagą w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyrażonej poprzez:

- istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania stabilizacji choroby trwającej co najmniej ≥6 tyg. od randomizacji w ocenie zaślepionego IRC (RR = 1,93 [1,27; 2,94]; NNT = 4 [3; 10]),
- istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania stabilizacji choroby trwającej co najmniej ≥24 tyg. od randomizacji w ocenie zaślepionego IRC (RR= 2,41 [1,11; 5,22]; NNT = 9 [5; 53]),
- istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania korzyści klinicznej (CBR, ang. *Clinical benefit rate*):
  - w ocenie zaślepionego IRC (RR = 2,09 [1,11; 3,91]; NNT = 8 [4; 42]) oraz
  - w ocenie badacza (RR = 2,27 [1,19; 4,34]; NNT = 7 [4; 26]),
- istotne statystycznie zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby w ocenie zaślepionego IRC u pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie (RR = 0,59 [0,43; 0,81]; NNT = 4 [3; 8]) oraz
- istotne statystycznie zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby w ocenie zaślepionego IRC u pacjentów, u których możliwa była ocena CBR (RR = 0,71 [0,56; 0,89]; NNT = 5 [3; 14]).

W badaniu klinicznym EMERALD wykazano, że stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiązało się **z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby** w populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 z długą ekspozycją na leczenie endokrynne, tj. po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6, wiążąc się z **59-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby** (HR = 0,41 [0,26; 0,63]). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z obecną mutacją w genie ESR1 z uprzednią długą, trwającą ponad 12 miesięcy ekspozycją na leczenie inhibitorem CDK 4/6 była ponad 4-krotnie dłuższa w grupie badanej w porównaniu z kontrolną, wynosząc odpowiednio aż 8,6 mies. u pacjentów leczonych ELA w porównaniu z 1,9 mies. u chorych stosujących HTH. Stanowi to bezwzględną korzyść wynoszącą aż 6,7 miesiąca na korzyść elacestrantu. Wynik ten jest szczególnie istotny w kontekście europejskich wytycznych praktyki klinicznej ESMO 2025 [62], silnie rekomendujących (kategoria i siła zalecenia: I, A) stosowanie elacestrantu u chorych z mutacją ESR1, w tym zwłaszcza chorych wykazujących wrażliwość na leczenie hormonalne (*endocrine sensitivity*), definiowaną jako długi czas wolny od progresji na wcześniejszej linii leczenia endokrynnego.

[redacted]

WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

Profil bezpieczeństwa ELA jest akceptowalny, a występujące zdarzenia niepożądane są łatwe do opanowania i mają niespecyficzny charakter.

Leczenie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem występowania takich niespecyficznych zdarzeń jak zmniejszony apetyt, nudności, wymioty, zaparcia i dyspepsja.

U pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 ryzyko wystąpienia AE niezależnie od stopnia, AE 3–4. stopnia, TRAE 3–4. stopnia, TR-SAE, SAE oraz TRAE prowadzących do przerwania leczenia było porównywalne pomiędzy leczonymi ELA i HTH. Stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia TRAE ogółem (RR = 1,34 [1,04; 1,72]; NNH = 6 [3; 39]) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (RR = 3,29 [1,49; 7,29]; NNH = 6 [4; 16]).

U chorych z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 leczenie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia nudności oraz wymiotów.

JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW

W trakcie trwania terapii w obu ramionach badania EMERALD jakość życia życia pacjentów utrzymywała się na podobnym poziomie, a zmiany w jej obrębie nie były znaczne. Autorzy badania EMERALD wskazali, że w analizowanych okresach czasu nie odnotowano różnic w zakresie jakości życia pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi i chorych z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [13–16].

EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA ELACESTRANTU

Terapia ELA wykazuje wysoką skuteczność obserwowaną w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Mediana czasu do zastosowania kolejnej terapii wśród leczonych ELA wyniosła ponad 8 mies., a wysokie korzyści terapeutyczne były odnotowywane u chorych niezależnie od liczby wcześniejszych linii leczenia, wcześniejszego leczenia fulwestrantem i chemioterapią oraz wśród chorych z obecnością przerzutów trzewnych.

WNIOSKI

Terapia elacestrantem pozwala przełamanie mechanizmu oporności na terapię endokrynną spowodowaną mutacją w genie ESR1, będąc pierwszą skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z HR+ HER2- zaawansowanym rakiem piersi z mutacją ESR1, u których standardowe terapie są mniej skuteczne. **Wyniki badania EMERALD potwierdzają istotny klinicznie oraz statystycznie bardzo dobry efekt terapeutyczny uzyskany u pacjentów leczonych ELA w porównaniu z HTH.**

Stosowanie ELA w porównaniu z leczeniem endokrynnym wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby, a bardzo dobry efekt terapeutyczny jest obecny zwłaszcza wśród chorych z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 z długą ekspozycją na leczenie endokrynne, tj. po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6.

Profil bezpieczeństwa ELA stosowanego w badaniu EMERALD jest akceptowalny, zdarzenia niepożądane są łatwe do opanowania i mają niespecyficzny charakter, a badania efektywności rzeczywistej potwierdzają jego dobrą skuteczność w populacji stanowiącej przedmiot niniejszej analizy.

1. Wstęp

Mutacja ESR1 jest biomarkerem prognostycznym, którego obecność u pacjentów z rakiem piersi jest związana z większym obciążeniem klinicznym. Przedłużona ekspozycja na HTH u chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi zwiększa ryzyko wystąpienia oporności na HTH, co w konsekwencji może prowadzić do szybszego postępu choroby i skrócenia czasu trwania leczenia [1–4].

Obecność mutacji ESR1 jest znaczącym czynnikiem odpowiadającym za nabytą oporność HTH, a mutacja ta występuje nawet u połowy pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [5–7]. Rokowanie u pacjentów z mutacją ESR1 jest złe. Obecność mutacji ESR1 w porównaniu z brakiem mutacji ESR1 wiąże się z krótszym czasem przeżycia wolnego od progresji oraz krótszym przeżyciem całkowitym pacjentów [2, 8–10].

W populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 i progresją choroby po co najmniej jednej linii HTH, w tym z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 istnieje zatem wysoka, niezaspokojona potrzeba dotycząca dostępu do skutecznych terapii ukierunkowanych molekularnie na obecność na mutacji ESR1, umożliwiających pokonanie oporności na leczenie wywołanej przez ESR1 i opóźnienie progresji choroby, przy jednoczesnym dobrze tolerowanym i możliwym do opanowania profilu bezpieczeństwa.

Ponieważ mutacje w genie ESR1 mają w przeważającej mierze charakter nabyty, pojawiający się jako mechanizm oporności w trakcie lub po zakończeniu hormonoterapii (szczególnie z użyciem inhibitorów aromatazy), tradycyjna biopsja tkankowa guza pierwotnego jest nieadekwatna do ich wykrywania. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi i praktyką kliniczną, optymalną i dominującą metodą oceny statusu mutacji ESR1 u pacjentów z rozsianym rakiem piersi jest biopsja płynna oparta na analizie wolnokrążącego DNA nowotworowego (ctDNA) z osocza. Krew uzyskana z rutynowego pobrania stanowi optymalny materiał biologiczny, pozwalający na szybką i małoinwazyjną identyfikację pacjentów kwalifikujących się do terapii celowanej elacestrantem.

Do niedawna pacjenci z mutacją ESR1 nie mieli dostępu do terapii ukierunkowanej na tę mutację, a ich leczenie obejmowało terapie, które nie dysponują danymi klinicznymi dla ww. mutacji. Elacestrant jest pierwszą terapią celowaną, która została zatwierdzona przez agencje regulatorowe w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego HR+ HER2- raka piersi z obecną mutacją ERS1. Stosowany doustnie produkt leczniczy Orserdu® należący do grupy SERD pozwala przezwyciężyć nabytą oporność na leczenie zależną od ESR1, ponieważ przyczynia się do degradacji ERα. Elacestrant w porównaniu z innymi lekami (np. fulwestrantem) ma wyższe powinowactwo do ERα w którym domena wiążąca uległa zmianie wskutek pojawienia się mutacji ESR1. Elacestrant przełamuje oporność zależną od ESR1, oferując nową opcję leczenia dla pacjentów z ER+/HER2- z mutacją ESR1, u których standardowe terapie są znacznie mniej skuteczne.

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania monoterapii elacestrantem (ELA, produkt leczniczy Orserdu®) w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zawansowanego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi u pacjentów z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [17, 18].

Raport HTA obejmuje populacje pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 *albo* łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy (*subpopulacja wyżej opisanej populacji*).

Wnioskowana populacja obejmuje chorych ze wskazania rejestracyjnego EMA dla elacestrantu tj. *„Produkt leczniczy ORSERDU w monoterapii jest wskazany do leczenia kobiet po menopauzie i mężczyzn z ER-dodatnim (ang. estrogen receptor (ER) positive), HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK4/6”* [85]. W wielu badaniach wykazano, że obecność mutacji ESR1 u pacjentów z rakiem piersi w porównaniu z jej brakiem (tj. obecnością ESR1 typu dzikiego) wiąże się z krótszym czasem przeżycia wolnego od progresji oraz krótszym przeżyciem całkowitym. Tym samym przerzutowy lub miejscowo zaawansowany HR+ HER2- rak piersi z obecną mutacją ESR1 jest chorobą o złym rokowaniu, dla których istnieje wysoka niezaspokojona potrzeba medyczna [20, 61, 65, 66]. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u hormonowrażliwych pacjentów, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu hormonoterapii rekomendowane jest zastosowanie terapii celowanych, ukierunkowanych na obecność poszczególnych mutacji [24, 25]. Kluczowy staje się dostęp do terapii ukierunkowanej na obecność mutacji ESR1, która pozwala pokonać oporność na leczenie i stanowi opcję terapeutyczną dla chorych z hormonowrażliwym rakiem piersi. Wnioskiem o refundację objęta jest grupa pacjentów, dla których istnieje wysoka potrzeba dostępu do terapii ukierunkowanej na obecność mutacji ESR1, która przyczynia się do przedłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby.

Mutacja ESR1 ma niemal wyłącznie charakter nabyty [15, 16]. Dłuższa ekspozycja pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi na hormonoterapię zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji ESR1 [12, 17–19]. W przypadku progresji choroby podczas leczenia endokrynnego i inhibitorem CDK4/6 pacjentów klasyfikuje się jako kwalifikujących się lub niekwalifikujących się do dalszego leczenia opartego na terapii endokrynnej („*endocrine sensitive*” i „*endocrine resistant*”). Zgodnie z wytycznymi ESMO pacjenci, którzy pozostawali na wcześniejszej terapii inhibitorem CDK4/6 przez ≥12

miesięcy, są klinicznie definiowani jako „wrażliwi na leczenie endokrynne" i uznawani za kandydatów do dalszego leczenia hormonalnego. W związku z tym subpopulacja z populacji EMA określa szczególną grupę pacjentów wrażliwą na leczenie hormonalne, z długą uprzednią ekspozycją na leczenie endokrynne i inhibitor CDK4/6.

Diagnostyka obejmująca analizę krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) jest kluczowa, ponieważ pozwala na określenie przyczyny oporności na leczenie po przebyciu HTH oraz umożliwia wdrożenie leczenia celowanego elacestrantem [12, 49]. Mutacja ESR1 pojawia się u chorych z progresją po hormonoterapii, dlatego zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej rekomendowane jest wykonywanie badań w kierunku obecności tej mutacji po każdej kolejnej progresji choroby (jeśli nie została ona wykryta na wcześniejszych etapach leczenia) [24–26]. Analiza ctDNA pozwala na dynamiczne śledzenie zmian molekularnych u pacjentów z rakiem piersi i jest to metoda rekomendowana przez Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka [12].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [19].

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

Kryteria	Opis
Populacja	• Kobiety po menopauzie i mężczyźni z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR-dodatnim (HR+, ang. *hormone receptor positive*), HER2-ujemnym (HER2-, ang. *human epidermal growth factor receptor 2*) rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 (ang. *estrogen receptor 1*), którzy przebyli co najmniej jedną linię hormonoterapii (HTH), łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 (ang. *cyclin-dependent kinases 4/6*) i spełniają kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego *albo* łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 (ang. *cyclin-dependent kinases 4/6*) trwającą co najmniej 12 miesięcy i spełniają kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (*subpopulacja wyżej opisanej populacji*)
Interwencja	• Monoterapia elacestrantem (ELA).
Komparator[a]	• Hormonoterapia (leczenie endokrynne), obejmująca monoterapię z zastosowaniem fulwestrantu, letrozolu, anastrozolu, eksemestanu, tamoksyfenu, • chemioterapia, • sacytuzumab gowitekan.
Punkty końcowe	• Przeżycie całkowite pacjentów, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie, • czas do rozpoczęcia chemioterapii, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.
Metodyka	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.

a) Charakterystyka komparatorów została przedstawiona w APD [19].

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Spodziewając się braku porównań bezpośrednich dla elacestrantu z sacytuzumabem gowitekanem i chemioterapią przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań klinicznych umożliwiających porównanie pośrednie ww. terapii. [redacted]

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	• Kobiety po menopauzie i mężczyźni z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR-dodatnim (HR+, ang. *hormone receptor positive*), HER2-ujemnym (HER2-, ang. *human epidermal growth factor receptor 2*) rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 (ang. *estrogen receptor 1*), którzy przebyli co najmniej jedną linię hormonoterapii (HTH), łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 (ang. *cyclin-dependent kinases 4/6*) i spełniają kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego *albo* łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 (ang. *cyclin-dependent kinases 4/6*) trwającą co najmniej 12 miesięcy i spełniają kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (*subpopulacja wyżej opisanej populacji*)	Pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, hormonowrażliwym, HER2-ujemnym rakiem piersi bez obecnej aktywującej mutacji w genie ESR1
Interwencja	• Monoterapia elacestrantem (ELA).	X

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator[a]	• Hormonoterapia (leczenie endokrynne), obejmująca monoterapię z zastosowaniem fulwestrantu, letrozolu, anastrozolu, eksemestanu, tamoksyfenu, • chemioterapia, • sacytuzumab gowitekan.	X
Punkty końcowe	• Przeżycie całkowite pacjentów, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie, • czas do rozpoczęcia chemioterapii, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.	X
Metodyka	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.	• Badania kliniczne jednoramienne i badania randomizowane bez grupy kontrolnej, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).	• Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.

a) Charakterystyka komparatorów została przedstawiona w APD [19].

2.3. Wyszukiwanie badań

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

Przeszukania elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków ([redacted]). Analitycy dokonywali kolejnych prób oraz korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania końcowej wersji strategii wyszukiwania. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi i uzyskano strategie wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwań do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategie wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmujące doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba ([redacted]). Poprawność przeprowadzonych przeszukań (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka ([redacted]). Strategie wyszukiwania wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

[redacted]

2.3.2. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [18]. Korzystano z:

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i konferencji naukowych (AACR, ABC, ASCO, EBCC, ESMO, SABCS),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych (Stemline),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, NICE).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w listopadzie 2025 roku, a jego aktualizację przeprowadzono w kwietniu 2026 roku.

[redacted]

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.5) przez *The Cochrane Collaboration* [21]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

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

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

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

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

Przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR II [22].

Formularze do ww. skal oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych zostały przedstawione w Aneksie (Aneks F).

Wiarygodność badań obserwacyjnych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wieloośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekutywną rekrutacją pacjentów, w których jasno określono: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktacje w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie analizy w warstwach.

2.5. Ekstrakcja danych

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

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

2.6. Analiza statystyczna

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

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, gdy kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, ang. *hazard ratio*).Przedstawiano wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone

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

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

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 703 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 546 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 37 publikacji (Rysunek 1, Rysunek 2).

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło **1 randomizowane badanie kliniczne fazy III EMERALD** opisane w 32 publikacjach (Tabela 3) odpowiadające populacji objętej wnioskiem o refundację (Rozdz. 1.2, Tabela 1). Spośród publikacji włączonych do analizy klinicznej zidentyfikowano ponadto publikację pełnotekstową Bardia 2024 [6], w ramach której w analizie post-hoc uwzględniono pacjentów z długą, co najmniej 12-miesięczną ekspozycją na leczenie endokrynne zawierające inhibitor CDK 4/6. **Badanie EMERALD dostarcza zatem danych dla populacji objętych wnioskiem o refundację elacestrantu w Polsce.**

Badanie EMERALD zostało przeprowadzone u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, hormonowrażliwym, HER2-ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej jedną linię hormonoterapii, w tym terapię z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6. W badaniu uwzględniono zarówno pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1, jak i chorych bez mutacji w genie ESR1. W badaniu przeprowadzono stratyfikację ze względu na obecność ww. mutacji, tym samym spełnione zostało kryterium włączenia do AKL W ramach badania oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania monoterapii elacestrantem w porównaniu z hormonoterapią, która obejmowała monoterapię z zastosowaniem fulwestrantu, letrozolu, anastrozolu lub eksemestanu. Badanie EMERALD umożliwia porównanie bezpośrednie z komparatorem odpowiadającym terapii endokrynnej stosowanej w Polsce w populacjach zgodnych z wnioskiem o refundację [23, 24].

W ramach przeprowadzonych przeszukań zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne obejmujące stosowanie elacestrantu w analizowanej populacji chorych. Ponadto, do analizy efektywności rzeczywistej (RWD, ang. *real-world data*) zakwalifikowano 2 badania (Tabela 3).

Mutacja ESR1 jest biomarkerem prognostycznym, którego obecność u pacjentów z rakiem piersi jest związana z większym obciążeniem klinicznym. Rokowanie u pacjentów z mutacją ESR1 jest gorsze w porównaniu z rokowaniem u chorych bez tej mutacji tj. z ESR1 typu dzikiego [2, 4]. Obecność nabytej aktywującej mutacji ESR1 prowadzi do niepohamowanego podziału komórek oraz wzrostu guza i jest kluczową przyczyną oporności na leczenie, co pogarsza rokowanie chorych na raka piersi [25, 26]. Obecność mutacji ESR1 w porównaniu z jej brakiem wiąże się z krótszym czasem przeżycia wolnego od progresji oraz krótszym przeżyciem całkowitym [2, 8–10] (por. APD, Rozdz. 2.6. [19]), stąd konieczne jest, by porównanie interwencji i komparatorów było przeprowadzone w homogennych populacjach chorych z zaawansowanym rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1, u których wystąpiło niepowodzenie terapii zawierającej inhibitor CDK 4/6.

[redacted] nie zidentyfikowały badań, w ramach których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii sacytuzumabem gowitekanem oraz chemioterapią wśród pacjentów z populacji docelowej tj. u kobiet po menopauzie i mężczyzn z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1, którzy przebyli co najmniej jedną linię hormonoterapii w tym terapię z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6, a także wśród chorych z długą ekspozycją na leczenie z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6. Stąd porównanie w ramach analizy klinicznej elacestrantu z sacytuzumabem gowitekanem oraz z chemioterapią nie było możliwe do przeprowadzenia. Niemniej analiza kliniczna dostarcza wiarygodnych danych dla porównania bezpośredniego elacestrantu z terapią endokrynną stosowaną w populacji pacjentów zgodną z wnioskiem refundacyjnym.

W toku przeszukań dla komparatorów zidentyfikowano dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania III fazy o akronimach TROPiCS-02 i EVER-132-002. W badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania **sacytuzumabu gowitekanu w porównaniu z chemioterapią** (terapie te stanowią komparatory dla elacestrantu) u wcześniej leczonych chorych z HR+ HER2- rakiem piersi. We wspomnianych badaniach nie przeprowadzono analiz dla populacji pacjentów z obecną mutacją w genie ESR1, co uniemożliwia ich uwzględnienie w analizie klinicznej dla elacestrantu.

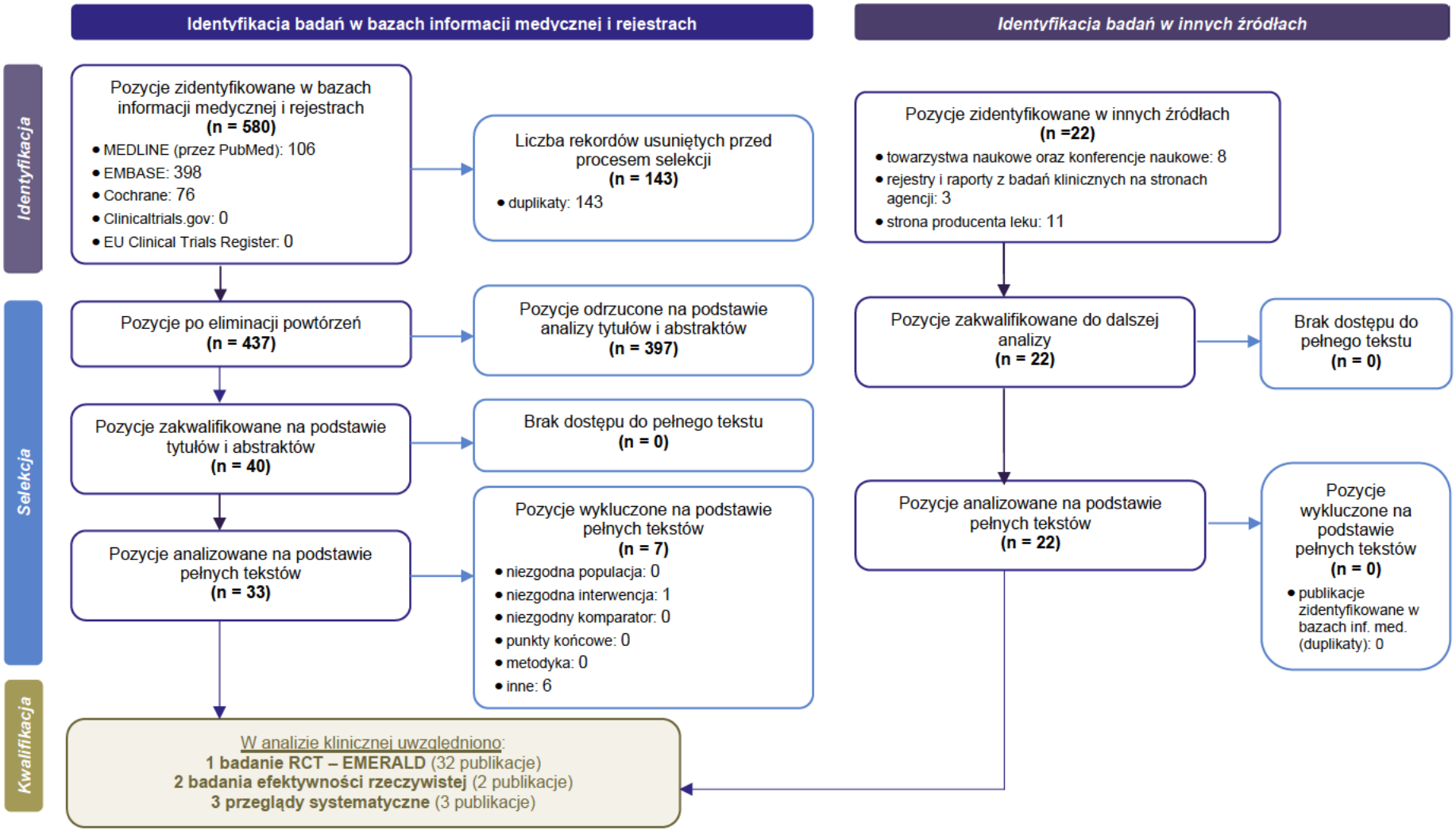
Tabela 3.
Badania i publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
	Badanie kliniczne EMERALD		
1.	**Aftimos 2023**	Abstrakt i poster konferencyjny	[27]
2.	**Aftimos 2022**	Abstrakt i poster konferencyjny	[28]
3.	**Aftimos 2020**	Abstrakt konferencyjny	[29]
4.	**Bardia 2025**	Abstrakt i poster konferencyjny	[30]
5.	**Bardia 2024a**	Publikacja pełnotekstowa*	[6]
6.	**Bardia 2024b**	Abstrakt i poster konferencyjny	[31]
7.	**Bardia 2024c**	Abstrakt i poster konferencyjny	[32]
8.	**Bardia 2024d**	Abstrakt i poster konferencyjny	[33]
9.	**Bardia 2024e**	Poster konferencyjny	[34]
10.	**Bardia 2023a**	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[35]
11.	**Bardia 2023b**	Abstrakt i poster konferencyjny	[36]
12.	**Bardia 2023c**	Poster konferencyjny	[37]
13.	**Bardia 2022a**	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[38]
14.	**Bardia 2022b**	Poster konferencyjny	[39]
15.	**Bardia 2022c**	Poster konferencyjny	[40]
16.	**Bardia 2020**	Abstrakt konferencyjny	[41]
17.	**Bardia 2019a**	Publikacja pełnotekstowa	[42]
18.	**Bardia 2019b**	Abstrakt konferencyjny	[43]
19.	**Bidard 2022**	Publikacja pełnotekstowa	[44]

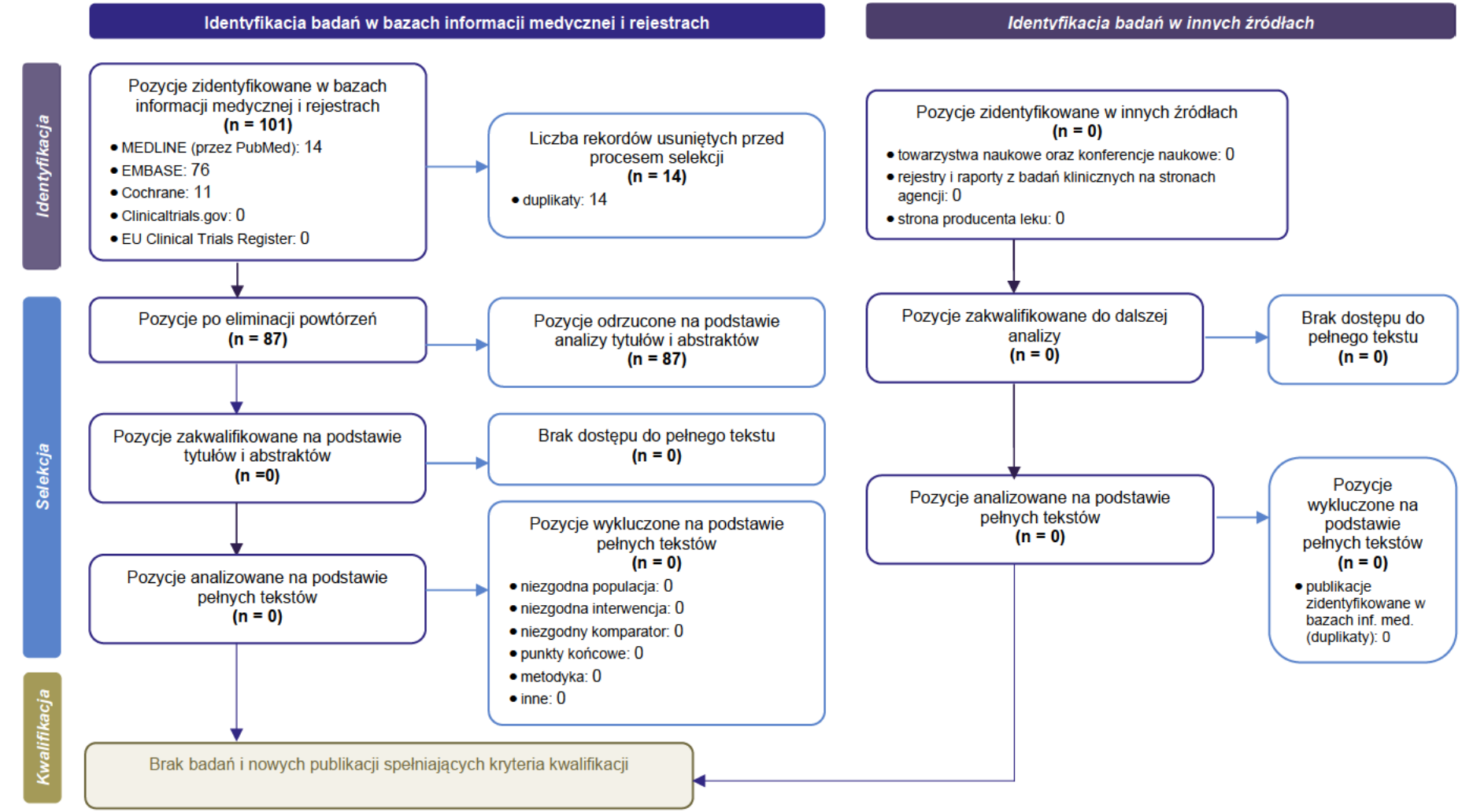
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
20.	**Cortes 2024**	Abstrakt i poster konferencyjny	[14]
21.	**Cortes 2023a**	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[15]
22.	**Cortes 2023b**	Poster konferencyjny	[16]
23.	**Cortes 2023c**	Poster konferencyjny	[13]
24.	**Kaklamani 2023a**	Abstrakt i poster konferencyjny	[45]
25.	**Kaklamani 2023b**	Abstrakt i poster konferencyjny	[46]
26.	**Kaklamani 2022**	Abstrakt i poster konferencyjny	[47]
27.	**Shah 2024**	Publikacja pełnotekstowa	[48]
28.	**EUCTR2018-002990-24-PT**	Dane z rejestru badań EMA	[49]
29.	**NCT03778931**	Dane z clinicaltrials.gov	[50]
30.	**Raport EMA EPAR 2023**		[11]
31.	**Raport FDA 2022**		[51]
32.	**Raport NICE 2025**		[52]
	Badania efektywności rzeczywistej		
1.	**Lloyd 2025**	Publikacja pełnotekstowa	[53]
2.	**Rugo 2025**	Publikacja pełnotekstowa	[54]
	Przeglądy systematyczne		
1.	**Buonaiuto 2025**	Publikacja pełnotekstowa	[55]
2.	**Huang 2024**	Publikacja pełnotekstowa	[56]
3.	**Shao 2024**	Publikacja pełnotekstowa	[57]
	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		[redacted]

* Publikacja dla populacji 2. Obejmująca chorych z długą ekspozycją na leczenie hormonalne skojarzone z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie z listopada 2025 roku)



Rysunek 2.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie aktualizacyjne z kwietnia 2026 roku)



4. Charakterystyka badania EMERALD

Badanie EMERALD stanowiło randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy (typ badania IIA wg AOTMiT). Randomizację w układzie grup równoległych w stosunku 1:1 (Rysunek 3) przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na status mutacji w genie ESR1 (*ang. estrogen receptor 1*), wcześniejsze leczenie fulwestrantem (FLV) i obecność przerzutów trzewnych (tj. obejmujących: płuca, wątrobę, mózg, opłucną, otrzewną). Badanie przeprowadzono u kobiet po menopauzie i mężczyzn z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, hormonowrażliwym, HER2-ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej jedną linię HTH, w tym terapię z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6. Terapia przerzutowego lub miejscowo zawansowanego HR+ HER2- raka piersi mogła obejmować nie więcej niż jedną linię CTH. Badanie miało charakter wieloośrodkowy.

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania monoterapii elacestrantem (ELA) w porównaniu z hormonoterapią[1] (HTH), obejmującą monoterapię z zastosowaniem anastrozolu, letrozolu, eksemestanu lub fulwestrantu. Ramię badane (ELA) jest zgodne z dawkowaniem produktu leczniczego Orserdu® zarejestrowanym przez EMA. W raporcie EMA wskazano, że leki stosowane w ramieniu HTH były zgodne z wytycznymi ESMO 2021 [4] i stanowiły odpowiednie opcje terapeutyczne dla pacjentów kwalifikujących się do stosowania leczenia endokrynnego [11].

W ramach badania zrandomizowano łącznie 478 pacjentów (kobiety po menopauzie i mężczyźni) z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej jedną linię HTH, w tym terapię z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 (Rysunek 4). W badaniu przeprowadzono stratyfikację ze względu na status mutacji w genie ESR1. Obecność aktywującej mutacji w genie ESR1 stwierdzono łącznie u 228 pacjentów (odpowiednio 115 chorych w ramieniu badanym i 113 pacjentów w grupie kontrolnej). Analizy odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa ELA vs HTH zostały przeprowadzone przez autorów badania dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT), w tym dla populacji chorych z obecną mutacją w genie ESR1.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii ELA w populacji chorych z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 stanowiły podstawę zarejestrowania produktu leczniczego Orserdu® przez agencję regulatorową EMA w 2023 roku we wskazaniu stanowiącym przedmiot niniejszej analizy klinicznej [11]. Ponadto, autorzy badania przeprowadzili analizy post-hoc odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania ELA z HTH w populacji pacjentów z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 z uprzednią długą, trwającą ponad 12 miesięcy ekspozycją na leczenie endokrynne z inhibitorem CDK 4/6.

[1] Pacjenci zrandomizowani do ramienia HTH (N = 239) stosowali: anastrozol (n = 7), letrozol (n = 11), eksemestan (n = 55) i fulwestrant (n = 166). Pacjenci zrandomizowani do ramienia HTH z obecną mutacją w genie ESR1 (N = 113) stosowali inhibitory aromatazy (n = 30) i fulwestrant (n = 83).

W momencie opracowywania protokołu badania EMERALD definicje oporności endokrynnej nadal opierały się na realiach sprzed powszechnego dostępu do inhibitorów CDK4/6 i nie przewidywano jeszcze, że czas trwania wcześniejszej ekspozycji na CDK4/6i stanie się biomarkerem predykcyjnym skuteczności elacestrantu oraz zastępczym wskaźnikiem wrażliwości na leczenie endokrynne. Jednak dodanie inhibitorów CDK4/6 do terapii endokrynnej istotnie wydłużyło standardowy czas leczenia, co znalazło odzwierciedlenie w aktualnych wytycznych ESMO, zalecających ocenę „długiego czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)" podczas wcześniejszego leczenia HTH i inhibitorem CDK4/6 w celu identyfikacji pacjentów, u których nowotwór pozostaje wrażliwy na leczenie endokrynne, a tym samym oparcia na tym dalszych decyzji terapeutycznych. Ponieważ EMERALD było jedynym badaniem dotyczącym doustnego SERD (elacestrant), w którym u wszystkich pacjentów wymagano wcześniejszego stosowania HTH i inhibitora CDK4/6 oraz dopuszczano włączenie chorych z pierwotną opornością na terapię endokrynną, badanie to stworzyło unikalną możliwość zbadania tej zależności. Ocena podgrup pacjentów w zależności od czasu trwania wcześniejszego leczenia HTH i inhibitorem CDK 4/6 pomaga w identyfikacji pacjentów, które pomimo nabytej oporności na wcześniejszą HTH pozostają wrażliwe na leczenie endokrynne, a tym samym może wspierać decyzje kliniczne dotyczące dalszego efektywnego postępowania terapeutycznego. W celu realizacji tych założeń, ponieważ analizy te nie były predefiniowane w protokole badania EMERALD, autorzy przeprowadzili eksploracyjne analizy post-hoc podgrup na podstawie danych z badania EMERALD. Biorąc pod uwagę, że dłuższa ekspozycja na leczenie w trakcie leczenia choroby przerzutowej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju mutacji ESR1, podgrupy pacjentów zdefiniowano według czasu trwania wcześniejszego leczenia HTH i inhibitorem CDK4/6, w tym też podgrupę z co najmniej 12 mies. ekspozycją na CDK 4/6. **Badanie EMERALD dostarcza zatem danych dla populacji pacjentów objętych wnioskiem o refundację elacestrantu w Polsce.**

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu EMERALD było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) w ocenie niezależnego komitetu oceniającego (IRC, ang. *Independent Review Committee*). W badaniu analizowano również przeżycie całkowite pacjentów (OS, ang. *overall survival*), odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów.

Analizę skuteczności terapii przeprowadzono zgodnie zaplanowaną intencją leczenia (ITT, ang. *intention to treat*). Bezpieczeństwo terapii oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT; ang. *modified intention to treat*), uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Do chwili zamknięcia niniejszej analizy (kwiecień 2026 roku) opublikowane zostały wyniki dla 3 analiz dla porównania ELA vs HTH (Tabela 4).

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Sponsorem badania była firma Stemline Therapeutics, Inc. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks C oraz Aneks D).

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1

W populacji pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 ramiona ELA i HTH były porównywalne w zakresie charakterystyk wyjściowych i odpowiadały populacji docelowej zdefiniowanej w analizach HTA (Aneks C). Mediana wieku chorych w grupie badanej oraz kontrolnej była zbliżona (64 lata w ramieniu ELA i 63 lata w ramieniu HTH). Ok. 55% pacjentów w obu ramionach badania stanowili chorzy w wieku <65 lat. Wszyscy pacjenci w ramieniu ELA i HTH przebyli uprzednio leczenie inhibitorami CDK 4/6. Większość chorych z obu ramion badania miało uprzednio długą, trwającą ponad 12 miesięcy ekspozycję na leczenie hormonalne z inhibitorem CDK 4/6 (70%). U niemal dwóch trzecich chorych w badaniu zastosowano uprzednio jedną linię HTH, natomiast blisko jedna trzecia pacjentów stosowała wcześniej 2 linie leczenia HTH. Wśród pacjentów z obecną mutacją w genie ESR1, 25% pacjentów z obu grup przebyło uprzednio CTH, a u 24% chorych w badaniu otrzymało wcześniej leczenie FLV. Nieznaczną przewagę w obu ramionach badania stanowili pacjenci ze stopniem sprawności 0 w skali ECOG (57%), pozostali mieli stopień sprawności wynoszący 1. U ok. 70% pacjentów była stwierdzona obecność przerzutów do narządów trzewnych (*visceral metastases*). U 24% chorych występowała pierwotna oporność na wcześniej zastosowane leczenie endokrynne.

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1 i co najmniej 12-miesięczną ekspozycją na leczenie endokrynne z inhibitorem CDK 4/6

W ramach analiz post-hoc przeprowadzono analizy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów stosujących ELA vs HTH w badaniu EMERALD w zależności od czasu trwania uprzedniej ekspozycji na HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 – w istotnej klinicznie podgrupie pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z uprzednią długą, trwającą ponad 12 miesięcy ekspozycją na HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6. W przeprowadzonej analizie dodatkowej prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby było estymowane metodą Kaplana-Meiera, bez zastosowania korekty dla testów wielokrotnych. Do oszacowania wartości HR i 95-procentowych przedziałów ufności wykorzystano model regresji Cox'a. Analizy przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS (SAS Institute). Ekspozycja na uprzednią HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 wyniosła ≥12 mies. u 159 pacjentów z obecną mutacją w genie ESR1 (odpowiednio 78 chorych w ramieniu badanym i 81 pacjentów w grupie kontrolnej). W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych w analizie stwierdzono obecność istotnej statystycznie interakcji (p = 0,014) w zakresie trwania uprzedniej ekspozycji na HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 (<12 mies. vs ≥12 mies.) [6].

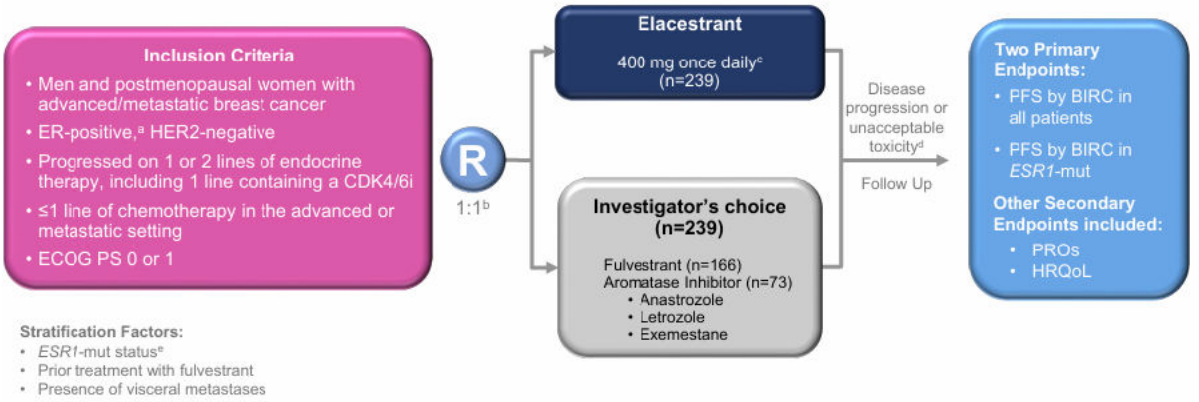
W populacji pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 z uprzednią długą, trwającą ponad 12 miesięcy ekspozycją na HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 ramiona ELA i HTH były porównywalne w zakresie charakterystyk wyjściowych i odpowiadały populacji docelowej zdefiniowanej w analizach HTA (Aneks C). Mediana wieku chorych w grupie badanej oraz kontrolnej była zbliżona (66 lat w ramieniu ELA i 63 lata w ramieniu HTH). U niemal dwóch trzecich chorych w badaniu zastosowano uprzednio jedną linię HTH, natomiast blisko jedna trzecia pacjentów stosowała wcześniej 2 linie leczenia HTH. Wśród pacjentów z obecną mutacją w genie ESR1, 21% pacjentów z obu grup przebyło uprzednio CTH, a u 22% chorych w badaniu otrzymało wcześniej

leczenie FLV. Nieznaczną przewagę w obu ramionach badania stanowili pacjenci ze stopniem sprawności 0 w skali ECOG (58%), pozostali mieli stopień sprawności wynoszący 1. U 72% pacjentów była stwierdzona obecność przerzutów do narządów trzewnych.

Tabela 4.
Dostępne analizy, daty odcięcia danych oraz mediany czasu obserwacji dla badania EMERALD

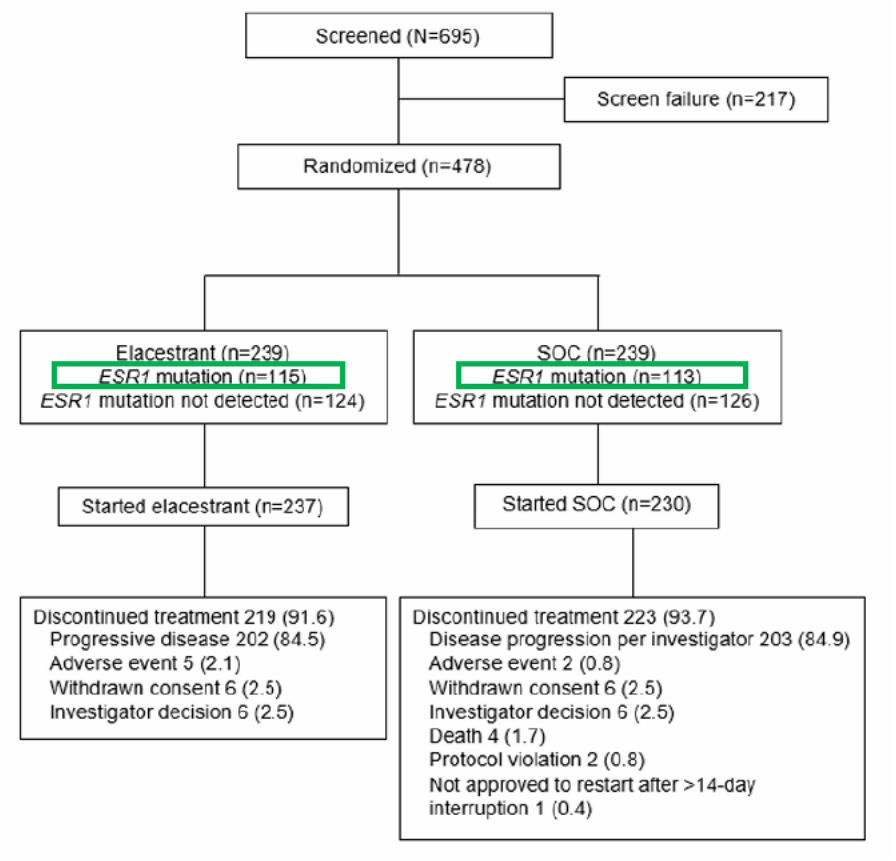
Analiza	Data odcięcia danych (*cut-off*)	Mediana okresu obserwacji
Zaktualizowana (finalna) analiza dla OS i zaktualizowana analiza dla PFS	2 września 2022 roku	Dla badania: 20,4 mies. (w tym OS: 26,0 mies.; PFS: 24,0 mies.)
Analiza pośrednia	8 lipca 2022 roku	bd
Finalna analiza dla PFS	6 września 2021 roku	15,1 mies.

Rysunek 3.
Schemat badania EMERALD [15]



Źródło rysunku: Cortes 2023a [15].

Rysunek 4.
Schemat badania EMERALD* – randomizacja i leczenie pacjentów [6]



Źródło rysunku: Bardia 2024a [6].
* W badaniu EMERALD standardową terapią (SOC, ang. *standard of care*) była hormonoterapia (HTH).

5. Wyniki analizy klinicznej

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki dla 3 populacji:

- ***Populacja chorych z mutacją w genie ESR1***

  W analizie klinicznej przedstawiono wyniki dla populacji zgodnej z treścią wskazania rejestracyjnego EMA dla terapii produktem leczniczym Orserdu® przez EMA tj. dla pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 będących po leczeniu hormonalnym i inhibitorem CDK 4/6 (skuteczność, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów).

- ***Populacja chorych z mutacją w genie ESR1 i co najmniej 12-miesięczną ekspozycją na leczenie endokrynne z inhibitorem CDK 4/6***

  W analizie klinicznej przedstawiono wyniki analiz post-hoc dla subpopulacji pacjentów z badania EMERALD tj. chorych z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1, po ≥12 mies. HTH zawierającej inhibitor CDK 4/6 (skuteczność, bezpieczeństwo terapii).

- ***Populacja chorych z obecną oraz bez obecnej mutacji w genie ESR1***

  W analizie klinicznej przedstawiono ponadto wyniki dla populacji ITT badania EMERALD tj. niezależnie od obecności lub braku mutacji w genie ESR1 (bezpieczeństwo terapii i jakość życia pacjentów) – tak zdefiniowana populacja nie jest objęta rejestracją EMA, jednak ze względu na dostarczenie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii i jej wpływu na jakość życia pacjentów zdecydowano o ich uwzględnieniu w AKL.

5.1. Progresja choroby

Stosowanie ELA w porównaniu z HTH w populacji pacjentów z obecną mutacją w genie ESR1 wiązało się z istotnym klinicznie oraz statystycznie przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w ocenie zaślepionego IRC było niższe o 45% w grupie leczonej ELA porównaniu z HTH (Tabela 5, Wykres 1, Wykres 2). Mediana czasu wolnego od progresji choroby była dwukrotnie dłuższa wśród leczonych ELA w porównaniu z HTH (Tabela 5). W 12. miesiącu od randomizacji odsetek pacjentów pozostających wolnych od progresji choroby lub zgonu był ponad 3-krotnie dłuższy w grupie leczonej ELA względem grupy kontrolnej (27% vs 8%). Efekt terapeutyczny elacestrantu utrzymywał się w czasie. W 18. miesiącu od randomizacji odsetek pacjentów leczonych ELA i pozostających wolnych od progresji choroby lub zgonu utrzymał się na stabilnym poziomie wynosząc 24% (Tabela 6).

Wśród pacjentów z długą, trwającą ponad 12 miesięcy ekspozycją na leczenie hormonalne skojarzone z inhibitorem CDK 4/6 stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnym klinicznie oraz statystycznie przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w populacji pacjentów z badania EMERALD z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1, po ≥12 mies. HTH zawierającej inhibitor CDK 4/6 było niższe w grupie leczonej ELA o 59% w porównaniu z ramieniem kontrolnym (Tabela 7, Wykres 3). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z obecną mutacją w genie ESR1 z uprzednią długą, trwającą ponad 12 miesięcy ekspozycją na leczenie inhibitorem CDK 4/6 była ponad 4-krotnie dłuższa w grupie badanej w porównaniu z kontrolną, wynosząc odpowiednio aż 8,6 mies. u pacjentów leczonych ELA w porównaniu z 1,9 mies. u chorych stosujących HTH (Tabela 7). Odsetki pacjentów wolnych od progresji choroby były znacznie wyższe w grupie leczonej ELA w porównaniu z HTH, a efekt terapeutyczny elacestrantu utrzymywał się w czasie. Estymowany odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby w 12. miesiącu był wyższy o 28% u chorych leczonych ELA w porównaniu z grupą kontrolną (36% vs 8%; Tabela 8).

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1

Tabela 5.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepionego IRC i w ocenie badacza w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1

Mediana okresu obserwacji	ELA		HTH		ELA vs HTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
W ocenie zaślepionego IRC						
24,0 mies.[a, b]	115	3,8 mies. [bd]	113	1,9 mies. [bd]	**0,54 [0,39; 0,76]**	0,0004
15,1 mies.[c, d]	115	3,8 mies. [2,17; 7,26]	113	1,9 mies. [1,87; 2,14]	**0,55 [0,39; 0,77]**	0,0005
W ocenie badacza						
15,1 mies.[a, d]	115	3,7 mies. [2,10; 5,36]	113	2,1 mies. [1,87; 3,48]	**0,65 [0,48; 0,88]**	0,0049

* Wartość raportowana przez autorów badania.
a) Dane pochodzą z raportu EMA [11].
b) Zaktualizowana analiza dla PFS.
c) Dane pochodzą z raportu EMA [11] i publikacji Bardia 2022a [38], Bardia 2022b [39], Bardia 2022c [40], Bidard 2022 [44] i Kaklamani 2022 [47].
d) Finalna analiza dla PFS.

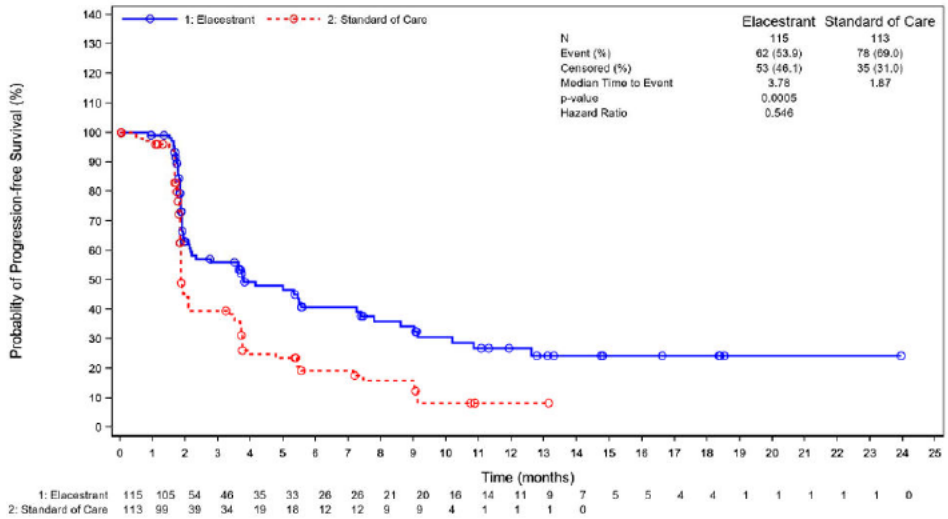
Tabela 6.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepionego IRC oraz w ocenie badacza w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1

Czas od randomizacji	ELA		HTH	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
W ocenie zaślepionego IRC				
18 mies.[a]	115	24% [13,68; 34,98]	113	–
15 mies.[b]	115	24% [13,7; 35,0]	113	–
12 mies.[c]	115	27% [16,17; 37,36]	113	8% [1,26; 15,12]
6 mies.[c]	115	41% [30,10; 51,43]	113	19% [10,52; 27,76]
3 mies.[d]	115	56% [45,80; 66,05]	113	40% [29,44; 49,65]
W ocenie badacza				
18 mies.[a]	115	14% [6,43; 21,18]	113	–

Czas od randomizacji	ELA		HTH	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.[a]	115	17% [9,18; 24,57]	113	7% [0,93; 12,10]
6 mies.[a]	115	32% [22,66; 40,91]	113	17% [9,28; 24,93]
3 mies.[d]	115	54% [44,68; 63,79]	113	44% [34,13; 53,84]

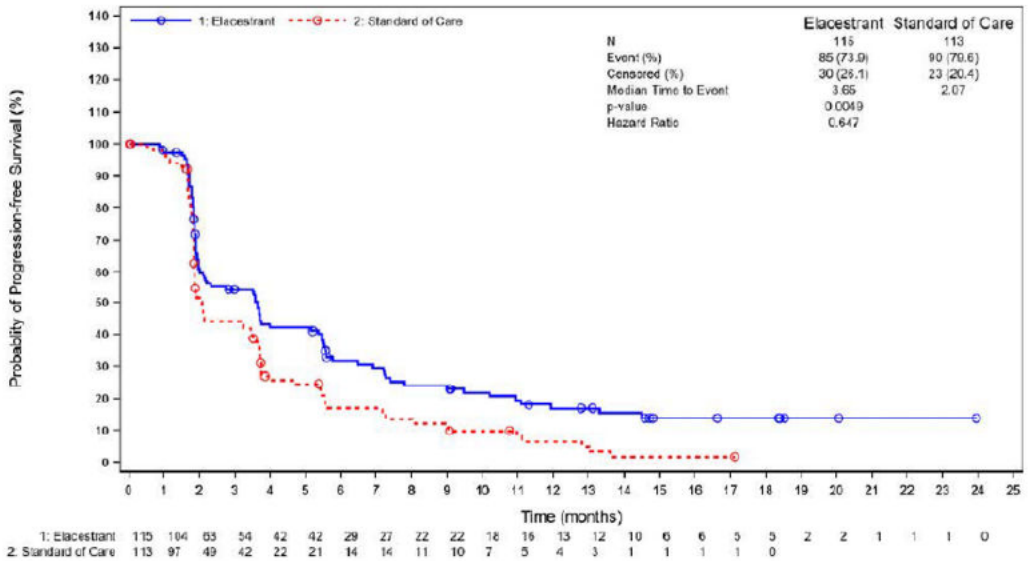
Mediana okresu obserwacji: 15,1 mies. (finalna analiza dla PFS).
a) Dane pochodzą z raportu EMA [11] i z publikacji Aftimos 2022 [28].
b) Dane pochodzą z abstraktu Aftimos 2022 [28]. Przedziały ufności były raportowane z dokładnością do jednego miejsca po przecinku.
c) Dane pochodzą z raportu EMA [11], publikacji Bidard 2022 [44], Aftimos 2022 [28], Bardia 2022a [38], Bardia 2022b [39], Bardia 2022c [40] oraz Kaklamani 2022 [47].
d) Dane pochodzą z raportu EMA [11].

Wykres 1.
Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepionego IRC w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [11]



Mediana okresu obserwacji: 15,1 mies. (finalna analiza dla PFS).
Granatowym kolorem oznaczono ELA, a czerwonym – HTH, która była standardową terapią (ang. *standard of care*) w badaniu.
Źródło wykresu: raport EMA [11].

Wykres 2.
Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [11]



Mediana okresu obserwacji: 15,1 mies. (finalna analiza dla PFS).

Granatowym kolorem oznaczono ELA, a czerwonym – HTH, która była standardową terapią (ang. *standard of care*) w badaniu.
Źródło wykresu: raport EMA [11].

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1 i co najmniej 12-miesięczną ekspozycją na leczenie endokrynne z inhibitorem CDK 4/6

Tabela 7.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – analiza w populacji chorych będących po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem HTH i inhibitora CDK 4/6

ELA		HTH		ELA vs HTH	
N	**Mediana [95% CI]**	**N**	**Mediana [95% CI]**	**HR [95% CI]**	**Wartość p***
78	8,6 mies. [4,14; 10,84]	81	1,9 mies. [1,87; 3,68]	**0,41 [0,26; 0,63]**	bd

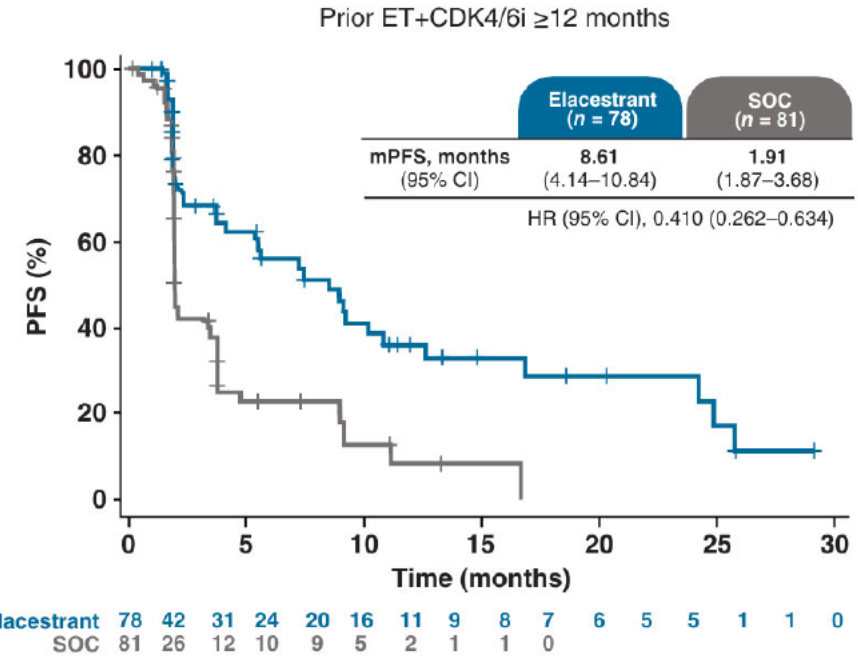
* Wartość raportowana przez autorów badania.
Mediana okresu obserwacji: 24,0 mies. (zaktualizowana analiza dla PFS).
Dane pochodzą z publikacji Bardia 2024a [6].

Tabela 8.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – analiza w populacji chorych będących po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem HTH i inhibitora CDK 4/6

Czas od randomizacji	ELA		HTH	
	N	**Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]**	**N**	**Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]**
18 mies.	78	28% [14,08; 42,89]	81	0%
12 mies.	78	36% [21,84; 49,78]	81	8% [0,00; 17,66]
6 mies.	78	56% [42,69; 68,94]	81	23% [11,63; 33,69]

Mediana okresu obserwacji: 24,0 mies. (zaktualizowana analiza dla PFS).
Dane pochodzą z publikacji Bardia 2023a [35], Bardia 2023b [36], Bardia 2023c [37], Cortes 2024 [14], Cortes 2023a [15], Cortes 2023b [16] oraz Cortes 2023c [13].

Wykres 3.
Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – analiza w populacji chorych będących po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem HTH i inhibitora CDK 4/6 [6]



Mediana okresu obserwacji: 24,0 mies. (zaktualizowana analiza dla PFS).
Niebieskim kolorem oznaczono ELA, a szarym – HTH, która była standardową terapią (SOC, ang. *standard of care*) w badaniu.
Źródło wykresu: Bardia 2024a [6].

ANALIZA W WARSTWACH (PFS)

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy wszystkimi analizowanymi podgrupami (wartość p dla interakcji >0,05) pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1, co oznacza, że przewaga ELA nad HTH w zakresie przedłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby dotyczy całej analizowanej populacji, niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech (Tabela 9, Wykres 4).

W badaniu EMERALD przeprowadzono dodatkowe analizy dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania ELA z poszczególnymi komparatorami (ELA vs FLV: HR = 0,50 [0,34; 0,74]; ELA vs IA: HR = 0,66 [0,32; 1,33]) [44]. W wyniku przeprowadzonej analizy warstwowej nie stwierdzono interakcji dla porównania ELA vs FLV oraz ELA vs IA (p = 0,498), co oznacza, że przewaga ELA nad HTH w zakresie przedłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby dotyczy całej analizowanej populacji, niezależnie od leczenia, które zostało przydzielone przez badacza w grupie kontrolnej.

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1

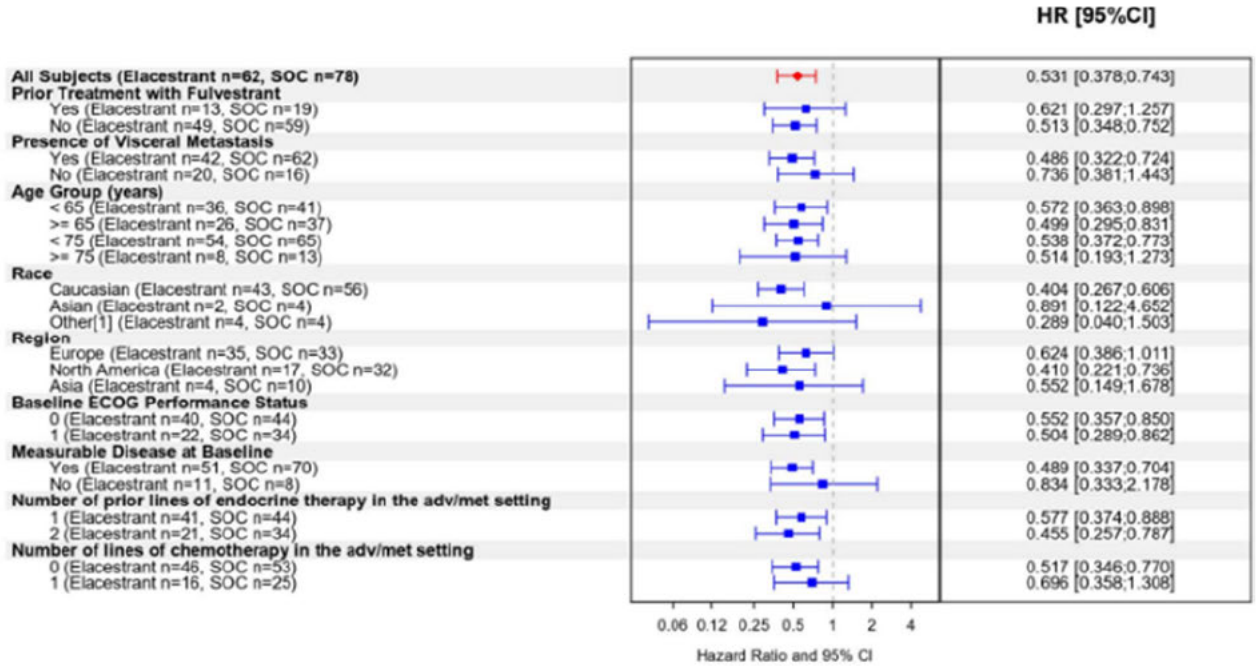
Tabela 9.
Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepionego IRC w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1

Podgrupa		ELA vs HTH	
		HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji*
Ogółem		**0,531 [0,378; 0,743]**	x
Wcześniejsze leczenie FLV	**tak**	0,62 [0,30; 1,26]	0,635
	nie	**0,51 [0,35; 0,75]**	
Obecność przerzutów do narządów trzewnych	**tak**	**0,49 [0,32; 0,72]**	0,293
	nie	0,74 [0,38; 1,44]	
Wiek	**<65 lat**	**0,57 [0,36; 0,90]**	0,707
	≥65 lat	**0,50 [0,30; 0,83]**	
	<75 lat	**0,54 [0,37; 0,77]**	0,909
	≥75 lat	0,51 [0,19; 1,27]	
Rasa	**kaukaska**	**0,40 [0,27; 0,61]**	0,598
	azjatycka	0,89 [0,12; 4,65]	
	inna[a]	0,29 [0,04; 1,50]	
Region	**Europa**	0,62 [0,39; 1,01]	0,569
	Ameryka Północna	**0,41 [0,22; 0,74]**	
	Azja	0,55 [0,15; 1,68]	
Stan sprawności wg ECOG	**0**	**0,55 [0,36; 0,85]**	0,788
	1	**0,50 [0,29; 0,86]**	

Podgrupa		ELA vs HTH	
		HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji*
Mierzalna choroba	**tak**	**0,49 [0,34; 0,70]**	0,316
	nie	0,83 [0,33; 2,18]	
Liczba wcześniejszych linii HTH w stadium zaawansowanym lub przerzutowym	**1**	**0,58 [0,37; 0,89]**	0,510
	2	**0,46 [0,26; 0,79]**	
Liczba wcześniejszych linii CTH w stadium zaawansowanym lub przerzutowym	**0**	**0,52 [0,35; 0,77]**	0,431
	1	0,70 [0,36; 1,31]	

* Obliczenia własne.
Mediana okresu obserwacji: 15,1 mies. (finalna analiza dla PFS).
Dane pochodzą z raportu EMA [11].
a) Obejmuje pacjentów należących do wielu ras.

Wykres 4.
Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [11]



Mediana okresu obserwacji: 15,1 mies. (finalna analiza dla PFS).
HTH była w badaniu standardową terapią (SOC, ang. *standard of care*).
Źródło wykresu: raport EMA [11].

5.2. Przeżycie całkowite pacjentów

Zarówno w końcowej, jak i pośredniej analizie dla przeżycia całkowitego pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ELA i HTH odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 (Tabela 10, Wykres 5, Wykres 6; Tabela 11

Uwzględniona w ocenie EMA analiza czasu przeżycia do określonego punktu czasowego (RMST, ang. *restricted mean survival time*) jest coraz częściej stosowana w badaniach dotyczących terapii onkologicznych jako alternatywa dla hazardu względnego (HR) dla punktów końcowych związanych z

czasem, w tym dla przeżycia całkowitego pacjentów [58]. RMST jest miarą średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego, definiowanego jako czas odcięcia (*tau*). RMST jest szacowany jako pole pod przebiegiem krzywej przeżycia (tj. krzywej Kaplana-Meiera) do tego punktu odcięcia. W badaniu EMERALD analiza RMST została przeprowadzona w ramach analizy wrażliwości dla przeżycia całkowitego (OS). Wartość *tau* wynosiła 29,17 w populacji pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [11].

W wyniku przeprowadzonej analizy RMST odnotowano istotną statystycznie przewagę stosowania monoterapii ELA w porównaniu z HTH u pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 w zakresie wydłużenia czasu przeżycia pacjenta do określonego punktu czasowego (Tabela 12).

[redacted]

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1

Tabela 10.
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1

Mediana okresu obserwacji	ELA		HTH		ELA vs HTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
26,0 mies.[a]	115	24,2 mies. [20,53; 28,71]	113	23,5 mies. [15,64; 29,90]	0,90 [0,63; 1,30]	0,58
bd[b]	115	NC [18,60; NC]	113	17,0 mies. [14,00; NC]	**0,59 [0,36; 0,96]**	0,0325[c]

NC – nie obliczono (ang. *Not calculable*).
* Wartość raportowana przez autorów badania.
Dane pochodzą z raportu EMA [11].
a) Finalna analiza dla OS.
b) Mediana okresu obserwacji: bd (analiza pośrednia dla OS); data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku.
c) Poziom istotności statystycznej dla OS wynosił p = 0,0001.

Tabela 11.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1

Czas od randomizacji	ELA		HTH	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Finalna analiza dla OS[a]				
24 mies.	115	51% [bd]	113	49% [bd]
18 mies.	115	69% [bd]	113	53% [bd]
12 mies.	115	83% [bd]	113	74% [bd]
6 mies.	115	93% [bd]	113	84% [bd]
Analiza pośrednia dla OS[b]				
18 mies.	115	68% [56,22; 79,40]	113	49% [37,03; 61,70]
12 mies.	115	83% [75,28; 90,00]	113	74% [64,80; 82,37]
6 mies.	115	93% [87,97; 97,60]	113	84% [77,32; 91,40]

Czas od randomizacji	ELA		HTH	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
3 mies.	115	98% [95,82; 100]	113	98% [95,46; 100]

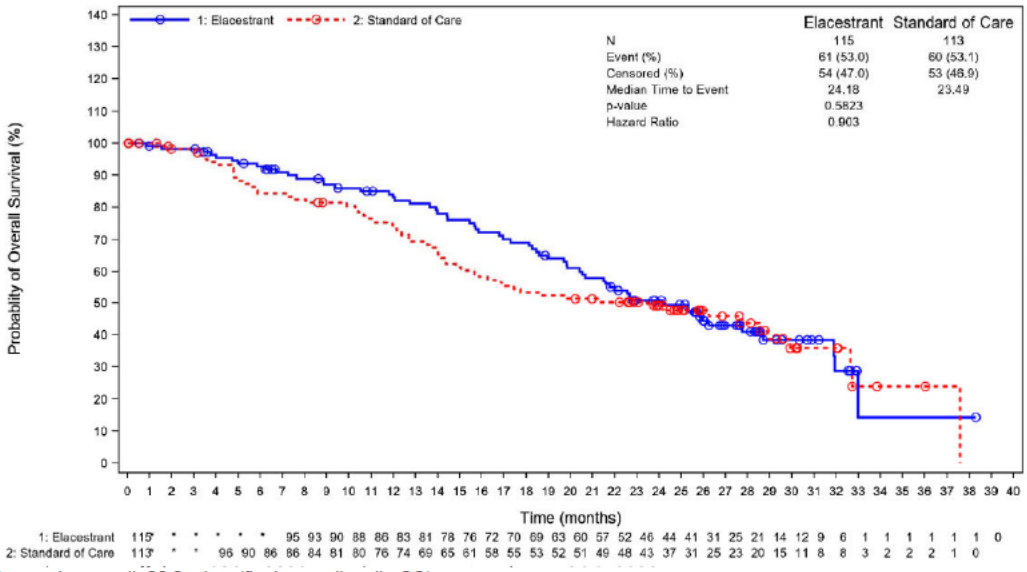
a) Mediana okresu obserwacji: 26,0 mies.
b) Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku.
Dane pochodzą z raportu EMA [11].

Tabela 12.
Czas przeżycia do określonego punktu czasowego (RMST) dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1

Mediana okresu obserwacji	ELA	HTH	ELA vs HTH	Wartość p*
	RMST (SE)	RMST (SE)	Różnica RMST [95% CI]	
bd	9,25 mies. (1,15)	5,17 mies. (0,87)	**4,08 mies. [1,57; 6,59]**	**0,0015**

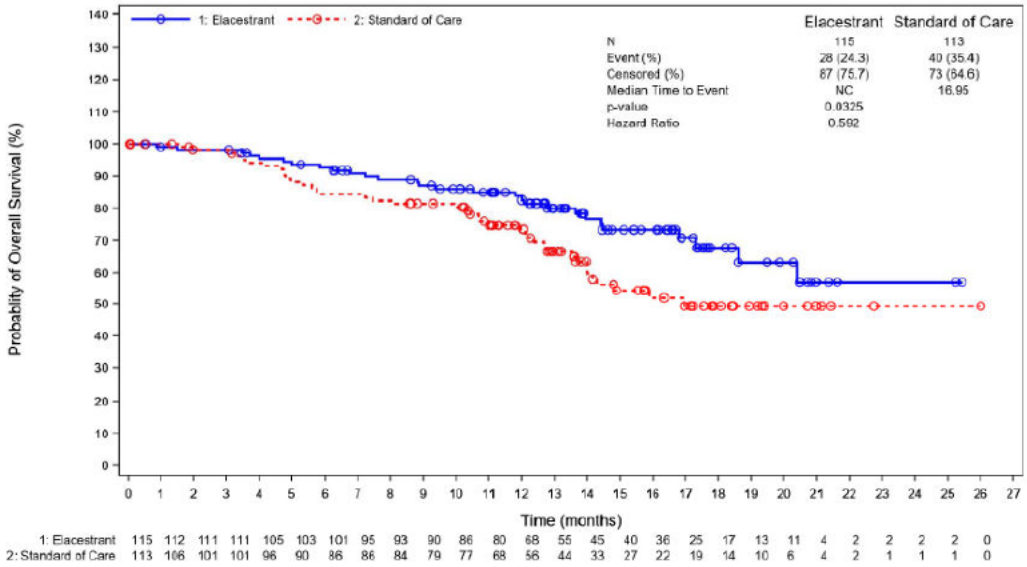
* Wartość raportowana przez autorów badania.
Dane pochodzą z raportu EMA [11].

Wykres 5.
Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – finalna analiza dla OS [11]



Mediana okresu obserwacji: 26,0 mies. (finalna analiza dla OS).
Granatowym kolorem oznaczono ELA, a czerwonym – HTH, która była standardową terapią (ang. *standard of care*) w badaniu.
Źródło wykresu: raport EMA [11].

Wykres 6.
Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – pośrednia analiza dla OS [11]



Mediana okresu obserwacji: bd (analiza pośrednia dla OS); data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku.
Granatowym kolorem oznaczono ELA, a czerwonym – HTH, która była standardową terapią (ang. *standard of care*) w badaniu.
Źródło wykresu: raport EMA [11].

[redacted]

5.3. Odpowiedź na leczenie

Korzyść kliniczna (CBR) jest definiowana jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie (CR) lub częściowa odpowiedź na leczenie (PR) lub stabilizacja choroby (SDi) utrzymująca się co najmniej 24 tyg. od randomizacji. Stosowanie ELA w porównaniu z HTH przez pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 wiązało się z **istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania korzyści klinicznej (CBR) zarówno w ocenie zaślepionego IRC, jak i w ocenie badacza.** Monoterapia ELA w porównaniu z HTH wiązała się z istotnym statystycznie zwiększeniem

prawdopodobieństwa uzyskania stabilizacji choroby (SDi) trwającej co najmniej ≥24 tyg. Stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiązało się również z istotnym statystycznie zmniejszeniem prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby (PD) w ocenie zaślepionego IRC (Tabela 14, Tabela 15).

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1

Tabela 14.
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) w ocenie zaślepionego IRC i w ocenie badacza badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1

Punkt końcowy*	ELA	HTH	ELA vs HTH		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Wartość p*
W ocenie zaślepionego IRC[a]					
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)[b, c]	26/108 (24%)	12/104 (12%)	**2,09 [1,11; 3,91]**	**NNT = 8 [4; 42]**	0,024
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/108 (0%)	0/104 (0%)	0,96 [0,02; 48,10]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	6/108 (6%)	4/104 (4%)	1,44 [0,42; 4,97]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd
Stabilizacja choroby (SDi) ≥24 tygodni	20/108 (19%)	8/104 (8%)	**2,41 [1,11; 5,22]**	**NNT = 9 [5; 53]**	bd
Progresja choroby	53/108 (49%)	72/104 (69%)	**0,71 [0,56; 0,89]**	**NNT = 5 [3; 14]**	bd
Brak oceny[d]	29/108 (27%)	20/104 (19%)	nd	nd	nd
W ocenie badacza[c]					
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)[b, e]	27/108 (25%)	11/100 (11%)	**2,27 [1,19; 4,34]**	**NNT = 7 [4; 26]**	0,011

* Ocena CBR została przeprowadzona u pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia badania stwierdzono chorobę podlegającą ocenie i/lub chorobę podlegającą ocenie oraz u których przeprowadzono co najmniej 1 ocenę RECIST po rozpoczęciu badania w odniesieniu do dowolnych (w tym nowych) zmian.
Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku (finalna analiza dla PFS: 15,1 mies.).
a) Dane pochodzą z raportu EMA [11].
b) CBR definiowany jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła CR lub PR lub SDi utrzymująca się ≥24 tyg. od randomizacji. (włącznie z ocenami choroby przeprowadzonymi do tygodnia przed zaplanowaną datą).
c) Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44] i raportu EMA [11].
d) Obejmuje pacjentów z SDi trwającą od 6 tygodni do 24 tygodni.
e) Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44].

Tabela 15.
Odpowiedź na leczenie w ocenie zaślepionego IRC i w ocenie badacza badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1

Punkt końcowy*	ELA	HTH	ELA vs HTH		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Wartość p*
W ocenie zaślepionego IRC[a]					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)	6/85 (7%)	4/86 (5%)	1,52 [0,44; 5,19]	0,02 [-0,05; 0,09]	0,499
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/85 (0%)	0/86 (0%)	1,01 [0,02; 50,41]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	6/85 (7%)	4/86 (5%)	1,52 [0,44; 5,19]	0,02 [-0,05; 0,09]	bd
Stabilizacja choroby (SDi) ≥6 tygodni	42/85 (49%)	22/86 (26%)	**1,93 [1,27; 2,94]**	**NNT = 4 [3; 10]**	bd
Progresja choroby	32/85 (38%)	55/86 (64%)	**0,59 [0,43; 0,81]**	**NNT = 4 [3; 8]**	bd
Brak oceny	5/85 (6%)	5/86 (6%)	nd	nd	bd
W ocenie badacza[b]					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)	10/91 (11%)	3/92 (3%)	3,37 [0,96; 11,85]	0,08 [0,00; 0,15] NNT = 13 [7; 287]	0,068
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/91 (0%)	0/92 (0%)	1,01 [0,02; 50,41]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	10/91 (11%)	3/92 (3%)	3,37 [0,96; 11,85]	0,08 [0,00; 0,15]	bd

Punkt końcowy*	ELA	HTH	ELA vs HTH		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Wartość p*
				NNT = 13 [7; 287]	
Stabilizacja choroby (SDi) ≥6 tygodni	37/91 (41%)	36/92 (39%)	1,04 [0,73; 1,48]	0,02 [-0,13; 0,16]	bd
Progresja choroby	40/91 (44%)	53/92 (58%)	0,76 [0,57; 1,02]	-0,14 [-0,28; 0,01]	bd
Brak oceny	4/91 (4%)	0/92 (0%)	nd	nd	bd

* Odpowiedź na leczenie oceniono wszystkich pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia badania stwierdzono chorobę podlegającą ocenie (tj. z co najmniej 1 zmianą) oraz u których przeprowadzono co najmniej 1 ocenę RECIST po rozpoczęciu badania w odniesieniu do dowolnych (w tym nowych) zmian. Ocena odpowiedzi na leczenie nie była możliwa u mniej niż 5% chorych w badaniu EMERALD, których zakwalifikowano do jej oceny. Ocena odpowiedzi na leczenie nie była możliwa w związku z wykluczeniem chorych, dla których nie można było dokonać oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (tj. choroba zlokalizowana wyłącznie w kościach), a inne przyczyny obejmowały brak ponownej oceny odpowiedzi na leczenie oraz progresję choroby w ocenie badacza przed pierwszą oceną odpowiedzi na leczenie.
Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku (finalna analiza dla PFS: 15,1 mies.).
a) Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44] i raportu EMA [11].
b) Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44].

5.4. Czas do rozpoczęcia chemioterapii (TTC)

Po zaprzestaniu terapii przez pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 niższy odsetek pacjentów leczonych ELA rozpoczął leczenie CTH, w porównaniu z ramieniem kontrolnym (Tabela 16). Nie odnotowano różnic odnośnie do czasu do rozpoczęcia chemioterapii (TTC, ang. *time to chemotherapy*) dla porównania ELA z HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 (Tabela 17).

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1

Tabela 16.
Odsetki pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie CTH po zaprzestaniu terapii dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1

Mediana okresu obserwacji	ELA	HTH
	n/N (%)*	n/N (%)*
bd	50/115 (44%)	59/113 (52%)

* Liczba pacjentów (n) – obliczenia własne.
Dane pochodzą z raportu EMA [11].

Tabela 17.
Czas do rozpoczęcia chemioterapii (TTC) dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1

Mediana okresu obserwacji	ELA		HTH	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
bd	115	105,8 dni (63,04)	113	102,8 dni (71,31)

Dane pochodzą z raportu EMA [11].

5.5. Zaprzestanie terapii

Elacestrant jest lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, a zdarzenia niepożądane są łatwe do opanowania w warunkach klinicznych, co przełożyło się na bardzo niski odsetek pacjentów, u których

doszło do zaprzestania leczenia ELA z powodu zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (4%). W badaniu EMERALD nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do zaprzestania terapii dla porównania ELA z HTH. Odsetki pacjentów, u których doszło do zaprzestania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse event*) oraz zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE, ang. *treatment-related adverse events*) były niskie i zbliżone w obu ramionach badania (Tabela 18, Tabela 19, Tabela 20, Tabela 21).

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1

Tabela 18.
Zaprzestanie terapii w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1

Punkt końcowy		ELA	HTH	ELA vs HTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zaprzestanie terapii z powodu	AE	6/115 (5%)	4/106 (4%)	1,38 [0,40; 4,76]	0,01 [-0,04; 0,07]
	TRAE	5/115 (4%)	2/106 (2%)	2,30 [0,46; 11,63]	0,02 [-0,02; 0,07]

Mediana okresu obserwacji: bd (analiza pośrednia); data odcięcia danych (*cut-off*): 8 lipca 2022 roku.
Dane pochodzą z raportu EMA [11].

Tabela 19.
Odsetki pacjentów, u których doszło do zaprzestania terapii w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1

Punkt końcowy		ELA	HTH	
			FLV	IA
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zaprzestanie terapii z powodu	AE	6/115 (5%)	3/79 (4%)	1/27 (4%)
	TRAE	5/115 (4%)	1/79 (1%)	1/27 (4%)

Mediana okresu obserwacji: bd (analiza pośrednia); data odcięcia danych (*cut-off*): 8 lipca 2022 roku.
Dane pochodzą z raportu EMA [11].

Populacja chorych z obecną oraz bez obecnej mutacji w genie ESR1

Tabela 20.
Zaprzestanie terapii w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1

Punkt końcowy		ELA	HTH	ELA vs HTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zaprzestanie terapii z powodu	AE	15/237 (6%)	10/229 (4%)	1,45 [0,66; 3,16]	0,02 [-0,02; 0,06]
	TRAE w ocenie badacza	8/237 (3%)	2/229 (1%)	3,86 [0,83; 18,01]	0,03 [-0,00; 0,05]

Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku (finalna analiza dla PFS: 15,1 mies.).
Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44].

Tabela 21.
Odsetki pacjentów, u których doszło do zaprzestania terapii w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1

Punkt końcowy		ELA	HTH	
			FLV	IA
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zaprzestanie terapii z powodu	AE	15/237 (6%)	6/161 (4%)	4/68 (6%)
	TRAE w ocenie badacza	8/237 (3%)	1/161 (1%)	1/68 (2%)

Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku (finalna analiza dla PFS: 15,1 mies.).
Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44].

5.6. Zdarzenia niepożądane

Elacestrant jest lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, a zdarzenia niepożądane są łatwe do opanowania w warunkach klinicznych.

U pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 ryzyko wystąpienia AE niezależnie od stopnia, AE 3–4. stopnia, TRAE 3–4. stopnia, TR-SAE, SAE oraz TRAE prowadzących do przerwania leczenia było porównywalne pomiędzy leczonymi ELA i HTH. U pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia TRAE ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (Tabela 22).

U chorych z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 będących po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 leczenie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia nudności oraz wymiotów (Tabela 24). Wśród zdarzeń niepożądanych ≥3. stopnia, które wystąpiły u ≥10% chorych, najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w grupie badanej oraz kontrolnej był ból mięśniowo-szkieletowy, który wystąpił u 6% chorych otrzymujących ELA i 1% pacjentów w ramieniu HTH. Nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ELA i HTH w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥3. stopnia (Tabela 25).

U pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi (niezależnie od braku lub obecności mutacji w genie ESR1) leczenie ELA w porównaniu z HTH ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE ogółem) było porównywalne. Stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE) w ocenie badacza (Tabela 26, Tabela 27). Wśród zdarzeń niepożądanych raportowanych niezależnie od stopnia nasilenia u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi (niezależnie od braku lub obecności mutacji w genie ESR1) leczenie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem występowania takich niespecyficznych zdarzeń niepożądanych jak: nudności, wymioty, zaparcie i dyspepsja (Tabela 28). Jednakże nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic

pomiędzy grupami ELA i HTH w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia (Tabela 30, Tabela 31).

U pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi (niezależnie od braku lub obecności mutacji w genie ESR1) leczenie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia TRAE w ocenie badacza, raportowanych niezależnie od stopnia nasilenia takich, jak: nudności, wymioty, zmniejszony apetyt i dyspepsja. Wśród TRAE w ocenie badacza, które były raportowane niezależnie od stopnia nasilenia, stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia bólu mięśni (Tabela 32). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ELA i HTH w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych TRAE 3. lub 4. stopnia (Tabela 34).

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1

Tabela 22.
Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1

Punkt końcowy		ELA	HTH	ELA vs HTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE	ogółem	105/115 (91%)	92/106 (87%)	1,05 [0,96; 1,15]	0,05 [-0,04; 0,13]
	3. lub 4. stopnia	32/115 (28%)	23/106 (22%)	1,28 [0,80; 2,04]	0,06 [-0,05; 0,17]
	5. stopnia	3/115 (3%)	1/106 (1%)	2,77 [0,29; 26,18]	0,02 [-0,02; 0,05]
TRAE	ogółem	71/115 (62%)	49/106 (46%)	**1,34 [1,04; 1,72]**	**NNH = 6 [3; 39]**
	3. lub 4. stopnia	10/115 (9%)	5/106 (5%)	1,84 [0,65; 5,22]	0,04 [-0,03; 0,11]
SAE ogółem		14/115 (12%)	12/106 (11%)	1,08 [0,52; 2,22]	0,01 [-0,08; 0,09]
TR-SAE ogółem		2/115 (2%)	0/106 (0%)	4,61 [0,22; 94,98]	0,02 [-0,01; 0,05]
AE prowadzące do redukcji dawek leku		6/115 (5%)	0/106 (0%)	11,99 [0,68; 210,32]	0,05 [0,01; 0,10] NNH = 19 [10; 119]
TRAE prowadzące do redukcji dawek leku		5/115 (4%)	0/106 (0%)	10,15 [0,57; 181,32]	0,04 [0,00; 0,08] NNH = 23 [11; 370]
AE prowadzące do przerwania leczenia		25/115 (22%)	7/106 (7%)	**3,29 [1,49; 7,29]**	**NNH = 6 [4; 16]**
TRAE prowadzące do przerwania leczenia		10/115 (9%)	3/106 (3%)	3,07 [0,87; 10,86]	0,06 [-0,00; 0,12]

Mediana okresu obserwacji: bd (analiza pośrednia); data odcięcia danych (*cut-off*): 8 lipca 2022 roku.
Dane pochodzą z raportu EMA [11].

Tabela 23.
Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – odsetki pacjentów

Punkt końcowy		ELA	HTH	
			FLV	IA
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
AE	Ogółem	105/115 (91%)	71/79 (90%)	21/27 (78%)
	3. lub 4. stopnia	32/115 (28%)	17/79 (22%)	6/27 (22%)
	5. stopnia	3/115 (3%)	1/79 (1%)	0/27 (0%)
TRAE	Ogółem	71/115 (62%)	40/79 (51%)	9/27 (33%)
	3. lub 4. stopnia	10/115 (9%)	4/79 (5%)	1/27 (4%)
SAE ogółem		14/115 (12%)	7/79 (9%)	5/27 (19%)

Punkt końcowy	ELA	HTH	
		FLV	IA
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
TR-SAE ogółem	2/115 (2%)	0/79 (0%)	0/27 (0%)
AE prowadzące do redukcji dawek leku	6/115 (5%)	0/79 (%)	nd
TRAE prowadzące do redukcji dawek leku	5/115 (4%)	0/79 (%)	nd
AE prowadzące do przerwania leczenia	25/115 (22%)	2/79 (3%)	5/27 (19%)
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	10/115 (9%)	0/79 (0%)	3/27 (11%)

Mediana okresu obserwacji: bd (analiza pośrednia); data odcięcia danych (*cut-off*): 8 lipca 2022 roku.
Dane pochodzą z raportu EMA [11].

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1 i co najmniej 12-miesięczną ekspozycją na leczenie endokrynne z inhibitorem CDK 4/6

Tabela 24.
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane niezależnie od stopnia nasilenia u ≥10% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – analiza w populacji chorych będących po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem HTH i inhibitora CDK 4/6

Punkt końcowy[a]	ELA	HTH[b]	ELA vs HTH	
	n/N (%)*	n/N (%)*	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Ból mięśniowo-szkieletowy[c, d]	39/78 (50%)	28/75 (37%)	1,34 [0,93; 1,93]	0,13 [-0,03; 0,28]
Nudności[d]	30/78 (39%)	11/75 (15%)	**2,62 [1,42; 4,84]**	**NNH = 4 [2; 9]**
Zmęczenie[c, d]	20/78 (26%)	17/75 (23%)	1,13 [0,64; 1,99]	0,03 [-0,11; 0,17]
Zaburzenia psychiczne ogółem	17/78 (22%)	10/75 (13%)	1,63 [0,80; 3,34]	0,08 [-0,04; 0,20]
Biegunka[d]	16/78 (21%)	9/75 (12%)	1,71 [0,81; 3,63]	0,09 [-0,03; 0,20]
Wymioty[c, d]	16/78 (21%)	6/75 (8%)	**2,56 [1,06; 6,20]**	**NNH = 7 [4; 60]**
Ból głowy[d]	13/78 (17%)	9/75 (12%)	1,39 [0,63; 3,06]	0,05 [-0,06; 0,16]
Zmniejszony apetyt[d]	12/78 (15%)	5/75 (7%)	2,31 [0,85; 6,24]	0,09 [-0,01; 0,19]
Dyspepsja[d]	10/78 (13%)	3/75 (4%)	3,21 [0,92; 11,19]	0,09 [0,00; 0,17] **NNH = 11 [5; 565]**
Uderzenia gorąca[d]	9/78 (12%)	7/75 (9%)	1,24 [0,49; 3,15]	0,02 [-0,07; 0,12]
Zwiększenie aktywności AST	8/78 (10%)	11/75 (15%)	0,70 [0,30; 1,64]	-0,04 [-0,15; 0,06]
Ból brzucha[c, d]	8/78 (10%)	8/75 (11%)	0,96 [0,38; 2,43]	-0,004 [-0,10; 0,09]
Bezsenność	8/78 (10%)	6/75 (8%)	1,28 [0,47; 3,52]	0,02 [-0,07; 0,11]
Infekcje dróg moczowych	8/78 (10%)	5/75 (7%)	1,54 [0,53; 4,49]	0,04 [-0,05; 0,12]
Niedokrwistość	7/78 (9%)	9/75 (12%)	0,75 [0,29; 1,91]	-0,03 [-0,13; 0,07]
Zwiększenie aktywności ALT	4/78 (5%)	11/75 (15%)	0,35 [0,12; 1,05]	-0,01 [-0,19; -0,00] **NNT = 11 [5; 649]**

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa.
Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.
* Liczba pacjentów (n) – obliczenia własne.
a) Dane pochodzą z publikacji Bardia 2024a [6].
b) 81 pacjentów zostało zrandomizowanych do ramienia HTH, a 6 chorych nie zastosowało badanego leku.
c) Obejmuje inne powiązane terminy.
d) Dane pochodzą z publikacji Bardia 2024a [6], Bardia 2024b [31], Bardia 2024c [32] i Bardia 2024e [34].

Tabela 25.
Odsetki pacjentów, u których wystąpiły najczęściej występujące zdarzeniania pożądane ≥3. stopnia raportowane u ≥10% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – analiza w populacji chorych będących po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem HTH i inhibitora CDK 4/6

Punkt końcowy[a]	ELA	HTH[b]	ELA vs HTH	
	n/N (%)*	n/N (%)*	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ból mięśniowo-szkieletowy[c, d]	5/78 (6%)	1/75 (1%)	4,81 [0,58; 40,19]	0,05 [-0,01; 0,11]
Nudności[d]	4/78 (5%)[e]	1/75 (1%)	3,85 [0,44; 33,63]	0,04 [-0,02; 0,09]
Zmęczenie[c, d]	3/78 (4%)	1/75 (1%)	2,88 [0,31; 27,12]	0,03 [-0,02; 0,08]
Ból brzucha[c, d]	2/78 (3%)	1/75 (1%)	1,92 [0,18; 20,77]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zwiększenie aktywności AST	2/78 (3%)	2/75 (3%)	0,96 [0,14; 6,65]	-0,001 [0,05; 0,05]
Niedokrwistość	2/78 (3%)	2/75 (3%)	0,96 [0,14; 6,65]	-0,001 [0,05; 0,05]
Wymioty[c, d]	2/78 (3%)[e]	0/75 (0%)	4,81 [0,23; 98,56]	0,03 [-0,02; 0,07]
Ból głowy[d]	1/78 (1%)	0/75 (0%)	2,89 [0,12; 69,75]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zwiększenie aktywności ALT	1/78 (1%)	0/75 (0%)	2,89 [0,12; 69,75]	0,01 [-0,02; 0,05]
Infekcje dróg moczowych	0/78 (0%)	1/75 (1%)	0,32 [0,01; 7,75]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zaburzenia psychiczne ogółem	0/78 (0%)	1/75 (1%)	0,32 [0,01; 7,75]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Bezsenność	0/78 (0%)	1/75 (1%)	0,32 [0,01; 7,75]	-0,01 [-0,05; 0,02]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa.
Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.
* Liczba pacjentów (n) – obliczenia własne.
a) Dane pochodzą z publikacji Bardia 2024a [6].
b) 81 pacjentów zostało zrandomizowanych do ramienia HTH, a 6 chorych nie zastosowało badanego leku.
c) Obejmuje inne powiązane terminy.
d) Dane pochodzą z publikacji Bardia 2024a [6], Bardia 2024b [31], Bardia 2024c [32] i Bardia 2024e [34].
e) W ramieniu ELA żaden z pacjentów nie doświadczył nudności lub wymiotów 4. stopnia [6].

Populacja chorych z obecną oraz bez obecnej mutacji w genie ESR1

Tabela 26.
Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1

Punkt końcowy		ELA	HTH	ELA vs HTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE	ogółem	218/237 (92%)	197/229 (86%)	1,07 [1,00; 1,14]	0,06 [0,00; 0,12] NNH = 16 [8; 345]
	3. lub 4. stopnia	64/237 (27%)	47/229 (21%)	1,32 [0,95; 1,83]	0,06 [-0,01; 0,14]
	5. stopnia[a]	4/237 (2%)	6/229 (3%)	0,64 [0,18; 2,25]	-0,01 [-0,04; 0,02]
TRAE w ocenie badacza	ogółem	150/237 (63%)	100/229 (44%)	**1,45 [1,22; 1,73]**	**NNH = 5 [3; 9]**
	3. lub 4. stopnia	17/237 (7%)	7/229 (3%)	2,35 [0,99; 5,55]	0,04 [0,00; 0,08] NNH = 24 [12; 685]
AE prowadzące do redukcji dawek leku		7/237 (3%)	0/229 (0%)	14,50 [0,83; 252,35]	0,03 [0,01; 0,05] NNH = 33 [19; 152]
TRAE w ocenie badacza prowadzące do redukcji dawek leku		6/237 (3%)	0/229 (0%)	12,56 [0,71; 221,74]	0,03 [0,00; 0,05] NNH = 39 [21; 266]

Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku (finalna analiza dla PFS: 15,1 mies.).
Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44].
a) Nie odnotowano zgonów, które w ocenie badacza były uznane za związane z leczeniem.

Tabela 27.
Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1– odsetki pacjentów

Punkt końcowy		ELA	HTH	
			FLV	IA
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
AE	ogółem	218/237 (92%)	144/161 (89%)	53/68 (78%)
	3. lub 4. stopnia	64/237 (27%)	33/161 (21%)	14/68 (21%)
	5. stopnia[a]	4/237 (2%)	5/161 (3%)	1/68 (2%)
TRAE w ocenie badacza	ogółem	150/237 (63%)	72/161 (45%)	28/68 (41%)
	3. lub 4. stopnia	17/237 (7%)	5/161 (3%)	2/68 (3%)
AE prowadzące do redukcji dawek leku		7/237 (3%)	0/161 (0%)	nd
TRAE w ocenie badacza prowadzące do redukcji dawek leku		6/237 (3%)	0/161 (0%)	0/68 (0%)

Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku (finalna analiza dla PFS: 15,1 mies.).
Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44].
a) Nie odnotowano zgonów, które w ocenie badacza były uznane za związane z leczeniem.

Tabela 28.
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane niezależnie od stopnia nasilenia u ≥10% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1

Punkt końcowy	ELA	HTH	ELA vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Nudności	83/237 (35%)[a]	43/229 (19%)	**1,87 [1,35; 2,57]**	**NNH = 6 [4; 11]**
Zmęczenie	45/237 (19%)	43/229 (19%)	1,01 [0,69; 1,47]	0,002 [-0,07; 0,07]
Wymioty	45/237 (19%)[b]	19/229 (8%)	**2,29 [1,38; 3,79]**	**NNH = 9 [5; 21]**
Zmniejszony apetyt	35/237 (15%)	21/229 (9%)	1,61 [0,97; 2,68]	0,06 [-0,00; 0,11]
Ból stawów	34/237 (14%)	37/229 (16%)	0,89 [0,58; 1,36]	-0,02 [-0,08; 0,05]
Biegunka	33/237 (14%)	23/229 (10%)	1,39 [0,84; 2,29]	0,04 [-0,02; 0,10]
Ból pleców	33/237 (14%)	22/229 (10%)	1,45 [0,87; 2,41]	0,04 [-0,02; 0,10]
Zwiększenie aktywności AST	31/237 (14%)	28/229 (12%)	1,07 [0,66; 1,72]	0,01 [-0,05; 0,07]
Ból głowy	29/237 (12%)	26/229 (11%)	1,08 [0,66; 1,77]	0,01 [-0,05; 0,07]
Zaparcie	29/237 (12%)	15/229 (7%)	**1,87 [1,03; 3,39]**	**NNH = 17 [9; 235]**
Uderzenia gorąca	27/237 (11%)	19/229 (8%)	1,37 [0,79; 2,40]	0,03 [-0,02; 0,08]
Dyspepsja	24/237 (10%)	6/229 (3%)	**3,86 [1,61; 9,28]**	**NNH = 13 [8; 31]**
Zwiększenie aktywności ALT	22/237 (9%)	23/229 (10%)	0,92 [0,53; 1,61]	-0,01 [-0,06; 0,05]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa.
Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku (finalna analiza dla PFS: 15,1 mies.).
Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44].
a) Najwyższy odnotowany stopień nasilenia nudności: 1. stopnia: n = 59 (25%); 2. stopnia: n = 18 (8%); 3. stopnia: n = 6 (3%). U żadnego pacjenta nie wystąpiły nudności 4. stopnia nasilenia.
b) Najwyższy odnotowany stopień nasilenia wymiotów: 1. stopnia: n = 36 (15%); 2. stopnia: n = 7 (3%); 3. stopnia, n = 2 (1%). U żadnego pacjenta nie wystąpiły wymioty 4. stopnia nasilenia.

Tabela 29.
Odsetki pacjentów, u których wystąpiły najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane niezależnie od stopnia nasilenia u ≥10% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1

Punkt końcowy	ELA	ELA vs HTH	
		FLV	IA
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nudności	83/237 (35%)[a]	26/161 (16%)	17/68 (25%)
Zmęczenie	45/237 (19%)	35/161 (22%)	8/68 (12%)
Wymioty	45/237 (19%)[b]	12/161 (8%)	7/68 (10%)
Zmniejszony apetyt	35/237 (15%)	12/161 (8%)	9/68 (13%)
Ból stawów	34/237 (14%)	28/161 (17%)	9/68 (13%)
Biegunka	33/237 (14%)	14/161 (9%)	9/68 (13%)
Ból pleców	33/237 (14%)	16/161 (10%)	6/68 (9%)
Zwiększenie aktywności AST	31/237 (14%)	20/161 (12%)	8/68 (12%)
Ból głowy	29/237 (12%)	18/161 (11%)	8/68 (12%)
Zaparcie	29/237 (12%)	10/161 (6%)	5/68 (7%)
Uderzenia gorąca	27/237 (11%)	15/161 (9%)	4/68 (6%)
Dyspepsja	24/237 (10%)	4/161 (3%)	2/68 (3%)
Zwiększenie aktywności ALT	22/237 (9%)	17/161 (11%)	6/68 (9%)

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa.
Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku (finalna analiza dla PFS: 15,1 mies.).
Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44].
a) Najwyższy odnotowany stopień nasilenia nudności: 1. stopnia: n = 59 (25%); 2. stopnia: n = 18 (8%); 3. stopnia: n = 6 (3%). U żadnego pacjenta nie wystąpiły nudności 4. stopnia nasilenia.
b) Najwyższy odnotowany stopień nasilenia wymiotów: 1. stopnia: n = 36 (15%); 2. stopnia: n = 7 (3%); 3. stopnia, n = 2 (1%). U żadnego pacjenta nie wystąpiły wymioty 4. stopnia nasilenia.

Tabela 30.
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1

Punkt końcowy	ELA	HTH	ELA vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Nudności	6/237 (3%)[a]	2/229 (1%)	2,90 [0,59; 14,21]	0,02 [-0,01; 0,04]
Zmęczenie	2/237 (1%)	2/229 (1%)	0,97 [0,14; 6,80]	-0,0003 [-0,02; 0,02]
Wymioty	2/237 (1%)[b]	0/229 (0%)	4,83 [0,23; 100,10]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zmniejszony apetyt	2/237 (1%)	1/229 (<1%)	1,93 [0,18; 21,17]	0,004 [-0,01; 0,02]
Ból stawów	2/237 (1%)	0/229 (0%)	4,83 [0,23; 100,10]	0,01 [-0,01; 0,02]
Biegunka	0/237 (1%)	2/229 (1%)	0,19 [0,01; 4,00]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Ból pleców	6/237 (1%)	1/229 (<1%)	5,80 [0,70; 47,78]	0,02 [-0,00; 0,04]
Zwiększenie aktywności AST	4/237 (1%)	2/229 (1%)	1,93 [0,36; 10,45]	0,01 [-0,01; 0,03]
Ból głowy	4/237 (1%)	0/229 (0%)	8,70 [0,47; 160,64]	0,02 [-0,00; 0,04]
Zwiększenie aktywności ALT	5/237 (2%)	1/229 (<1%)	4,83 [0,57; 41,04]	0,02 [-0,00; 0,04]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa.
Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku (finalna analiza dla PFS: 15,1 mies.).
Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44].
a) U żadnego pacjenta nie wystąpiły nudności o 4. stopniu nasilenia.
b) U żadnego pacjenta nie wystąpiły wymioty o 4. stopniu nasilenia.

Tabela 31.
Odsetki pacjentów, u których wystąpiły najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1

Punkt końcowy	ELA	ELA vs HTH	
		FLV	IA
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nudności	6/237 (3%)	0/161 (0%)	2/68 (3%)
Zmęczenie	2/237 (1%)	1/161 (1%)	1/68 (2%)
Wymioty	2/237 (1%)	0/161 (0%)	0/68 (0%)
Zmniejszony apetyt	2/237 (1%)	0/161 (0%)	1/68 (2%)
Ból stawów	2/237 (1%)	0/161 (0%)	0/68 (0%)
Biegunka	0/237 (1%)	1/161 (1%)	1/68 (2%)
Ból pleców	6/237 (1%)	1/161 (1%)	0/68 (0%)
Zwiększenie aktywności AST	4/237 (1%)	2/161 (1%)	0/68 (0%)
Ból głowy	4/237 (1%)	0/161 (0%)	0/68 (0%)
Zwiększenie aktywności ALT	5/237 (2%)	0/161 (0%)	1/68 (2%)

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa.
Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku (finalna analiza dla PFS: 15,1 mies.).
Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44].
a) U żadnego pacjenta nie wystąpiły nudności o 4. stopniu nasilenia.
b) U żadnego pacjenta nie wystąpiły wymioty o 4. stopniu nasilenia.

Tabela 32.
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) w ocenie badacza raportowane niezależnie od stopnia nasilenia u ≥5% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1

Punkt końcowy	ELA	HTH	ELA vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Nudności	60/237 (25%)	20/229 (9%)	**2,90 [1,81; 4,65]**	**NNH = 6 [4; 10]**
Wymioty	26/237 (11%)	6/229 (3%)	**4,19 [1,76; 9,98]**	**NNH = 11 [7; 25]**
Zmęczenie	26/237 (11%)	18/229 (8%)	1,79 [0,96; 3,35]	0,05 [-0,00; 0,10]
Uderzenia gorąca	23/237 (10%)	14/229 (6%)	1,59 [0,84; 3,01]	0,04 [-0,01; 0,08]
Zmniejszony apetyt	18/237 (8%)	7/229 (3%)	**2,48 [1,06; 5,84]**	**NNH= 22 [11; 201]**
Biegunka	18/237 (8%)	8/229 (4%)	2,17 [0,96; 4,90]	0,04 [-0,00; 0,08]
Dyspepsja	14/237 (6%)	2/229 (1%)	**6,76 [1,55; 29,43]**	**NNH = 19 [12; 55]**
Ból głowy	10/237 (4%)	10/229 (4%)	0,97 [0,41; 2,28]	-0,001 [-0,04; 0,04]
Ból stawów	9/237 (4%)	18/229 (8%)	0,48 [0,22; 1,05]	-0,04 [-0,08; 0,00]
Ból brzucha	4/237 (2%)	4/229 (2%)	0,97 [0,24; 3,82]	-0,001 [-0,02; 0,02]
Ból mięśni	2/237 (1%)	12/229 (5%)	**0,16 [0,04; 0,71]**	**NNT = 23 [13; 79]**
Ból w miejscu iniekcji	nd	13/229 (6%)	nd	nd

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa.
Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku (finalna analiza dla PFS: 15,1 mies.).
Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44].

Tabela 33.
Odsetki pacjentów, u których wystąpiły najczęściej występujące zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) w ocenie badacza raportowane niezależnie od stopnia nasilenia u ≥5% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1

Punkt końcowy	ELA	ELA vs HTH	
		FLV	IA
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nudności	60/237 (25%)	14/161 (9%)	6/68 (9%)
Wymioty	26/237 (11%)	4/161 (3%)	2/68 (3%)
Zmęczenie	26/237 (11%)	13/161 (8%)	5/68 (7%)
Uderzenia gorąca	23/237 (10%)	11/161 (7%)	3/68 (4%)
Zmniejszony apetyt	18/237 (8%)	1/161 (1%)	6/68 (9%)
Biegunka	18/237 (8%)	5/161 (3%)	3/68 (4%)
Dyspepsja	14/237 (6%)	0/161 (0%)	2/68 (3%)
Ból głowy	10/237 (4%)	8/161 (5%)	2/68 (3%)
Ból stawów	9/237 (4%)	13/161 (8%)	5/68 (7%)
Ból brzucha	4/237 (2%)	0/161 (0%)	4/68 (6%)
Ból mięśni	2/237 (1%)	8/161 (5%)	4/68 (6%)
Ból w miejscu iniekcji	ND	13/161 (8%)	ND

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa.
Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku (finalna analiza dla PFS: 15,1 mies.).
Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44].

Tabela 34.
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia uznane za związane z leczeniem (TRAE) w ocenie badacza raportowane u ≥5% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1

Punkt końcowy	ELA	HTH	ELA vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Nudności	4/237 (2%)	1/229 (<1%)	3,86 [0,44; 34,32]	0,01 [-0,01; 0,03]
Wymioty	1/237 (<1%)	0/229 (0%)	2,90 [0,12; 70,80]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zmęczenie	2/237 (1%)	0/229 (0%)	4,83 [0,23; 100,10]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zmniejszony apetyt	1/237 (<1%)	0/229 (0%)	2,90 [0,12; 70,80]	0,004 [-0,01; 0,02]
Biegunka	0/237 (0%)	1/229 (<1%)	0,32 [0,01; 7,87]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Ból brzucha	1/237 (<1%)	0/229 (0%)	3,03 [0,12; 73,8]	0,004 [-0,01; 0,02]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa.
Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku (finalna analiza dla PFS: 15,1 mies.).
Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44].

Tabela 35.
Odsetki pacjentów, u których wystąpiły najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia uznane za związane z leczeniem (TRAE) w ocenie badacza raportowane u ≥5% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1

Punkt końcowy	ELA	ELA vs HTH	
		FLV	IA
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nudności	4/237 (2%)	0/161 (0%)	1/68 (1%)
Wymioty	1/237 (<1%)	0/161 (0%)	0/68 (0%)
Zmęczenie	2/237 (1%)	0/161 (0%)	0/68 (0%)

Punkt końcowy	ELA	ELA vs HTH	
		FLV	IA
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zmniejszony apetyt	1/237 (<1%)	0/161 (0%)	0/68 (0%)
Biegunka	0/237 (0%)	1/161 (1%)	0/68 (0%)
Ból brzucha	1/237 (<1%)	0/161 (0%)	0/68 (0%)

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa.
Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku (finalna analiza dla PFS: 15,1 mies.).
Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44].

5.7. Jakość życia pacjentów

Jakość życia pacjentów w badaniu EMERALD oceniano przy użyciu 3 kwestionariuszy:

- EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 level version*),
- EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*) oraz
- PRO-CTCAE (ang. *Patient-Reported Outcomes-Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Stosowanie elacestrantu u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi umożliwia utrzymanie jakości życia pacjentów mierzonej zwalidowanym kwestionariuszami EQ-5D-5L oraz EORTC QLQ-C30 na podobnym poziomie, jak w przypadku zastosowania HTH. W trakcie trwania terapii w obu ramionach badania EMERALD jakość życia życia pacjentów utrzymywała się na podobnym poziomie, a zmiany w jej obrębie nie były znaczne. **Terapia elacestrantem pozwala zatem na utrzymanie jakości życia pacjentów na stabilnym poziomie,** co jest istotne w kontekście minimalizowania zakłóceń w codziennym funkcjonowaniu chorych. Autorzy badania EMERALD wskazali, że w analizowanych okresach czasu nie odnotowano różnic w zakresie jakości życia pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi i chorych z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [13–16].

Jakość życia pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi (niezależnie od braku lub obecności mutacji w genie ESR1) mierzona kwestionariuszem EQ-5D-5L była porównywalna w domenie EQ-VAS u chorych leczonych ELA i HTH (Wykres 10). Wyniki uzyskane w kwestionariuszu EQ-5D-5L były porównywalne w ramionach ELA i HTH dla: mobilności, zdolności do samodzielnego wykonywania podstawowych czynności higienicznych i pielęgnacyjnych oraz wykonywania zwykłych, codziennych czynności [15].

Zarówno w grupie leczonej ELA jak i HTH nie odnotowano znaczących różnic odnośnie do jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w poszczególnych cyklach leczenia w domenach funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych oraz jakości życia. W obu grupach nie odnotowano żadnych znaczących zmian w czasie odnośnie do jakości życia chorych (Wykres 11, Wykres 12, Wykres 13). W raporcie EMA wskazano, że sponsor badania przedłożył analizę, w której wyniki w zakresie jakości życia pacjentów z rakiem piersi i chorych z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 analizowano przy użyciu modelu mieszanego efektu dla powtarzanych pomiarów

(MMRM, ang. *mixed model repeated measures*) do 6. cyklu leczenia. Zarówno u chorych z rakiem piersi, jak i pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją ESR1 nie odnotowano żadnych znaczących zmian w czasie odnośnie do jakości życia chorych dla porównania ELA vs HTH, a wyniki w grupie badanej i kontrolnej były porównywalne [11].

Zarówno u pacjentów z rakiem piersi jak i u chorych z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 nie odnotowano znaczących różnic względem wartości początkowych w zakresie zmian w częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych w kwestionariuszu PRO-CTCAE oraz w ich nasileniu w obu ramionach badania. Nie odnotowano również żadnych istotnych różnic między grupami ELA i HTH w zakresie wpływu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, raportowanych w kwestionariuszu PRO-CTCAE na funkcjonowanie pacjentów z rakiem piersi, a także na funkcjonowanie chorych z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [11]. W badaniu EMERALD nie odnotowano klinicznie istotnych różnic dla porównania ELA z HTH w zakresie występowania takich zdarzeń niepożądanych jak: zmęczenie, ból stawów, ból mięśni i uderzenia gorąca [15]. W obu grupach terapeutycznych nie odnotowano żadnych znaczących zmian w czasie odnośnie do jakości życia chorych. W 6. cyklu leczenia nudności oraz wymioty o bardzo ciężkim nasileniu występowały u niższego odsetka pacjentów leczonych ELA w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 4% vs 14% i 9% vs 50%) (Wykres 14, Wykres 15).

W populacji pacjentów z obecną mutacją w genie ESR1 nie odnotowano znaczących różnic w domenie EQ-VAS kwestionariusza EQ-5D-5L w obu ramionach badania (Wykres 7). W obu ramionach badania nie odnotowano znaczących zmian względem wartości początkowej w domenach EQ-5D i EQ-VAS kwestionariusza EQ-5D-5L, ani żadnych znaczących zmian jakości życia pacjentów w czasie w grupie badanej i kontrolnej (Tabela 36, Wykres 8) [52].

W raporcie NICE wskazano, że jakość życia pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 analizowana przy użyciu MMRM do 6. cyklu leczenia była porównywalna pomiędzy grupami ELA oraz HTH i nie odnotowano znaczących zmian w czasie odnośnie do jakości życia chorych (Tabela 37) [52].

U pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 nie odnotowano żadnych znaczących różnic w czasie w zakresie wpływu terapii na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, interferencję oraz stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych raportowanych w kwestionariuszu PRO-CTCAE na funkcjonowanie pacjentów z rakiem piersi dla porównania ELA vs HTH, a wyniki w grupie badanej i kontrolnej były porównywalne (Wykres 9) [52].

Populacja chorych z mutacją w genie ESR1

Tabela 36.
Średnia (SD) dla wartości początkowej, wartości po zakończeniu leczenia i zmiany względem wartości początkowej dla jakości życia pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L

Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem EQ-5D-5L	ELA (N = 115)		HTH (N = 113)	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)
Wartości dla EQ-5D				
Wartość początkowa	50	0,76 (0,21)	50	0,83 (0,12)
Wartość po zakończeniu leczenia	34	0,73 (0,25)	38	0,81 (0,20)
Zmiana względem wartości początkowej	32	-0,01 (0,24)	37	-0,01 (0,12)
Wartości dla EQ-VAS				
Wartość początkowa	108	73,7 (18,15)	98	73,4 (16,76)
Wartość po zakończeniu leczenia	74	67,2 (22,17)	78	69,4 (22,24)
Zmiana względem wartości początkowej	72	-8,7 (18,65)	75	-2,8 (16,95)

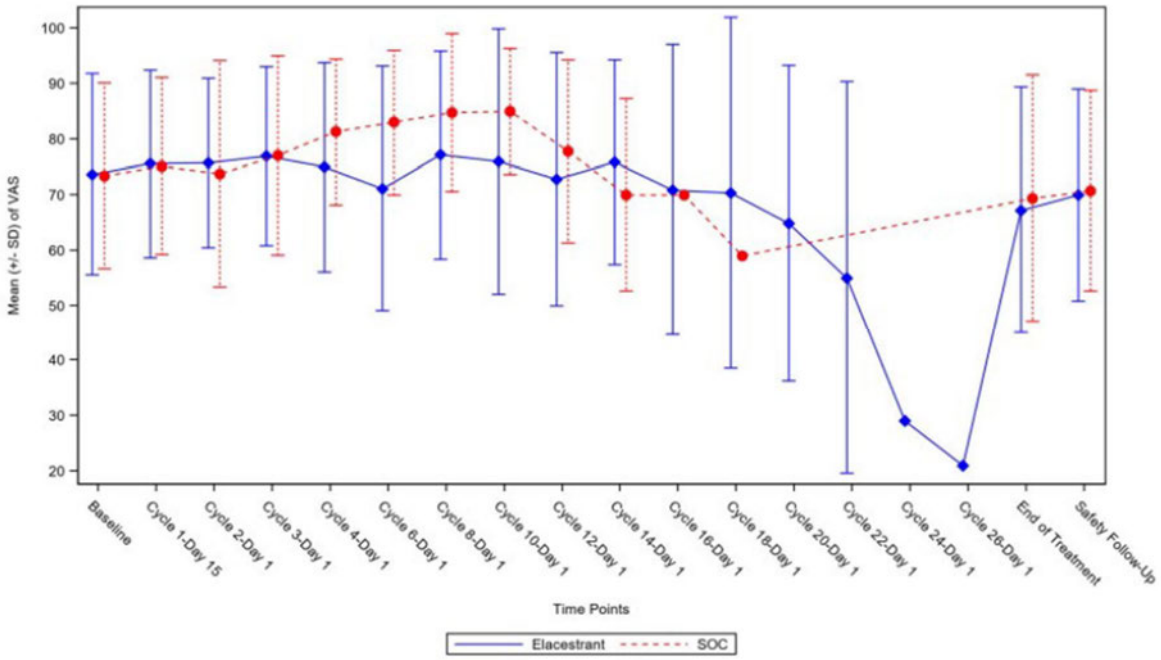
Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku.
Dane pochodzą z raportu NICE 2025 [52].

Tabela 37.
Średnia (SD) dla zmiany względem wartości początkowej dla jakości życia pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30

Domeny kwestionariusza EORTC QLQ-C30	ELA (N = 115)		HTH (N = 113)	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)
Zmiana względem wartości początkowej w skali funkcjonalnej EORTC QLQ-C30				
Funkcjonowanie fizyczne	72	-7,69 (22,92)	72	-1,76 (15,62)
Funkcjonowanie w rolach	72	-10,42 (29,13)	73	-0,46 (27,21)
Funkcjonowanie emocjonalne	72	-4,32 (20,33)	72	-1,74 (21,66)
Funkcjonowanie poznawcze	72	-5,09 (21,78)	72	-3,01 (17,76)
Funkcjonowanie społeczne	72	-6,94 (28,35)	73	-4,11 (24,81)
Jakość życia	72	-9,95 (22,01)	73	-4,11 (23,41)
Zmiana względem wartości początkowej w skali objawowej EORTC QLQ-C30				
Zmęczenie	72	9,72 (24,31)	72	0,77 (17,92)
Nudności i wymioty	72	7,87 (22,20)	72	5,79 (21,15)
Ból	72	9,49 (28,09)	72	1,62 (22,23)
Duszność	72	3,24 (15,98)	72	8,80 (27,40)
Bezsenność	72	2,32 (28,15)	73	3,20 (27,31)
Utrata apetytu	72	10,19 (24,15)	72	0,00 (19,38)
Zaparcie	72	-2,32 (24,59)	73	2,74 (23,41)
Biegunka	72	3,70 (19,02)	72	0,93 (17,67)
Trudności finansowe	72	-0,93 (16,76)	71	-1,41 (17,31)

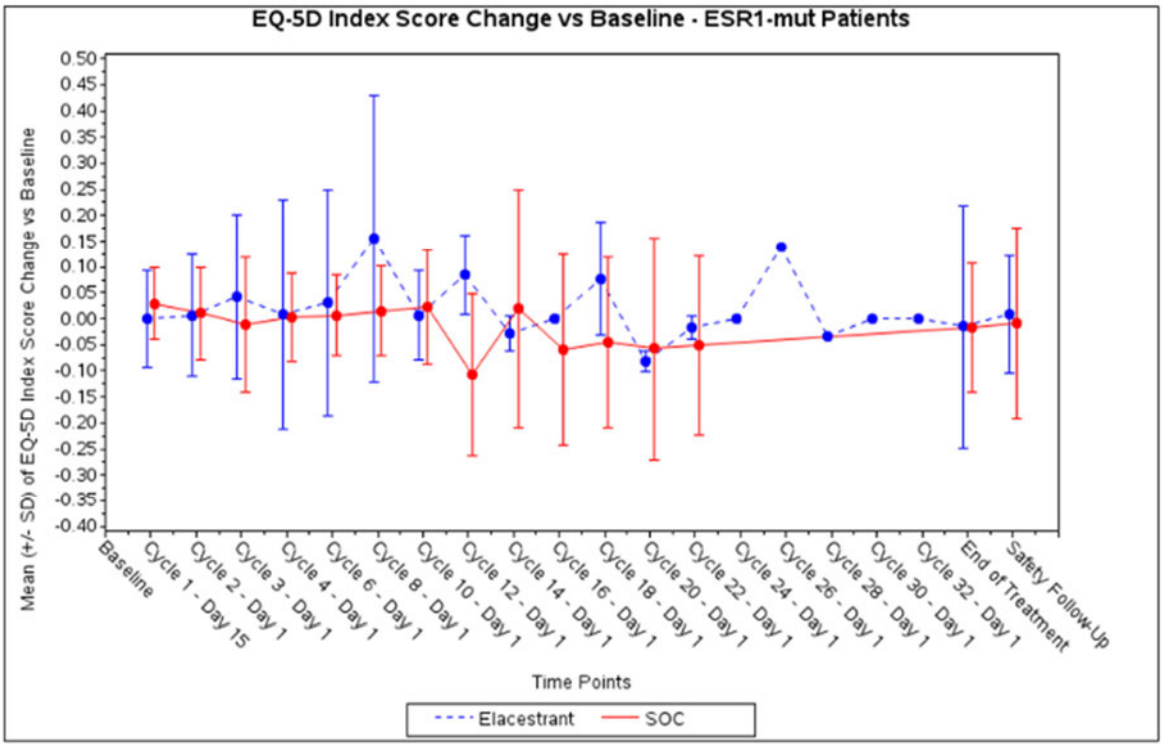
Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku.
Dane pochodzą z raportu NICE 2025 [52].

Wykres 7.
Średnia zmiana wyników w domenie EQ-VAS kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości początkowej dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [11]



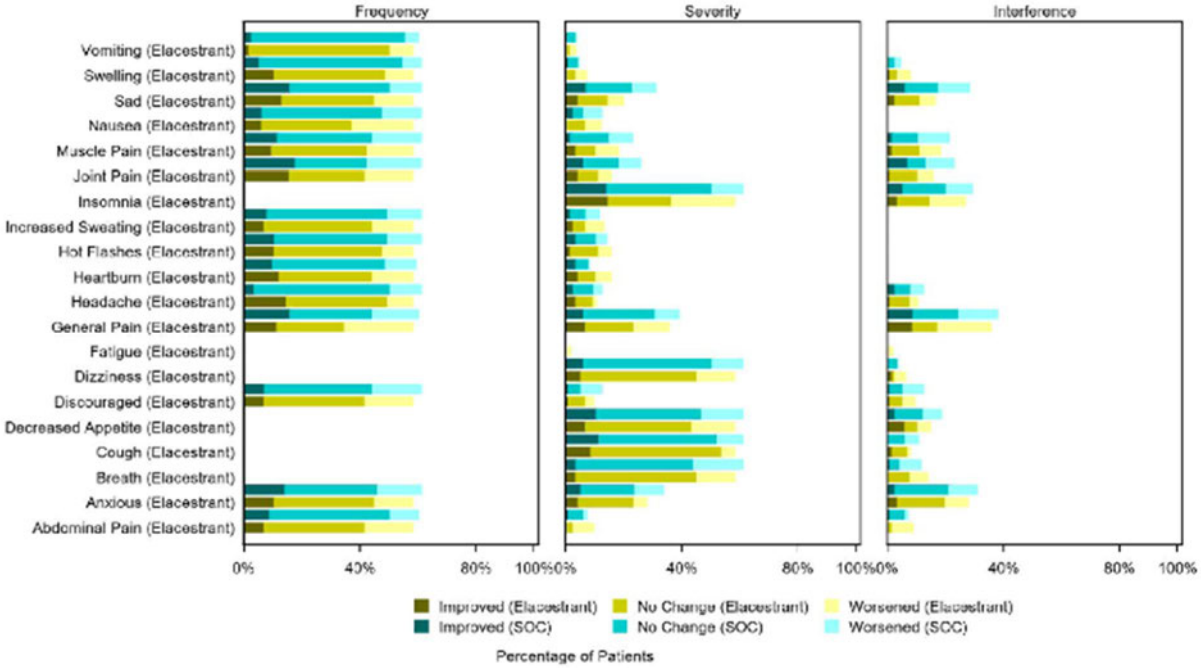
Mediana okresu obserwacji: bd (analiza pośrednia); data odcięcia danych (*cut-off*): 8 lipca 2022 roku.
Granatowym kolorem oznaczono ELA, a czerwonym – HTH, która była standardową terapią (SOC, ang. *standard of care*) w badaniu.
Źródło wykresu: raport EMA [11].

Wykres 8.
Średnia zmiana wyników w domenie EQ-5D kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości początkowej dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [52]



Mediana okresu obserwacji: bd (analiza pośrednia); data odcięcia danych (*cut-off*): 8 lipca 2022 roku.
Granatowym kolorem oznaczono ELA, a czerwonym – HTH, która była standardową terapią (SOC, ang. *standard of care*) w badaniu.
Źródło wykresu: raport NICE 2025 [52].

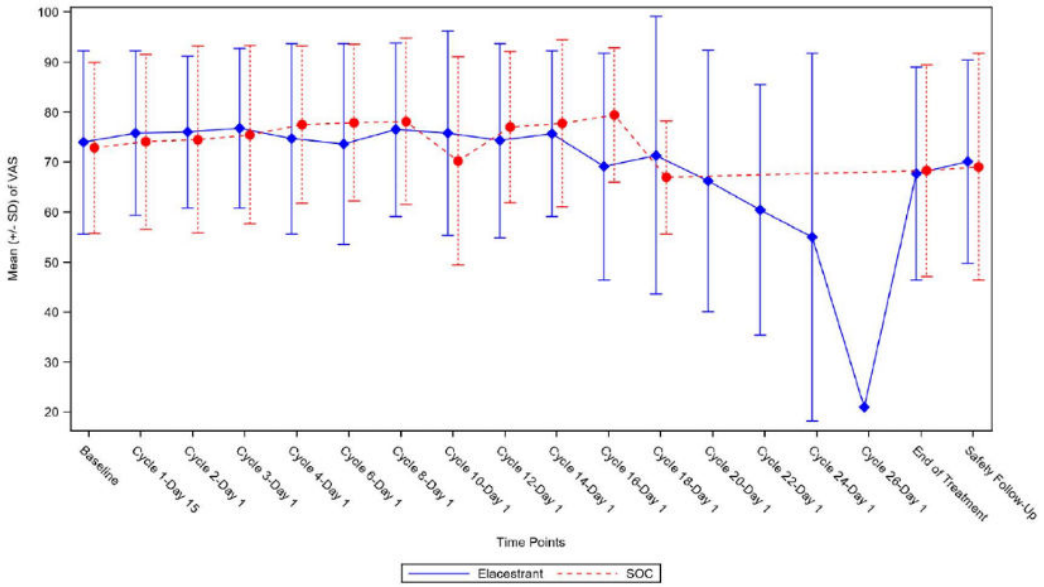
Wykres 9.
Częstość występowania, nasilenie oraz interferencja poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych w kwestionariuszu PRO-CTCAE (poprawa, brak zmian, pogorszenie) dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [52]



Mediana okresu obserwacji: bd (analiza pośrednia); data odcięcia danych (*cut-off*): 8 lipca 2022 roku.
HTH, która była standardową terapią (SOC, ang. *standard of care*) w badaniu.
Źródło wykresów: raport NICE 2025 [52].

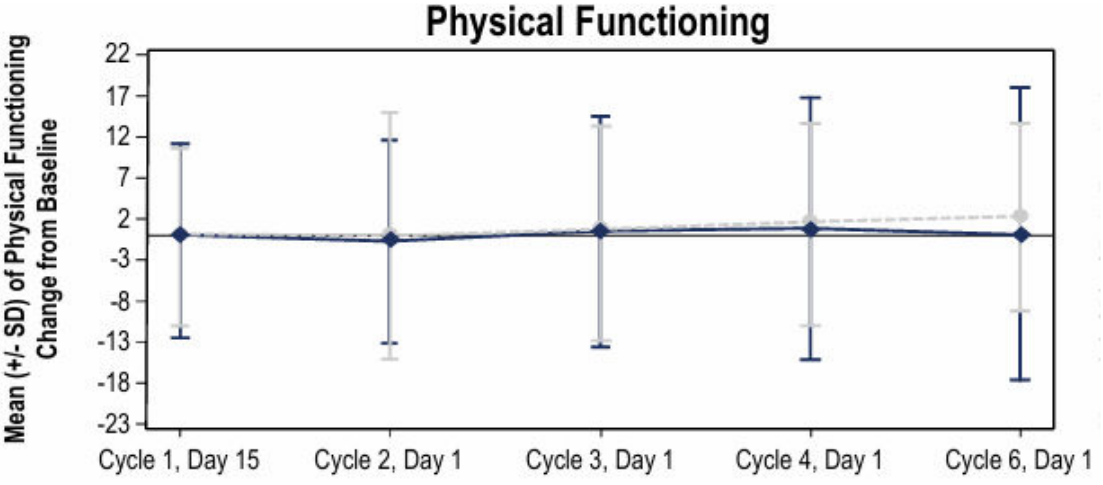
Populacja chorych z obecną oraz bez obecnej mutacji w genie ESR1

Wykres 10.
Średnia zmiana wyników w domenie EQ-VAS kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości początkowej dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [11]



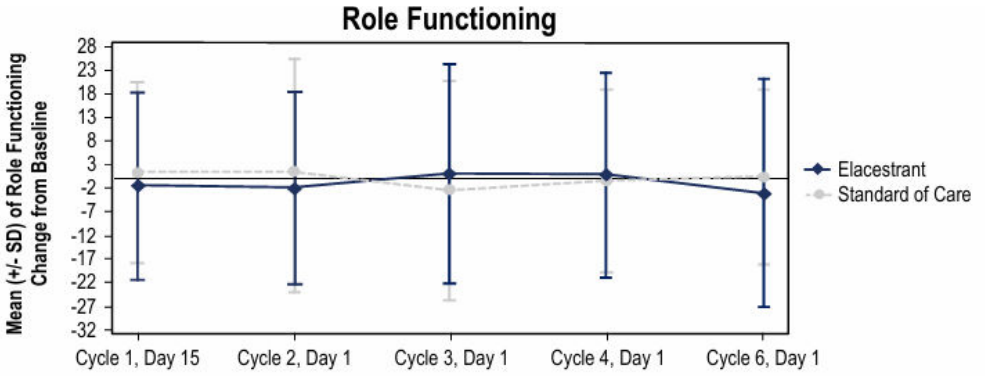
Mediana okresu obserwacji: bd (analiza pośrednia); data odcięcia danych (*cut-off*): 8 lipca 2022 roku.
Granatowym kolorem oznaczono ELA, a czerwonym – HTH, która była standardową terapią (SOC, ang. *standard of care*) w badaniu.
Źródło wykresu: raport EMA [11].

Wykres 11.
Średnia zmiana wyników w domenie funkcjonowania fizycznego kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [15]



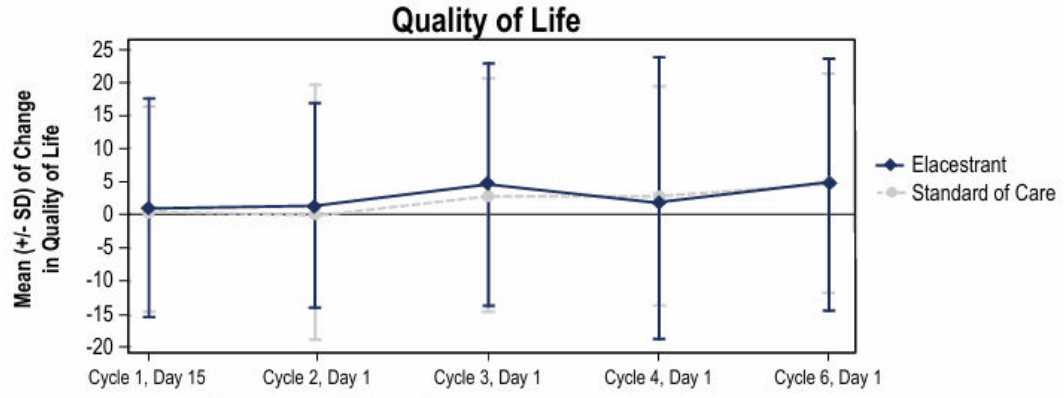
Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.
Granatowym kolorem oznaczono ELA, a szarym – HTH.
Źródło wykresu: Cortes 2023a [15].

Wykres 12.
Średnia zmiana wyników w domenie pełnienia ról społecznych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [15]



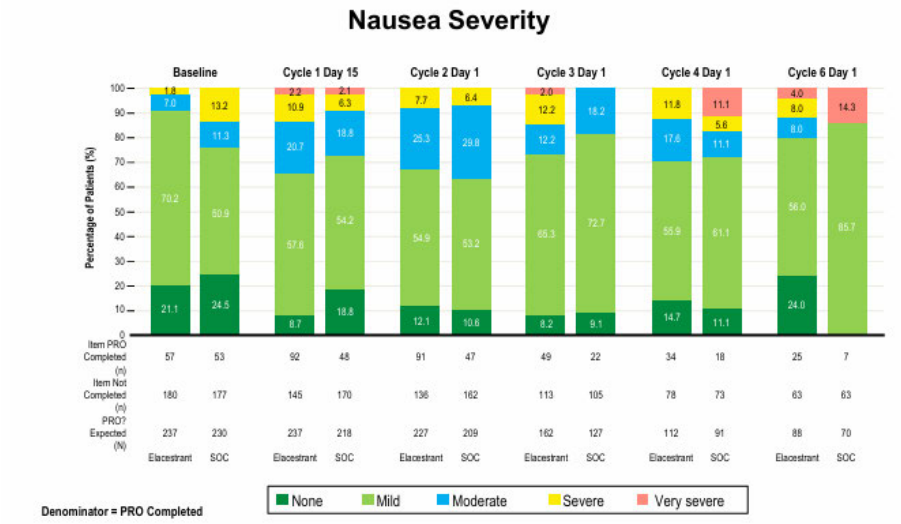
Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.
Granatowym kolorem oznaczono ELA, a szarym – HTH, która była standardową terapią (ang. *standard of care*) w badaniu.
Źródło wykresu: Cortes 2023a [15].

Wykres 13.
Średnia zmiana wyników w domenie jakości życia kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [15]



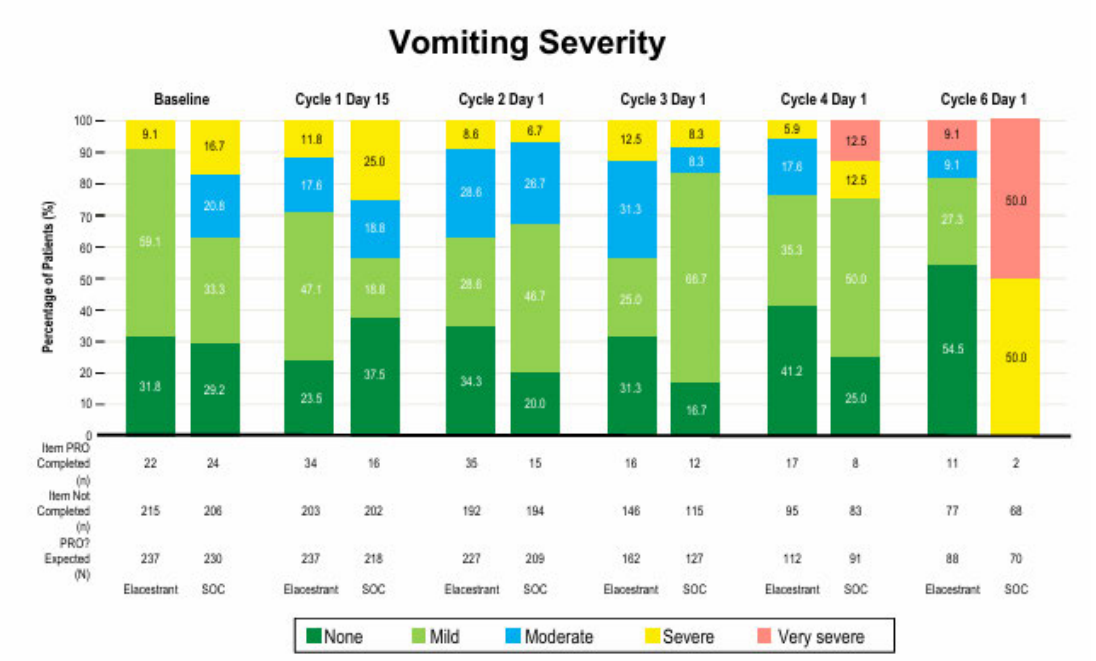
Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.
Granatowym kolorem oznaczono ELA, a czerwonym – HTH, która była standardową terapią (ang. *standard of care*) w badaniu.
Źródło wykresu: Cortes 2023a [15].

Wykres 14.
Odsetki pacjentów z brakiem nudności lub nudnościami (nasilenie: łagodne – bardzo ciężkie) raportowanymi w kwestionariuszu PRO-CTCAE dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [15]



Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.
Źródło wykresu: Cortes 2023a [15].

Wykres 15.
Odsetki pacjentów z brakiem wymiotów lub wymiotami (nasilenie: łagodne – bardzo ciężkie) raportowanymi w kwestionariuszu PRO-CTCAE dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [15]



Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.
Źródło wykresu: Cortes 2023a [15].

6. Efektywność rzeczywista terapii

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano 2 dostępne w formie pełnotekstowej retrospektywne badania obserwacyjne dotyczące efektywności rzeczywistej ELA:

- Lloyd 2025 [53],
- Rugo 2025 [54].

W obu badaniach uczestniczyli pacjenci z przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1.

Retrospektywne badanie Lloyd 2025 zostało przeprowadzone w oparciu o dane z amerykańskiej bazy danych GuardantINFORM. Analiza objęła 756 pacjentów, z których 742 było ocienianych pod kątem uzyskiwanych wyników skuteczności leczenia. Pacjenci byli leczeni ELA w okresie od stycznia 2023 roku do marca 2024 roku. Poza diagnozą przerzutowego HR+ HER2- raka piersi kryterium włączenia stanowiło wykrycie aktywującej mutacji w genie ESR1 w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii oraz zrealizowanie co najmniej dwóch recept na ELA. Średni wiek pacjentów w badaniu Lloyd 2025 wynosił 63 lata, a kobiety stanowiły 99%. Większość pacjentów była wcześniej już leczona z powodu zaawansowanego raka piersi: 76% otrzymywało inhibitory CDK 4/6, 52% fulwestrant, a 38% chemioterapię.

Drugie ze zidentyfikowanych badań obserwacyjnych tj. retrospektywne badanie Rugo 2025 wykorzystywało dane z bazy Komodo Research Dataset (KRD) zintegrowane z danymi genomowymi Foundation Medicine (FMICG). Badaniem objęto 306 pacjentów, którzy stosowali ELA w okresie od stycznia 2023 do lutego 2025 roku. Mediana wieku pacjentów w badaniu Rugo 2025 wynosiła 64,4 roku, a 98% badanych stanowiły kobiety. Populacja ta charakteryzowała się wysokim obciążeniem chorobą – 87% pacjentów miało przerzuty do narządów trzewnych, **a 94% pacjentów przyjmowało wcześniej terapię hormonalną z lub bez leków z grupy inhibitory CDK 4/6 przez co najmniej 12 miesięcy**. Połowa pacjentów (50%) otrzymywała wcześniej chemioterapię, a 72% było leczonych uprzednio fulwestrantem.

W badaniach Lloyd 2025 i Rugo 2025 nie przedstawiono szczegółowych informacji o dawkowaniu ELA. Podano natomiast informację, że lek ten stosowano w monoterapii.

W obu badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

- czas do kolejnego leczenia (TTNT),
- czas do przerwania leczenia (TTD), przy czym w badaniu Rugo 2025 wynik podano tylko dla konkretnych podgrup pacjentów (nie podano wyniku TTD dla populacji ogólnej).

W badaniu Lloyd 2025 przedstawiono dodatkowo dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS). W obu badaniach TTNT i TTD były traktowane jako zastępcze punkty końcowe (surogaty) dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), umożliwiające odniesienie wyników z rzeczywistej praktyki z danymi z badania klinicznego EMERALD. W obu badaniach obserwacyjnych nie przedstawiono danych związanych z bezpieczeństwem terapii oraz jakością życia pacjentów.

W badaniu Lloyd 2025 okres obserwacji wyniósł co najmniej 28 dni, a w badaniu Rugo 2025 8,4 miesiąca. Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono za pomocą skali NICE i oceniono je na 6 punktów w 8-punktowej skali. W ramach oceny nie przyznano punku ze względu na brak prospektywnego kierunku badania i brak informacji o konsekutywnym włączaniu pacjentów.

CZAS DO KOLEJNEGO LECZENIA

Wyniki badań obserwacyjnych w zakresie czasu do kolejnej linii leczenia, które traktowane były przez autorów tych badań jako punkty zastępcze dla przeżycia wolnego od progresji choroby potwierdziły wysoki efekt terapeutyczny ELA odnotowany w rejestracyjnym badaniu klinicznym EMERALD.

W badaniu Lloyd 2025 mediana czasu do kolejnego leczenia wynosiła 8,8 mies. wśród chorych po co najmniej jednej wcześniejszej terapii. W przypadku badania Rugo 2025 mediana czasu do kolejnego leczenia wyniosła 8,2 miesiąca wśród chorych po co 1–2 wcześniejszych terapiach oraz 7,5 dla leczonych uprzednio co najmniej 3 liniami terapii (Tabela 38, Wykres 17).

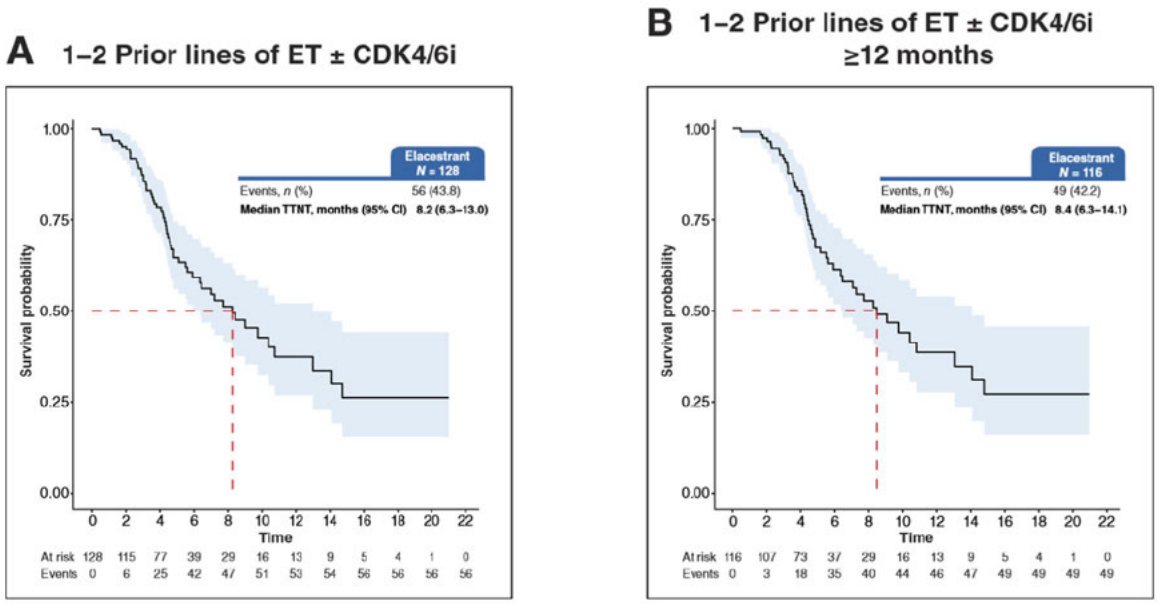
W badaniu Rugo 2025 90% chorych stosowało uprzednio HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6, a u 94% pacjentów HTH z lub bez zastosowania inhibitora CDK 4/6 trwała ≥12 mies. (Aneks F). Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ponad 8 mies. mediana czasu do kolejnego leczenia wyniosła 8,4 mies. u pacjentów, którzy przebyli 1–2 linie HTH z zastosowaniem lub bez zastosowania inhibitora CDK 4/6, które trwały ≥12 mies. (Tabela 38, Wykres 17).

Tabela 38.
Czas do kolejnego leczenia (TTNT) w badaniach obserwacyjnych Lloyd 2025 i Rugo 2025

Badanie	Okres obserwacji	N	Mediana [95% CI]
Lloyd 2025 [53]	Co najmniej 28 dni	742	6,4 mies. [5,6; 8,03]
		203	8,8 mies. [5,47; NR] (≤1 wcześniejsza terapia)
		151	6,0 mies. [4,47; 7,20] (2 wcześniejsze terapie)
		388	6,3 mies. [5,43; 8,20] (≥3 wcześniejsze terapie)
		344	7,2 mies. [5,73; 10,23] (brak wcześniejszej terapii FLV)
		398	6 mies. [5,23; 7,57] (wcześniejsza terapia FLV)

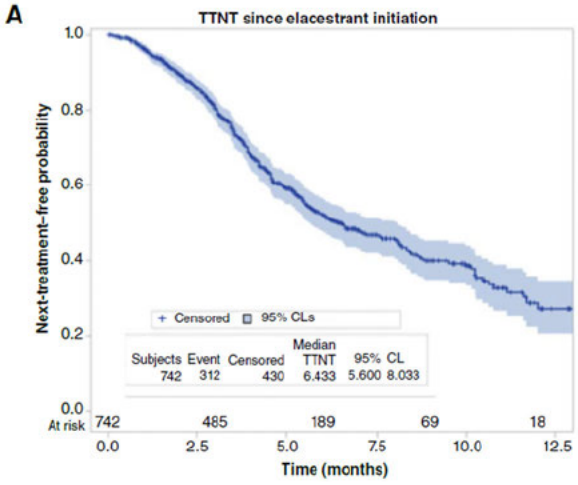
Badanie	Okres obserwacji	N	Mediana [95% CI]
Rugo 2025 [54]	Mediana 8,4 mies.	306	7,9 mies. [7,1; 9,8]
		128	8,2 mies. [6,3; 13,0] (1–2 wcześniejsze HTH)
		116	8,4 mies. [6,3; 14,1] (1–2 wcześniejsze HTH trwające ≥12 mies.)
		56	10,8 mies. [5,9; NR] (1 wcześniejsza HTH)
		72	7,7 mies. [4,8; 13,0] (2 wcześniejsze HTH)
		172	7,5 mies. [7,1; 9,9] (3 i więcej wcześniejszych HTH)
		266	7,9 mies. [7,0; 9,9] (obecność przerzutów do narządów trzewnych)
		85	12,9 mies. [7,2; NR] (brak wcześniejszej terapii FLV)
		153	8,4 mies. [7,1; 13,3] (brak wcześniejszej CTH)

Wykres 16.
Czas do kolejnego leczenia (TTNT) w badaniu obserwacyjnym Rugo 2025 [54]



Wykres A – TTNT u pacjentów, którzy przebyli 1–2 wcześniejsze HTH.
Wykres B – TTNT u pacjentów, którzy przebyli 1–2 wcześniejsze HTH trwające ≥12 mies.
Źródło wykresów: publikacja Rugo 2025 [54].

Wykres 17.
Czas do kolejnego leczenia (TTNT) w badaniu obserwacyjnym Lloyd 2025 [53]



Źródło wykresu: publikacja Lloyd 2025 [53].

CZAS DO ZAPRZESTANIA LECZENIA

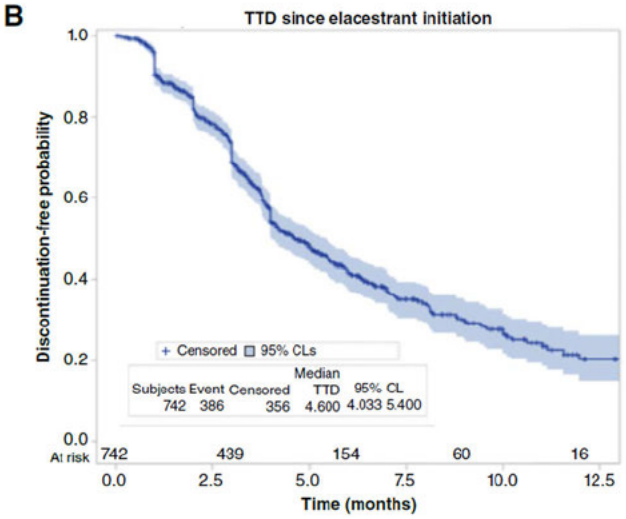
W badaniu Lloyd 2025 mediana czasu do zaprzestania trwania leczenia wyniosła 4,6 miesiąca (Tabela 39, Wykres 18).

W badaniu Rugo 2025 90% chorych stosowało uprzednio HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 (Aneks F). Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 8,4 mies. mediana czasu do zaprzestania leczenia wyniosła 5,7 mies. u pacjentów, którzy przebyli 1–2 linie HTH z zastosowaniem lub bez zastosowania inhibitora CDK 4/6, trwające ≥12 mies. (Tabela 39, Wykres 19).

Tabela 39.
Czas do zaprzestania leczenia (TTD) w badaniu obserwacyjnym Lloyd 2025 i Rugo 2025

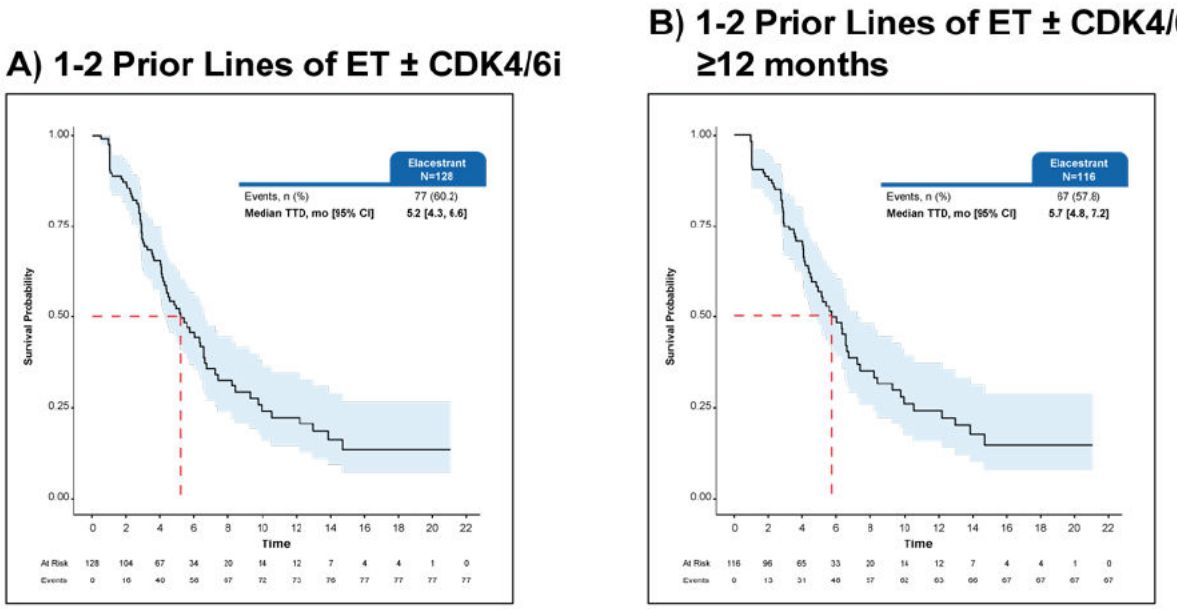
Badanie	Okres obserwacji	N	Mediana [95% CI]
Lloyd 2025 [53]	Co najmniej 28 dni	742	4,6 mies. [4,0; 5,4]
		203	5 mies. [4,13; 7,07] (≤1 wcześniejsza terapia)
		151	4,37 mies. [4,00; 5,53] (2 wcześniejsze terapie)
		388	4,53 mies. [3,97; 5,60] (≥3 wcześniejsze terapie)
		344	5,07 mies. [4,17; 6,03] (brak wcześniejszej terapii FLV)
		398	4,17 mies. [4,00; 5,13] (wcześniejsza terapia FLV)
Rugo 2025 [54]	Mediana 8,4 mies.	128	5,2 mies. [4,3; 6,6] (1–2 wcześniejsze HTH)
		116	5,7 mies. [4,8; 7,2] (1–2 wcześniejsze HTH trwające ≥12 mies.)
		56	5,6 mies. [4,1; 13,8] (1 wcześniejsza HTH)
		72	4,8 mies. [4,1; 7,4] (2 wcześniejsze HTH)
		172	5,7 mies. [4,6; 7,0] (3 i więcej wcześniejszych HTH)
		266	5,4 mies. [4,8; 6,7] (obecność przerzutów do narządów trzewnych)
		85	5,7 mies. [4,4; 10,1] (brak wcześniejszej terapii FLV)
		153	5,8 mies. [4,5; 7,0] (brak wcześniejszej CTH)

Wykres 18.
Czas do zaprzestania leczenia (TTD) w badaniu obserwacyjnym Lloyd 2025 [53]



Źródło wykresu: publikacja Lloyd 2025 [53].

Wykres 19.
Czas do zaprzestania leczenia (TTD) w badaniu obserwacyjnym Rugo 2025 [54]



Wykres A – TTD u pacjentów, którzy przebyli 1–2 wcześniejsze HTH.
Wykres B – TTD u pacjentów, którzy przebyli 1–2 wcześniejsze HTH trwające ≥12 mies.
Źródło wykresów: publikacja Rugo 2025 [54].

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE PACJENTÓW

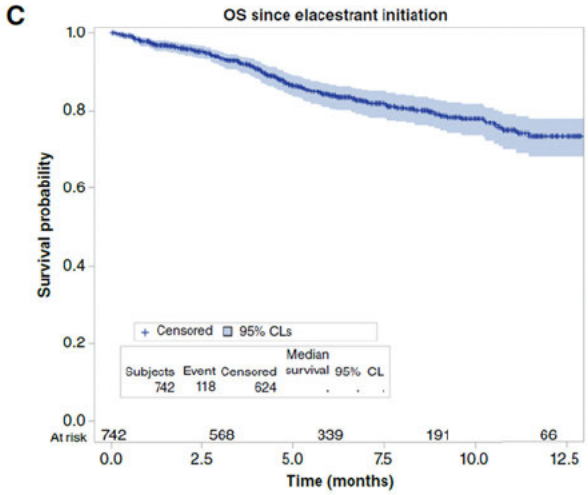
Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej w badaniu Lloyd 2025 co najmniej 28 dni mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

Tabela 40.
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu obserwacyjnym Lloyd 2025

Badanie	Okres obserwacji	N	Mediana [95% CI]
Lloyd 2025 [53]	Co najmniej 28 dni	742	NR [NR; NR]

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

Wykres 20.
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu obserwacyjnym Lloyd 2025 [53]



Źródło wykresu: publikacja Lloyd 2025 [53].

7. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano 3 przeglądów systematycznych (Buonaiuto 2025 [55], Huang 2024 [56], Shao 2024 [57]) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych terapii, w tym elacestrantu stosowanych w terapii pacjentów z zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi. Charakterystykę i ocenę AMSTAR 2 odnalezionych przeglądów przedstawiono poniżej. Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR 2 wiarygodność 2 opracowań oceniono jako niską (Huang 2025, Shao 2024), jednego (Buonaiuto 2025) jako krytycznie niską.

Wyniki wszystkich przeglądów systematycznych potwierdziły wysoką korzyść terapeutyczną elacestrantu względem przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, u których występuje aktywującą mutacja ESR1 wpływająca na pogorszenie rokowania pacjentów.

Tabela 41.
Charakterystyka i ocena AMSTAR 2 przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej

Cel	Źródła informacji medycznej (data przeszukania / rodzaj analizy)	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena AMSTAR 2
		Buonaiuto 2025 [55]			
Ocena i porównanie skuteczności (głównie w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby) terapii stosowanych u pacjentów z przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi, u których wystąpiła progresja po leczeniu lekami z grupy inhibitorów CDK 4/6	PubMed, Embase oraz Cochrane Library (przeszukanie objęło datę od 1 stycznia 2014 roku do 6 czerwca 2025 roku) Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa	• Inhibitory AKT: kapiwasertyb oraz ipatasertib; oba stosowane w skojarzeniu z fulwestrantem, • inhibitory PI3K: alpelisib, taselisib, • inhibitory Mtor: sapanisertib (w skojarzeniu z fulwestrantem, • inhibitory CDK 4/6 stosowane po progresji: kontynuacja leczeniem rybocyklibem, abemacyklibem lub palbocyklibu w połączeniu z fulwestrantem lub inhibitorami aromatazy, • doustne SERD: **elacestrant,** kamizestrant, giredestrant oraz amcenestrant, • inne modulatory receptory estrogenowego: vepdegestrant imlunestrant, lasofoksyfen oraz palazestrant, • koniugaty lek-przeciwciało: trastuzumab derukstekan, sacytuzumab gowitekan, datopotamab derukstekan, dyzytamab wedotyny, • chemioterapia i schematy skojarzone Wszystkie powyższe terapie porównywano z HTH lub z CTH	28 RCT (6544)	**W populacji pacjentów z przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi i aktywującą mutacją w genie ESR1 a także w populacji pacjentów stosujących wcześniej CDK 4/6 przez co najmniej 1 rok**, elacestrant wykazuje najwyższą skuteczność względem HTH spośród analizowanych leków w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (odpowiednio HR = 0,55 [0,39; 0,77] i HR = 0,41 [0,26; 0,64]).	Krytycznie niska
		Huang 2024 [56]			
Ocena skuteczności leków z grupy doustnych antagonistów SERD u pacjentów z zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej	Embase, PubMed, Cochrane Library. Strony konferencji ASCO, SABCS, ESMO, ESMO Breast (przeszukanie objęło datę od 2020 do listopada 2023 roku)	Stosowane w monoterapii: • elacestrant • kamizestrant • amcenestrant • giredestrant Wszystkie powyższe terapie porównywano z HTH	4 RCT (1290)	Stosowanie doustnych SERD, w tym elacestrantu wiąże się ze znaczącym wydłużeniem PFS w porównaniu ze HTH w całej analizowanej populacji (HR = 0,75 [0,62; 0,91]).	Niska jakość

Cel	Źródła informacji medycznej (data przeszukania / rodzaj analizy)	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena AMSTAR 2
		Shao 2024 [57]			
Ocena i porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii stosowanych w pierwszej, drugiej i kolejnych liniach leczenia u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2-	PubMed, Embase. Strony konferencji ASCO, SABCS, ESMO, CSCO (przeszukanie objęło datę od listopada 2007 roku do listopada 2022 roku) Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa	W przypadku pierwszej linii leczenia: • Inhibitory CDK 4/6 w skojarzeniu z terapią hormonalną (ET): o abemacyklib + letrozol lub fulwestrant. o palbocyklib + letrozol lub fulwestrant. o rybocyklib + letrozol lub fulwestrant. o dalpiciclib + letrozol, • HTH (monoterapia lub skojarzenia leklów) • Terapie ukierunkowane molekularnie w skojarzeniu z HTH: o bewacyzumab + letrozol, o sapytynib + anaztrozol) W przypadku drugiej i kolejnych linii leczenia: • Nowoczesne terapie hormonalne (doustne SERD): o **elacestrant,** o kamizestrant (w • Skojarzenia inhibitorów CDK 4/6 z HTH: Abemacyklib, palbocyklib, ribocyklib lub dalpiciclib w połączeniu z fulwestrantem lub eksemestanem. • Kombinacje z inhibitorami szlaku PI3K/AKT/Mtor: o Alpelisib + fulwestrant. o kapiwasertybb + fulwestrant. o ewerolimus + eksemestan lub fulwestrant. o nne: buparlisib, piktilisib, tazelisib lub sapitynib w połączeniu z fulwestrantem. • Immunoterapia • Chemioterapia: Monoterapia z użyciem erybuliny, gemcytabiny lub kapecytabiny. • Inhibitory HDAC: Tucydynostat lub entynostat w skojarzeniu z eksemestanem. • Inne kombinacje eksperymentalne: o bortezomib (inhibitor proteasomu) + fulwestrant. o lapatynib + fulwestrant. o wistusertyb + fulwestrant. o sapanisertib + fulwestrant.	17 RCT dotyczących leczenia pierwszej linii (7062 pacjentów). **27 RCT dotyczących leczenia drugiej i kolejnych linii (10 211 pacjentów)**	Wnioski z przeglądu systematycznego Shao 2024 dotyczą poszczególnych populacji i linii leczenia. W przypadku pacjentek z HR+ HER2- leczonych w drugiej i kolejnych liniach leczenia, u których występuje aktywująca mutacja ERS1 przedstawiono opisowy wniosek, że nowoczesne leki doustne SERD, w tym wymieniany w wytycznych praktyki klinicznej elacestrant wykazuje znamienną statystycznie przewagę nad HTH w zakresie PFS. Ponadto autorzy przeglądu wskazali na relatywnie dobrym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do kombinacji leków ukierunkowanych molekularnie z HTH	Niska jakość

CSCO – Chińskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; (ang. *Chinese Society of Clinical Oncology*); SABCS – San Antonio Breast Cancer Symposium.

Tabela 42.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne

Domena	Boanaiuto 2025	Huang 2024	Shao 2024
2. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK	TAK
3. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK	TAK	TAK
4. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	TAK	TAK	TAK
5. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK	TAK	TAK
6. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK
7. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE	NIE
9. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	TAK
11. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK	TAK	TAK
13. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	TAK	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK
15. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK	TAK	TAK
16. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	TAK	TAK
17. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	**2 x NIE**	**1 x NIE**	**1 x NIE**
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	**1 x NIE**	**1 x NIE**	**1 x NIE**
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	**Krytycznie niska**	**Niska jakość**	**Niska jakość**

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

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania elacestrantu (ELA) opublikowanych na stronach:

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

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ELA na stronie URPL jak również na stronach 3 wymienionych wyżej zagranicznych agencji regulatorowych.

Dane dotyczące liczby zgłoszonych zdarzeń niepożądanych elacestrantu zebrane w bazach EMA (EudraVigilance), WHO (VigiAccess) i FDA (FAERS) przedstawiono poniżej (Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45) [59–61].

Tabela 43.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla elacestrantu zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance

Interwencja	Liczba zdarzeń
ELA	1710

EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [60].

Tabela 44.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu elacestrantu raportowanych przez WHO

Zdarzenie niepożądane	ELA
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2023
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	76
Zaburzenia serca	76
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	5
Zaburzenia słuchu i błędnika	33
Zaburzenia endokrynologiczne	10
Zaburzenia wzroku/oka	81
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2726
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3550
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	90
Zaburzenia układu immunologicznego	56
Infekcje i infestacje	586
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	923
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	1076
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	564
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	923

Zdarzenie niepożądane	ELA
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	688
Zaburzenia układu nerwowego	788
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	1
Problemy z produktem	109
Zaburzenia psychiczne	322
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	118
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	54
Zaburzenia układu oddechowego	488
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	522
Okoliczności społeczne	48
Procedury chirurgiczne i medyczne	295
Zaburzenia naczyniowe	306
ADR ogółem	7118

VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre [61].

Tabela 45.
Liczba raportowanych zdarzeń niepożądanych dla elacestrantu na podstawie danych FDA – FAERS

Zdarzenia	Liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych dla:
	ELA (2023–)
AE ogółem	7005
AE uznane jako ciężkie (w tym zgony)	2292
Zgony	541

FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard [59].

9. Wnioski

Terapia elacestrantem pozwala na przełamanie mechanizmu oporności na terapię endokrynną spowodowaną mutacją w genie ESR1, będąc pierwszą skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z HR+ HER2- zaawansowanym rakiem piersi z mutacją w genie ESR1 będących po niepowodzeniu leczenia HTH i inhibitorem CDK 4/6, w tym wśród chorych z długą, trwającą co najmniej 12 miesięcy ekspozycją na leczenie zawierające inhibitor CDK 4/6.

Wyniki badania EMERALD potwierdzają istotny klinicznie oraz statystycznie korzystny efekt terapeutyczny uzyskany dzięki monoterapii ELA w porównaniu z HTH w populacjach pacjentów stanowiących przedmiot analiz HTA.

Obecność mutacji ESR1 stanowi istotny biomarker prognostyczny, którego obecność u chorych z rakiem piersi jest związana z większym obciążeniem klinicznym, gorszą odpowiedzią na dostępne obecnie leczenie i pogorszeniem rokowania. Mutacja ESR1 niemal wyłącznie ma charakter nabyty, a prawdopodobieństwo jej wystąpienia wzrasta wraz z wydłużeniem ekspozycji chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi na HTH i inhibitor CDK 4/6. Mediana ekspozycji na HTH i inhibitor CDK 4/6 wynosi ok. 14–22 mies., co powoduje, że prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji ESR1 wśród chorych z zaawansowanym rakiem piersi staje się wysokie.

W ramach badania klinicznego III fazy EMERALD wykazano, że stosowanie u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 monoterapii ELA w porównaniu z HTH jest związane z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby, pozwalając na znaczną, 45-procentową redukcję ryzyka progresji choroby, a uzyskane w badaniu wyniki były spójne we wszystkich istotnych klinicznie podgrupach. Wśród pacjentów z wcześniejszą długą, trwającą ponad 12 miesięcy ekspozycją na leczenie endokrynne z inhibitorem CDK 4/6 stosowanie ELA w porównaniu z HTH przyczyniło się do 59-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była ponad 4-krotnie dłuższa w grupie badanej w porównaniu z kontrolną, wynosząc odpowiednio aż 8,6 mies. u pacjentów leczonych ELA w porównaniu z 1,9 mies. u chorych stosujących HTH. Wynik ten jest szczególnie istotny w kontekście europejskich wytycznych praktyki klinicznej ESMO 2025 [62], silnie rekomendujących (kategoria i siła zalecenia: I, A) stosowanie elacestrantu u chorych z mutacją ESR1, w tym zwłaszcza chorych wykazujących wrażliwość na leczenie hormonalne, definiowaną jako długi czas wolny od progresji na wcześniejszej linii leczenia endokrynnego.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ELA i HTH odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1. Uwzględniona w ocenie EMA analiza czasu przeżycia do określonego punktu czasowego (RMST, ang. *restricted mean survival time*) jest coraz częściej wykorzystywana w badaniach nad nowymi terapiami onkologicznymi jako alternatywa dla HR dla punktów końcowych związanych z czasem, w tym dla przeżycia całkowitego [58]. W badaniu EMERALD wykazano, że

stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotną statystycznie przewagą w zakresie wydłużenia czasu przeżycia pacjenta do określonego punktu czasowego (p = 0,0015).

U pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania korzyści klinicznej (CBR) zarówno w ocenie zaślepionego komitetu, jak i w ocenie badacza. Monoterapia ELA w porównaniu z zastosowaniem HTH wiązała się również z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania stabilizacji choroby (SDi) trwającej co najmniej 24 tyg. Stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby (PD) w ocenie zaślepionego IRC.

Produkt leczniczy Orserdu® został zarejestrowany przez EMA w 2023 roku, a jego profil bezpieczeństwa jest już bardzo dobrze przebadany i poznany [11, 63]. U pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 ryzyko wystąpienia AE niezależnie od stopnia, AE 3–4. stopnia, TRAE 3–4. stopnia, TR-SAE, SAE oraz TRAE prowadzących do przerwania leczenia było porównywalne pomiędzy leczonymi ELA i HTH. Stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiązało się natomiast z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia TRAE ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Profil bezpieczeństwa ELA jest akceptowalny, a występujące zdarzenia niepożądane są łatwe do opanowania i mają niespecyficzny charakter – leczenie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem występowania takich zdarzeń jak zmniejszony apetyt, nudności, wymioty, zaparcia i dyspepsja. Istotną wartością dodaną terapii ELA jest jej doustna forma podania (1 tabletka raz na dobę). Stanowi to bezpośrednią odpowiedź na preferencje pacjentów, pozwalając na kontynuację normalnego, codziennego funkcjonowania. W przeciwieństwie do leczenia fulwestrantem, doustna podaż elacestrantu pozwala uniknąć comiesięcznych, bolesnych iniekcji domięśniowych oraz redukuje konieczność częstych wizyt ambulatoryjnych, co odciąża zarówno pacjenta, jak i system ochrony zdrowia.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano dwa niedawno opublikowane badania efektywności rzeczywistej (Rugo 2025 i Lloyd 2025), w których potwierdzono skuteczność leczenia ELA w populacji pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją ESR1. W badaniach tych odnotowano również, że charakterystyka pacjentów włączonych do udziału w nich była spójna z charakterystyką chorych z rakiem piersi z mutacją w genie ESR1 w praktyce rzeczywistej [53, 54]. Terapia ELA wykazuje wysoką skuteczność obserwowaną w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Mediana czasu do zastosowania kolejnej terapii wśród leczonych ELA wyniosła 6,4–7,9 mies., a wysokie korzyści terapeutyczne były odnotowywane u chorych niezależnie od liczby wcześniejszych linii leczenia, wcześniejszego leczenia fulwestrantem i chemioterapią oraz wśród chorych z obecnością przerzutów trzewnych. Co więcej, w badaniu efektywności rzeczywistej Rugo 2025 90% pacjentów przebyło uprzednio HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6. W badaniu tym potwierdzono skuteczność leczenia ELA w populacji pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją ESR1 z długą, trwającą co najmniej 12 miesięcy ekspozycją na HTH, w tym z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6.

Mediana czasu do zastosowania kolejnej terapii wśród leczonych ELA wyniosła 8,4 mies. Skuteczność elacestrantu potwierdzają też prace opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, zgodnie z którymi mediana czasu wolnego od progresji choroby była wysoka wynosząc od 4,4 mies. do 8 mies. w zależności od subpopulacji pacjentów (por. Rozdz. 11).

Chorzy z obecną mutacją w genie ESR1 mają gorsze rokowanie w porównaniu z chorymi bez tej mutacji tj. z ESR1 typu dzikiego. W populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 i progresją choroby po co najmniej jednej linii HTH, w tym z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6, istnieje wysoka, niezaspokojona potrzeba dotycząca dostępu do skutecznej terapii elacestrantem ukierunkowanej molekularnie na obecność mutacji ESR1 i przełamującej wynikającego z tej mutacji mechanizmu oporności, która umożliwia opóźnienie progresji choroby oraz uzyskanie długotrwałej i głębokiej odpowiedzi na leczenie przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Warto mieć też na uwadze, że to długa ekspozycja na HTH u chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi zwiększa prawdopodobieństwo pojawienia się mutacji ESR1, która stanowi jeden z kluczowych mechanizmów nabytej oporności na HTH, co może prowadzić do szybszego postępu choroby oraz skrócenia czasu trwania leczenia. Tym samym, w populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 i progresją choroby po co najmniej jednej linii HTH, w tym z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 trwającej co najmniej 12 miesięcy, istnieje wysoka, niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do terapii elacestrantem, która stanowi skuteczną, ukierunkowaną molekularnie na obecność mutacji w genie ESR1 opcję leczenia, pozwalającą na przełamanie oporności na leczenie, a tym samym opóźnienie progresji choroby oraz uzyskanie długotrwałej i głębokiej odpowiedzi na leczenie przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Wartość kliniczna oraz innowacyjny charakter terapii zostały już dostrzeżone w polskim systemie opieki zdrowotnej. Produkt leczniczy Orserdu® (elacestrant) w 2024 roku został zakwalifikowany przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) [66, 119].

10. Ograniczenia

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

1. W badaniu EMERALD wzięli udział zarówno mężczyźni, jak i kobiety z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi, jednak populacje z badania EMERALD z obecną mutacją ESR1 leczone uprzednio inhibitorem CDK 4/6 oraz z obecną mutacją ESR1 i z długą, co najmniej 12-miesięczną ekspozycją na leczenie zawierające inhibitor CDK 4/6 stanowiące przedmiot niniejszej analizy klinicznej składały się wyłącznie z kobiet. Należy jednak zaznaczyć, że monoterapia ELA została zarejestrowana przez agencję regulatorową EMA w 2023 roku w leczeniu kobiet po menopauzie i mężczyzn z ER-dodatnim, HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii HTH, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 [63, 64], a dane z badania EMERALD agencja regulatorowa uznała za odpowiednie do ww. wskazania rejestracyjnego.

2. Tamoksyfen nie stanowił komparatora w badaniu EMERALD.

W raporcie EMA wskazano, że komparatory w badaniu EMERALD były zgodne z zaleceniami ESMO [4], dotyczącymi aktualnej praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu. Wskazano, że tamoksyfen stanowił jedynie jedną z opcji terapeutycznych. Agencja wskazała, że wybór dotyczący terapii standardowej (IA lub fulwestrant) przez badacza w oparciu o historię wcześniejszego leczenia pacjenta był zasadny [11]. Autorzy badania EMERALD uzasadnili, że tamoksyfen nie został uwzględniony jako jedna z opcji terapeutycznych stosowanych w ramieniu kontrolnym, ponieważ zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej dotyczącymi HTH lek ten nie stanowi głównej praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu – wytyczne praktyki klinicznej rekomendują w pierwszej kolejności stosowanie IA oraz fulwestrantu u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [44]. Tamoksyfen nie stanowi wiodącej praktyki terapeutycznej w omawianej populacji także w Polsce. W Analizie Weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Truqap® (kapiwasertyb) wskazano, że zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej tamoksyfen jest lekiem stosowanym zazwyczaj jako pierwsza HTH w sekwencji, w szczególności u osób przed menopauzą. Zwrócono również uwagę, że w wytyczne praktyki klinicznej wskazują IA jako terapię o wyższej skuteczności w porównaniu z tamoksyfenem [65]. Terapia tamoksyfenem nie jest główną opcją terapeutyczną rekomendowaną przez wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu, cechuje się niższą skutecznością w porównaniu z IA, jest stosowana głównie u młodszych pacjentek (wiek przedmenopauzalny) na wcześniejszych etapach leczenia raka piersi. Brak jest opublikowanych danych odnośnie do skuteczności stosowania tamoksyfenu w populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1, niemniej ze względu na fakt, że w grupie kontrolnej badania EMERALD pacjenci otrzymywali leczenie standardowo stosowane w Polsce tj. inhibitory aromatazy

lub fulwestrant [23, 24], wnioskowanie na postawie tego badania klinicznego jest wiarygodne i zasadne.

3. Badanie EMERALD miało charakter otwarty (*open-label*). Należy jednak podkreślić, że w badaniach onkologicznych, szczególnie przy porównywaniu interwencji o różnych drogach podania (wygodna, doustna forma elacestrantu vs bardziej uciążliwe, domięśniowe iniekcje fulwestrantu), podwójne zaślepienie (double-blind) jest trudne do uzasadnienia z przyczyn etycznych i praktycznych, gdyż wymagałoby obciążania pacjentów dodatkowymi iniekcjami placebo. Aby zminimalizować ryzyko błędu wynikające z braku zaślepienia, oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS) dokonywał w pełni niezależny i zaślepiony komitet oceniający (BICR). Taka pragmatyczna konstrukcja badania otwartego jest obecnie szeroko akceptowanym standardem w badaniach onkologicznych III fazy. Znajduje to odzwierciedlenie w architekturze innych, niedawnych badań rejestracyjnych i klinicznych w obszarze raka piersi, takich jak badanie TROPiCS-02 (dla sacytuzumabu gowitekanu), dla olaparybu, dla talazoparybu czy acelERA (dla giredestrantu).

4. Uzyskane wyniki odnośnie do przeżycia całkowitego (OS) należy interpretować z ostrożnością w związku z przebyciem przez pacjentów w późniejszym okresie terapii kolejnych linii, co mogło potencjalnie wpłynąć na przeżycie całkowite pacjentów z badania EMERALD. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,0 mies. (finalna analiza dla przeżycia całkowitego) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ELA i HTH odnośnie do przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [redacted]

Należy jednak zauważyć, że w przypadku innej terapii celowanej, jaką stanowi produkt leczniczy Talzenna® (talazoparyb), w Analizie Weryfikacyjnej wskazano na brak istotnych statystycznie różnic między talazoparybem i chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z rakiem piersi w analizie końcowej (HR = 0,94 [0,64; 1,39]) [66]. Pomimo braku istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów w analizie finalnej, talazoparyb jest aktualnie refundowanym lekiem celowanym w populacji pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją w genie BRCA 1/2 [67].

W Analizie Weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Piqray® (alpelisyb) w analizie finalnej dla kohorty pacjentów z mutacją PIK3CA również nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między alpelisybem stosowanym w skojarzeniu z fulwestrantem, a fulwestrantem stosowanym w skojarzeniu z placebo w zakresie przeżycia całkowitego (OS) pacjentów (HR = 0,86 [0,64; 1,15]) [68]. Pomimo braku istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów w analizie finalnej dla kohorty pacjentów z mutacją PIK3CA, alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem jest aktualnie refundowaną terapią celowaną w populacji pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją w genie PIK3CA [67].

5. W związku z obecnymi różnicami w rokowaniu pacjentów z obecną oraz bez obecnej mutacji w genie ESR1 nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego elacestrantu z sacytuzumabem gowitekanem i chemioterapią.

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej rekomendują zastosowanie terapii elacestrantem jako standardowej terapii u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecnością mutacji w genie ESR1 [62, 69, 70]. Natomiast w przypadku braku możliwości zastosowania terapii ukierunkowanych molekularnie pacjenci, u których doszło do progresji choroby w kolejnej linii leczenia raka piersi mogą zastosować fulwestrant w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6[2], ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem lub fulwestrantem[2] lub zastosować monoterapię fulwestrantem [62, 69]. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u chorych z HR+ HER2- rakiem piersi należy zastosować nie mniej niż dwie linie HTH przed wdrożeniem alternatywnych, niehormonalnych terapii tj. CTH i ADC [62, 69].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, sacytuzumab gowitekan oraz chemioterapia są stosowane u pacjentów, którzy nie są kandydatami do stosowania HTH w skojarzeniu lub bez skojarzenia z terapią celowaną [62, 69]. Terapie te zostały jednak uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej ze względu na to, że w Polsce nadal zdarza się, że w praktyce stosuje się chemioterapię u chorych po niepowodzeniu terapii zawierającej inhibitor CDK 4/6 [23]. Z kolei sacytuzumab gowitekanu stosuje się na dalszej ścieżce terapeutycznej u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, którzy utracili hormonowrażliwość lub gdy wyczerpano wszelkie dostępne dla nich opcje terapeutyczne [62, 69].

Obecność mutacji ESR1 w porównaniu z jej brakiem wiąże się z krótszym czasem przeżycia wolnego od progresji oraz krótszym przeżyciem całkowitym [2, 8–10] (por. APD, Rozdz. 2.6. [19]), stąd konieczne jest, by porównanie interwencji i komparatorów było przeprowadzone w homogennych populacjach chorych z zaawansowanym rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1, u których wystąpiło niepowodzenie terapii zawierającej inhibitor CDK 4/6. [redacted] nie zidentyfikowały badań, w ramach których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii sacytuzumabem gowitekanem oraz chemioterapią wśród pacjentów z populacji docelowej tj. u kobiet po menopauzie i mężczyzn z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1, którzy przebyli co najmniej jedną linię hormonoterapii w tym terapię z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6. Stąd porównanie w ramach analizy klinicznej elacestrantu z sacytuzumabem gowitekanem oraz z chemioterapią nie było możliwe do przeprowadzenia.

Najnowsze doniesienia wskazują, że obecność mutacji w genie ESR1 może być potencjalnie związana z opornością na leczenie sacytuzumabem gowitekanu [71], a także jest związana z opornością na CTH – w tym na terapię doksorubicyną, paklitakselem i karboplatyną [72, 73], które są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej u pacjentów z rakiem piersi.W badaniu Taya 2025,

[2] Brak refundacji w Polsce.

które zostało przeprowadzone na liniach komórkowych raka piersi (T47D i MCF-7), wykazano, że obecność mutacji w genie ESR1 prowadzi do oporności na doksorubicynę oraz paklitaksel, które są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej [73]. W toku przeszukań dla komparatora zidentyfikowano również publikację Zhang 2025, opublikowaną w postaci doniesienia konferencyjnego, która obejmowała 158 amerykańskich pacjentów z HR+ przerzutowym rakiem piersi. W badaniu tym wykazano, że obecność mutacji w genie ESR1 u chorych z rakiem piersi jest związana z opornością zarówno na terapię karboplatyną (p = 0,011), jak i paklitakselem (p = 0,041) [72]. Wyniki tych badań podkreślają pilną potrzebę wczesnego dostępu do terapii ukierunkowanej molekularnie na obecność aktywującej mutacji w genie ESR1, ponieważ rak piersi z tą mutacją wykazuje zmniejszoną wrażliwość na kolejne linie leczenia, takie jak CTH.

Niemniej analiza kliniczna dostarcza wiarygodnych danych dla porównania bezpośredniego elacestrantu i terapii endokrynnej stosowanych w populacjach zgodnych z wnioskiem refundacyjnym.

11. Dyskusja

Przerzutowy lub miejscowo zaawansowany HR+ HER2- rak piersi z obecnością aktywującej mutacji ESR1 stanowi znaczące wyzwanie dla zdrowia publicznego jako choroba o złym rokowaniu, mająca istotny wpływ na obciążenie pacjentów oraz pogorszenie ich jakości życia [74–77]. Zgodnie z danymi GLOBOCAN 2022, rak piersi nadal stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu nowotworu w populacji ogólnej. U pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi 5-letnie przeżycie wynosi 36% [78–80], natomiast obecność nabytej aktywującej mutacji w genie ESR1 jest związana ze znacznym obciążeniem klinicznym. Rokowanie u pacjentów z mutacją ESR1 jest gorsze w porównaniu z rokowaniem u chorych bez tej mutacji tj. z ESR1 typu dzikiego [2, 4]. Obecność nabytej aktywującej mutacji ESR1 prowadzi do niepohamowanego podziału komórek oraz wzrostu guza i jest kluczową przyczyną oporności na leczenie, co pogarsza rokowanie chorych na raka piersi [25, 26]. Mutacja ESR1 jest związana ze skróceniem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych z rakiem piersi. W metaanalizie Zhang 2024 wykazano, że u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi obecność mutacji ESR1 jest związana z istotnym statystycznie 34-procentowym wzrostem ryzyka wystąpienia progresji choroby oraz istotnym statystycznie 59-procentowym wzrostem ryzyka wystąpienia zgonu w porównaniu z chorymi u których nie stwierdzono obecności tej mutacji [2].

Elacestrant (ELA, produkt leczniczy Orserdu®) jest silnie działającym, selektywnym antagonistą i degradatorem receptora estrogenowego alfa, który zaspokaja potrzeby medyczne pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii HTH, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 [63]. ELA jest pierwszą terapią celowaną, która została zatwierdzona przez agencje regulatorowe w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego HR+ HER2- raka piersi z obecną mutacją ERS1. W 2018 roku ELA otrzymał od Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) status przyspieszonej ścieżki (ang. *fast track designation*). Ponadto, FDA objęła produkt leczniczy Orserdu® procedurą przyspieszonej rejestracji (ang. *priority review*) [81]. Zarówno FDA jak i Europejska Agencja ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) zarejestrowały ELA w 2023 roku [64, 82].

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają wyczerpanie dostępnych opcji leczenia endokrynnego w ramach kolejnych linii leczenia po niepowodzeniu HTH obejmującej zastosowanie inhibitora CDK 4/6 [62, 69, 83]. U pacjentów z hormonowrażliwym rakiem piersi rekomenduje się stosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej – europejskie ESMO oraz amerykańskie NCCN rekomendują zastosowanie terapii ELA jako standardowej terapii u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecnością mutacji w genie ESR1 [62, 69]. Polska adaptacja wytycznych NCCN również rekomenduje stosowanie ELA [70]. Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby jest kluczowe u pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1, ponieważ skuteczność

terapii obecnie stosowanych w raku piersi po zakończeniu leczenia inhibitorami CDK 4/6 jest niesatysfakcjonująca [23, 84].

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii ELA stosowanej w leczeniu kobiet po menopauzie i mężczyzn z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1, którzy przebyli co najmniej jedną linię HTH, w tym terapię z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 badanie randomizowane III fazy – EMERALD, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ELA w porównaniu z HTH. Badanie EMERALD stanowiło pierwsze randomizowane badanie kliniczne, w którym wzięli udział pacjenci z rakiem piersi z obecną mutacją ESR1 [11, 64, 82, 85]. Dawkowanie ELA było zgodne z zarejestrowanym przez EMA, a HTH w ramieniu kontrolnym była zgodna z praktyką terapeutyczną stosowaną w Polsce. Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z danymi zebranymi w ramach badania POLiCDK, pacjenci po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem inhibitora CDK 4/6 otrzymują w Polsce zarówno HTH, jak i CTH [24]. Mimo, że wytyczne praktyki klinicznej zalecają, by pacjenci po niepowodzeniu hormonoterapii zawierającej inhibitor CDK 4/6 – zwłaszcza po długiej ekspozycji na to leczenie – byli leczeni z wykorzystaniem HTH bądź odpowiednich terapii celowanych, w Polsce nadal u takich osób stosuje się CTH [23].

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii ELA w populacji chorych z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 stanowiły podstawę zarejestrowania produktu leczniczego Orserdu® przez agencję regulatorową EMA w 2023 roku we wskazaniu stanowiącym przedmiot niniejszej analizy klinicznej [11]. W ramach badania zrandomizowano łącznie 478 pacjentów (kobiety po menopauzie i mężczyźni) z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej jedną linię HTH, w tym terapię z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6. W badaniu przeprowadzono stratyfikację ze względu na status mutacji w genie ESR1. Obecność aktywującej mutacji w genie ESR1 stwierdzono łącznie u 228 pacjentów (odpowiednio 115 chorych w ramieniu badanym i 113 pacjentów w grupie kontrolnej). W populacji pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1 ramiona ELA i HTH były porównywalne w zakresie charakterystyk wyjściowych.

Wykazanie znaczącej poprawy w zakresie całkowitego czasu przeżycia jest znacznie utrudnione przez czynniki zakłócające, a dotychczas żadne badania rejestracyjne nie wykazały korzyści w zakresie całkowitego czasu przeżycia u pacjentów wcześniej leczonych ET + CDK4/6i w ramach terapii drugiego rzutu u pacjentów wrażliwych na leczenie hormonalne. Analiza czasu przeżycia do określonego punktu czasowego (RMST, ang. *restricted mean survival time*) jest coraz częściej stosowana w badaniach dotyczących terapii onkologicznych jako alternatywa dla hazardu względnego (HR) dla punktów końcowych związanych z czasem [58]. Przeprowadzona w badaniu EMERALD analiza RMST wykazała, że stosowanie ELA w porównaniu z HTH jest związane z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia pacjenta do określonego punktu czasowego (p = 0,0015). RMST w ramieniu ELA był dłuższy od RMST w ramieniu HTH o 4,08 mies. [1,57; 6,59].

W badaniu EMERALD dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24,0 mies. wykazano, że stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby w ocenie zaślepionego IRC u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 (HR = 0,54 [0,39; 0,76]) oraz z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 (HR = 0,41 [0,26; 0,63]). Wśród tych chorych, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów leczonych ELA była ponad 4-krotnie dłuższa w porównaniu do grupy kontrolnej (8,6 mies. vs 1,9 mies.). Stanowi to bezwzględną korzyść wynoszącą aż 6,7 miesiąca na korzyść elacestrantu. Wynik ten jest szczególnie istotny w kontekście wytycznych ESMO 2025, które silnie rekomendują (kategoria I A) stosowanie elacestrantu właśnie u chorych z mutacją ESR1 wykazujących wrażliwość na leczenie hormonalne (definiowaną jako długi czas wolny od progresji na wcześniejszej linii leczenia endokrynnego).

Wyniki uzyskane w zaktualizowanej analizie dla przeżycia wolnego od progresji choroby były spójne w wynikami finalnej analizy dla przeżycia wolnego od progresji choroby. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,1 mies., wykazano, że stosowanie ELA w porównaniu z HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby w ocenie zaślepionego IRC (HR = 0,55 [0,39; 0,77]) oraz z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby w ocenie badacza (HR = 0,65 [0,48; 0,88]).

W analizie pośredniej (data odcięcia danych: 8 lipca 2022 roku) u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 leczenie ELA w porównaniu z HTH nie wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia TRAE ogółem (RR = 1,34 [1,04; 1,72]; NNH = 6 [3; 39]) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (RR = 3,29 [1,49; 7,29]; NNH = 6 [4; 16]). Lek charakteryzuje się korzystnym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa (większość zdarzeń niepożądanych miało stopień 1. lub 2.), co skutkuje niskim odsetkiem pacjentów przerywających terapię z powodu toksyczności (5% dla ELA vs 4% dla ramienia kontrolnego).

Jakość życia pacjentów w badaniu EMERALD oceniano przy użyciu kwestionariuszy: EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 oraz PRO-CTCAE. W trakcie trwania terapii w obu ramionach badania EMERALD jakość życia życia pacjentów utrzymywała się na podobnym poziomie, a zmiany w jej obrębie nie były znaczne. Autorzy badania EMERALD wskazali, że w analizowanych okresach czasu nie odnotowano różnic w zakresie jakości życia pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi i chorych z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [13–16].

Agencje HAS i IQWiG wydały pozytywne rekomendacje obejmujące stosowanie ELA u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi z mutacją ESR1, którzy byli leczeni wcześniej przynajmniej jedną linią HTH, w połączeniu z inhibitorem CDK 4/6 [86, 87]. Agencja

IQWIG wskazała, że terapia ELA w wyżej wymienionym wskazaniu wykazuje korzyść kliniczną w populacji kobiet po menopauzie, które w stadium zaawansowanym lub przerzutowym raka piersi przeszły dwie linie HTH [86]. Agencja NICE wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania terapii elacestrantem w węższej populacji tj. u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi z mutacją ESR1, którzy byli leczeni wcześniej przynajmniej jedną linią HTH, w połączeniu z inhibitorem CDK 4/6 i u których nastąpiła progresja choroby po ≥ 12 mies. leczenia [88].

Dane z badań RWD (Rugo 2025 i Lloyd 2025) [53, 54] stanowią solidne potwierdzenie, o poziomie powtarzalności rzadko obserwowanym w praktyce. Zaobserwowany wynik (mediana PFS wynoszące 8,6 mies.) został potwierdzony w dwóch niezależnych kohortach danych rzeczywistych (RWD), opartych na dużych populacjach pacjentów (Komodo: N=306 pacjentów oraz GuardantINFORM: N=756 pacjentów). Zbieżność wyników uzyskanych w tych odrębnych bazach danych nie jest przypadkowa; potwierdza ona powtarzalną rzeczywistość kliniczną, a ta wykazana powtarzalność w sposób fundamentalny zwiększa wiarygodność danych z badania EMERALD. Skuteczność stosowania elacestrantu we wnioskowanej populacji została potwierdzona nie tylko w dużych badaniach efektywności rzeczywistej (Rugo 2025 i Lloyd 2025) [53, 54], lecz również była potwierdzona w badaniach, których wyniki były dostępne wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (Swallow 2025 i James 2025) [89, 90].

Retrospektywne badanie Swallow 2025 zostało przeprowadzone w oparciu o dane z bazy Komodo Research Dataset (KRD). Analiza objęła 276 pacjentów, którzy stosowali ELA w okresie od stycznia 2023 roku do maja 2024 roku. Poza diagnozą przerzutowego HR+ HER2- raka piersi kryterium włączenia stanowiło wykrycie aktywującej mutacji w genie ESR1 w okresie 6 mies. przed rozpoczęciem terapii oraz stosowanie wcześniejszych terapii we wskazaniu przerzutowy rak piersi. Mediana wieku pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia ELA wyniosła 62,8 lat, a kobiety stanowiły 100% chorych. Populacja ta charakteryzowała się wysokim obciążeniem chorobą – 86% pacjentów miało przerzuty do narządów trzewnych, a 88% pacjentów przyjmowało wcześniej terapię hormonalną z lub bez leków z grupy inhibitory CDK 4/6 przez co najmniej 12 miesięcy. Jedna trzecia pacjentów stosowała wcześniej chemioterapię, a 61% chorych przebyło leczenie fulwestrantem [89].

Elacestrant w badaniu Swallow 2025 wykazał korzyść kliniczną w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ogólnej populacji pacjentów oraz we wszystkich podgrupach o znaczeniu klinicznym. W ogólnej populacji pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 (N = 276) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 6,8 mies. [5,5; 10,4]. U pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1, którzy przebyli uprzednio 1–2 linii HTH (n = 166), mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 8,0 mies. [5,5; NR], a u chorych, którzy stosowali ≥3 wcześniejsze linie HTH (n = 102), mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 6,8 mies. [5,3; NR] U pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 oraz z przerzutami do narządów trzewnych (n = 237), mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 6,1 mies. [5,4; 9,4] [89].

Retrospektywne badanie James 2025 zostało przeprowadzone w oparciu o wyniki pochodzące z dwóch baz tj. amerykańskiej bazy Flatiron oraz bazy Tempus. Analiza danych w badaniu James 2025 objęła pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, którzy w 1. linii leczenia stosowali IA w skojarzeniu z CDK 4/6 (leczenie to rozpoczęto przed 31 grudnia 2024 roku), nie przebyli uprzednio leczenia fulwestrantem oraz w momencie rozpoczęcia 2. linii leczenia lub przed jej rozpoczęciem mieli zdiagnozowaną obecność mutacji w genie ESR1. Badanie zakończono 30 czerwca 2025 roku [90].

Kohorta pacjentów z amerykańskiej bazy Flatiron obejmowała 226 chorych, u których mediana wieku w momencie diagnozy raka piersi wyniosła 63 lata. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1, stosujących monoterapię ELA (n = 51) wyniosła 5,3 mies. [4,4; 7,5]. U pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1, którzy stosowali IA w skojarzeniu z inhibitorami CDK 4/6 przez ≥12 mies. (n = 47), mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 5,7 mies. [4,5; 7,5] [90].

Kohorta pacjentów z bazy Tempus obejmowała 135 chorych. Mediana wieku, w którym zdiagnozowano raka piersi u tych pacjentów wyniosła 58 lat. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1, którzy stosowali monoterapię ELA (n = 31) wyniosła 4,4 mies. [3,2; 11,5] [90].

Podsumowując, terapia elacestrantem pozwala przełamanie mechanizmu oporności na terapię endokrynną spowodowaną mutacją w genie ESR1, będąc pierwszą skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z HR+ HER2- zaawansowanym rakiem piersi z mutacją ESR1, u których standardowe terapie są mniej skuteczne. Wyniki badania EMERALD potwierdzają istotny klinicznie oraz statystycznie bardzo dobry efekt terapeutyczny uzyskany u pacjentów leczonych ELA w porównaniu z HTH. Stosowanie ELA w porównaniu z leczeniem endokrynnym wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby, a bardzo dobry efekt terapeutyczny jest obecny zwłaszcza wśród chorych z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 z długą ekspozycją na leczenie endokrynne, tj. po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6. Profil bezpieczeństwa ELA stosowanego w badaniu EMERALD jest akceptowalny, zdarzenia niepożądane są łatwe do opanowania i mają niespecyficzny charakter, a badania efektywności rzeczywistej potwierdzają jego dobrą skuteczność w populacji stanowiącej przedmiot niniejszej analizy.

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

Tabela 46.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej [17]

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

APD – analiza problemu decyzyjnego [19].

Bibliografia

1. Jeselsohn R, Buchwalter G, De Angelis C, Brown M, Schiff R. (2015) ESR1 mutations—a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 12(10):573–583.
2. Zhang X, Tian Y, Mo D, Chen W, Ding Y, Yang Y, Li X. (2024) The clinical impact of plasma estrogen receptor-1 mutation in patients with metastatic breast cancer: A meta-analysis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 33(10):1069–1076.
3. Cogliati V, Capici S, Pepe FF, di Mauro P, Riva F, Cicchiello F, Maggioni C, Cordani N, Cerrito MG, Cazzaniga ME. (2022) How to Treat HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Patients after CDK4/6 Inhibitors: An Unfinished Story. *Life (Basel)* 12(3):378.
4. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im S-A, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, et al. (2021) ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 32(12):1475–1495.
5. Zundelevich A, Dadiani M, Kahana-Edwin S, Itay A, Sella T, Gadot M, Cesarkas K, Farage-Barhom S, Saar EG, Eyal E, Kol N, Pavlovski A, Balint-Lahat N, Dick-Necula D, Barshack I, et al. (2020) ESR1 mutations are frequent in newly diagnosed metastatic and loco-regional recurrence of endocrine-treated breast cancer and carry worse prognosis. *Breast Cancer Res* 22(1):16.
6. Bardia A, Cortés J, Bidard F-C, Neven P, Garcia-Sáenz J, Aftimos P, O'Shaughnessy J, Lu J, Tonini G, Scartoni S, Paoli A, Binaschi M, Wasserman T, Kaklamani V. (2024) Elacestrant in ER+, HER2− Metastatic Breast Cancer with ESR1-Mutated Tumors: Subgroup Analyses from the Phase III EMERALD Trial by Prior Duration of Endocrine Therapy plus CDK4/6 Inhibitor and in Clinical Subgroups. *Clin Cancer Res* 30(19):4299–4309.
7. Cancer Patients Europe. New Biomarkers in Metastatic Breast Cancer & Awareness on ESR1 and Liquid Biopsy: Analysis of a European Patient Survey. Dostęp: https://cancerpatientseurope.org/new-biomarkers-in-metastatic-breast-cancer-awareness-on-esr1-and-liquid-biopsy-analysis-of-a-european-patient-survey/#1736971036797-737062f5-28ee (16.3.2026).
8. Clatot F, Perdrix A, Augusto L, Beaussire L, Delacour J, Calbrix C, Sefrioui D, Viailly P-J, Bubenheim M, Moldovan C, Alexandru C, Tennevet I, Rigal O, Guillemet C, Leheurteur M, et al. (2016) Kinetics, prognostic and predictive values of ESR1 circulating mutations in metastatic breast cancer patients progressing on aromatase inhibitor. *Oncotarget* 7(46):74448–74459.
9. Meisel JL, Pham T, Chen C, Kris A, Roose J. (2025) PS2-02-04 Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with emerging estrogen receptor 1 (ESR1)-mutated ER+ metastatic breast cancer in the U.S., 2018-2024. San Antonio Breast Cancer Symposium 2025 (Poster Session 2). Dostęp: https://sabcs.org/events/poster-session-2/ (16.12.2025).
10. AOTMiT. (2024) Orserdu (elacestrant) we wskazaniu: w monoterapii kobiet po menopauzie i mężczyzn z ER dodatnim (ang. estrogen receptor (ER) positive), HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, u których doszło do progresji choroby po co najmniej jednej linii terapii hormonalnej, w tym leczenia z zastosowaniem inhibitora CDK4/6. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024. Nr: WS.425.15.2023. Data ukończenia: 21.02.2024 r. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%2015%202023%20TLI%20Orserdu%20BIP_REOPTR.pdf (13.11.2025).
11. EMA. (2023) Assessment report. Orserdu. International non-proprietary name: elacestrant. Procedure No. EMEA/H/C/005898/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf (15.12.2025).

[redacted]

13. Cortes J., Bidard F. C., Bardia A., Kaklamani V. G., Vlachaki I., Tonini G., Habboubi N., Aftimos P. (2023) AB363 − EMERALD trial analysis of patient-reported outcomes (PROs) in patients with ER+/HER2− advanced or metastatic breast cancer (mBC) comparing oral elacestrant vs standard of care (SoC) endocrine therapy. International and French Oncology Days 2023 (June 14-16, 2023). Dostęp: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/43af5af9-2180-4b29-ac90-157b879a0535/43af5af9-2180-4b29-ac90-157b879a0535_source__v.pdf (15.12.2025).
14. Cortés J, Bidard F-C, Bardia A, Kaklamani V, Vlachaki I, Tonini G, Habboubi N, Aftimos P. (2024) 12 EMERALD Trial Analysis of Patient-Reported Outcomes (PROs) in Patients (pts) With ER+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer (mBC) Comparing Oral Elacestrant vs Standard-of-Care (SoC) Endocrine Therapy. Oncology (united states). 2024; 38:15-16. 41st Miami Breast Cancer Conference (March 7-10, 2024). Dostęp: https://www.cancernetwork.com/view/12-emerald-trial-analysis-of-patient-reported-outcomes-pros-

in-patients-pts-with-er-her2--advanced-or-metastatic-breast-cancer-mbc-comparing-oral-elacestrant-vs-standard-of-care-soc-endocrine-therapy & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/adf59bdb-7de2-4407-8ea3-b76757c09743/adf59bdb-7de2-4407-8ea3-b76757c09743_source__v.pdf (15.12.2025).

15. Cortés J, Bidard FC, Bardia A, Kaklamani VG, Vlachaki I, Tonini G, Habboubi N, Aftimos PG. (2023) 188O EMERALD trial analysis of patient-reported outcomes (PROs) in patients with ER+/HER2− advanced or metastatic breast cancer (mBC) comparing oral elacestrant vs standard of care (SoC) endocrine therapy. ESMO 2023. Dostęp: https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(23)00603-8/fulltext & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/e6f7faa4-059e-4757-8de3-9ce6c044e599/e6f7faa4-059e-4757-8de3-9ce6c044e599_source__v.pdf. *ESMO Open* 8(1):.
16. Cortes J., Bidard F. C., Bardia A, Kaklamani V. G, Vlachaki I.,Tonini G., Habboubi N., Aftimos P. (2023) EMERALD trial analysis of patient-reported outcomes (PROs) in patients with ER+/HER2− advanced or metastatic breast cancer (mBC) comparing oral elacestrant vs standard of care (SoC) endocrine therapy. Journal of the Advanced Practitioner of Oncology 2023 (November 9-12, 2023). Dostęp: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/620cd0d4-4ed6-44ac-946a-fd6bd0b0918d/620cd0d4-4ed6-44ac-946a-fd6bd0b0918d_source__v.pdf (15.12.2025).
17. Ministerstwo Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345. (7.1.2026).
18. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (31.12.2025).

[redacted]

21. The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5, 2024. Dostęp: https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current (1.12.2025).
22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
23. Pogoda K, Pawlik H, Balata A, Czopowicz M, Bak A, Twardowska I, Meluch M, Wojda M, Mlodzinska A, Szombara E, Sienkiewicz R, Konieczna A, Brewczynska E, Lemanska I, Majstrak-Hulewska A, et al. (2025) Management Strategies and Outcomes in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Receiving CDK4/6 Inhibitors and Subsequent Therapies. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 17:1307–1319.
24. Duchnowska R, Soter K, Pogoda K, Smok-Kalwat J, Grela-Wojewoda A, Winsko-Szczęsnowicz K, Kowalewska-Felczak A, Szwiec M, Danielewicz I, Streb J, Lewandowski T, Szymanowski B, Kiszka J, Radecka B, Kalinka E, et al. (2026) Real-world outcomes with palbociclib, ribociclib, and abemaciclib plus endocrine therapy in HR+/HER2− advanced breast cancer: A multicenter retrospective study. *The Breast* 85:104665.
25. Huppert LA, Gumusay O, Idossa D, Rugo HS. (2023) Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer. *CA Cancer J Clin* 73(5):480–515.
26. Gnant M, Turner NC, Hernando C. (2023) Managing a Long and Winding Road: Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 43:e390922.
27. Aftimos P, Cortes J, Bidard FC, Kaklamani V, Bardia A, Montero AJ, Sohn JH, Tonini G, Grzegorzewski KJ, Neven P. (2023) 1 Elacestrant Versus Fulvestrant or Aromatase Inhibitor in a Phase 3 Trial Evaluating Elacestrant, an Oral Selective Estrogen Receptor Degrader Versus Standard-of- Care Endocrine Monotherapy for ER+/HER2– Advanced/Metastatic Breast Cancer. Oncology (United States). 2023; 37:8. 40th Miami Breast Cancer Conference 2023 (March 2–5, 2023). Dostęp: https://www.cancernetwork.com/view/1-elacestrant-versus-fulvestrant-or-aromatase-inhibitor-in-a-phase-3-trial-evaluating-elacestrant-an-oral-selective-estrogen-receptor-degrader-versus-standard-of--care-endocrine-monotherapy-for-er-her2-advanced-metastatic-breast-cancer & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/a90f9816-4f50-4546-8279-99f77612ec49/a90f9816-4f50-4546-8279-99f77612ec49_source__v.pdf (15.12.2025).
28. Aftimos PG, Cortés J, Bidard FC, Kaklamani V, Bardia A, Neven P, Streich G, Montero A, Forget F, Reynier MAM, Sohn J, Taylor D, Harnden K, Khong H, Kocsis J, et al. (2022) 220P Elacestrant vs fulvestrant or aromatase inhibitor (AI) in phase III trial evaluating elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs standard of care (SOC) endocrine monotherapy for ER+/HER2- advanced/metastatic breast

cancer (mBC): Subgroup analysis from EMERALD. ESMO 2022. Dostęp: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)02110-X/fulltext & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/13356823-1297-4126-9efc-6130f4c37360/13356823-1297-4126-9efc-6130f4c37360_source__v.pdf. *Annals of Oncology* 33:S638.

29. Aftimos P, Bardia A, Kaklamani VG, Lu J, Bihani T, Jung J, Anderson-Villaluz AT, Conlan MG, Cortes J. (2020) Abstract OT1-04-04: EMERALD: A randomized, open-label, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of elacestrant (RAD1901), a novel oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs investigator's choice of endocrine therapy for ER+/HER2- advanced breast cancer following CDK4/6 inhibitor therapy. San Antonio Breast Cancer Symposium (December 10-14, 2019). *Cancer Res* 80(4_Supplement):OT1-04–04.
30. Bardia A, Cortés J, Bidard C-F, Streich G, García-Sáenz J, Lu J, Tonini G, Scartoni S, Paoli A, Fiascarelli A, Bressan A, Binaschi M, Wasserman T, Kaklamani V. (2025) 27 Elacestrant vs Standard of Care in ER+, HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer With ESR1-Mutated Tumors: ESR1 Allelic Frequencies and Clinical Activity From the Phase 3 EMERALD Trial. Oncology (United States). 2025; 39:18-19. 42nd Annual Miami Breast Cancer Conference (March 6-9, 2025). Dostęp: https://www.cancernetwork.com/view/27-elacestrant-vs-standard-of-care-in-er-her2--advanced-or-metastatic-breast-cancer-with-esr1-mutated-tumors-esr1-allelic-frequencies-and-clinical-activity-from-the-phase-3-emerald-trial & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/32ac60a5-b07f-425e-a74a-3e38102710e8/32ac60a5-b07f-425e-a74a-3e38102710e8_source__v.pdf (15.12.2025).
31. Bardia A, O'Shaughnessy J, Bidard F-C, Neven P, García-Sáenz JÁ, Aftimos P, Cortés J, Lu J, Tonini G, Theall KP, Paoli A, Kaklamani V. (2024) Abstract PS17-02: Elacestrant vs standard-of-care in ER+/HER2- advanced or metastatic breast cancer (mBC) with ESR1 mutation: key biomarkers and clinical subgroup analyses from the phase 3 EMERALD trial. San Antonio Breast Cancer Symposium (December 5-9, 2023) Dostęp: https://aacrjournals.org/cancerres/article/84/9_Supplement/PS17-02/744502/Abstract-PS17-02-Elacestrant-vs-standard-of-care & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/8e580867-0122-46be-98ea-341cb4e3cbab/8e580867-0122-46be-98ea-341cb4e3cbab_source__v.pdf. *Cancer Res* 84(9_Supplement):PS17-02.
32. Bardia A, O'Shaughnessy J, Bidard F-C, Aftimos P, Cortes J, PhD J, Tonini G, Theall KP, Paoli A, Kaklamani V. (2024) 9 Elacestrant (ELA) vs Standard-of-Care (SOC) in ER+/HER2–Advanced (adv) or Metastatic Breast Cancer (mBC) with ESR1 Mutation (ESR1-mut): Key Biomarkers and Clinical Subgroup Analyses From the Phase 3 EMERALD Trial. Oncology (United States). 2024; 38:12-13. 41st Annual Miami Breast Cancer Conference (March 7-10, 2024). Dostęp: https://www.cancernetwork.com/view/9-elacestrant-ela-vs-standard-of-care-soc-in-er-her2-advanced-adv-or-metastatic-breast-cancer-mbc-with-esr1-mutation-esr1-mut-key-biomarkers-and-clinical-subgroup-analyses-from-the-phase-3-emerald-trial & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/87afa750-f219-4e36-8744-2f7e7c7fd622/87afa750-f219-4e36-8744-2f7e7c7fd622_source__v.pdf (15.12.2025).
33. Bardia A, Cortés J, Clement-Bidard F, Streich G, García-Sáenz J, Lu J, Tonini G, Scartoni S, Paoli A, Fiascarelli A, Bressan A, Binaschi M, Wasserman T, Kaklamani V. (2025) Abstract P1-01-25: Elacestrant vs SOC in ER+, HER2- advanced or metastatic breast cancer (mBC) with ESR1-mutated tumors: ESR1 allelic frequencies and clinical activity from the phase 3 EMERALD trial. San Antonio Breast Cancer Symposium (December 10-13, 2024). Dostęp: https://aacrjournals.org/clincancerres/article/31/12_Supplement/P1-01-25/752453 & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/0e312f23-d148-4f29-8136-5aa9fd04f49b/0e312f23-d148-4f29-8136-5aa9fd04f49b_source__v.pdf. *Clin Cancer Res* 31(12_Supplement):P1-01–25.
34. Bardia A., O'Shaughnessy J., Bidard F. C., Neven P., Garcia-Sáenz J., Aftimos P., Cortés J., Lu J., Tonini G., Puyana Theall K., Paoli A., Kaklamani V. (2024) Poster: 328. Elacestrant vs Standard-of-Care in ER+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer (mBC) With ESR1 Mutation: Key Biomarkers and Clinical Subgroup Analyses from the Phase 3 EMERALD Trial. Hematology and Oncology Pharmacy Association Annual Conference 2024 (April 3-6, 2024); This poster was previously presented at the 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium. Dostęp: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/974b9605-7503-4e4a-a93c-00c0bd454d27/974b9605-7503-4e4a-a93c-00c0bd454d27_source__v.pdf (15.12.2025).
35. Bardia A, Bidard F-C, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier M-A, Sohn JH, Taylor D, Harnden KK, Khong H, Kocsis J, Dalenc F, Dillon P, Babu S, et al. (2023) Abstract GS3-01: GS3-01 EMERALD phase 3 trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy in patients with ER+/HER2- metastatic breast cancer: Updated results by duration of prior CDK4/6i in metastatic setting. San Antonio Breast Cancer Symposium (December 6-10, 2022). Dostęp: https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5_Supplement/GS3-01/717784/Abstract-GS3-01-GS3-01-EMERALD-phase-3-trial-of & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/e2b19bcf-9702-46f4-a2e7-30b0a76e1dae/e2b19bcf-9702-46f4-a2e7-30b0a76e1dae_source__v.pdf. *Cancer Res* 83(5_Supplement):GS3-01.
36. Bardia A, Bidard F-C, Neven P, Montero AJ, Sohn JH, Aftimos P, Cortes J, Scartoni S, Habboubi N, DSc VK MD. (2023) 7 EMERALD Phase 3 Trial of Elacestrant Versus Standard-of- Care Endocrine Therapy in Patients With ER+/HER2– Metastatic Breast Cancer: Updated Results by Duration of Prior CDK4/6i in Metastatic Setting. 40th Annual Miami Breast Cancer Conference (March 2-5, 2023). Oncology (United States). 2023; 37:12-13. Dostęp: https://www.cancernetwork.com/view/7-emerald-phase-3-trial-of-elacestrant-versus-

standard-of--care-endocrine-therapy-in-patients-with-er-her2-metastatic-breast-cancer-updated-results-by-duration-of-prior-cdk4-6i-in-metastatic-setting & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/1a5635c7-3083-4245-996a-ada1f03b2b1a/1a5635c7-3083-4245-996a-ada1f03b2b1a_source__v.pdf (15.12.2025).

37. Bardia A, Bidard F.C., Neven P., Streich G., Montero A. J., Forget F., Mouret-Reynier M. A., Sohn J. H., Taylor D., Harnden K. K., Khong H., Kocsis J., Dalenc F., Dillon P.,, Babu S., Waters S., Deleu I., Garcia-Saenz J., Bria E., Cazzaniga M., Aftimos P., Cortes J., Tonini G., Tarek Sahmoud, Habboubi N., Grzegorzewski K.J., Kaklamani V. (2023) EMERALD phase 3 trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy in patients with ER+/HER2- metastatic breast cancer: updated results by duration of prior CDK4/6i in metastatic setting. Journal of the Advanced Practitioner of Oncology 2023 (November 9-12, 2023). Dostęp: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/bdd6f780-602f-486f-9fd9-3c0db4cd21d3/bdd6f780-602f-486f-9fd9-3c0db4cd21d3_source__v.pdf (15.12.2025).
38. Bardia A, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier M-A, Sohn JH, Vuylsteke P, Harnden KK, Khong H, Kocsis J, Dalenc F, Kaklamani V, Dillon P, Babu S, et al. (2022) Abstract GS2-02: Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer (mBC) following progression on prior endocrine and CDK4/6 inhibitor therapy: Results of EMERALD phase 3 trial. San Antonio Breast Cancer Symposium (December 7-10, 2021). *Cancer Res* 82(4_Supplement):GS2-02.
39. Bardia A., Neven P., Montero A.J., Sohn J.H., Kaklamani V., Aftimos P., Cortes J., Lu J., Habboubi N., Bidard F.C. (2022) ABS-0124. Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer (mBC) following progression on prior endocrine and CDK4/6 inhibitor therapy: Results of EMERALD phase 3 trial. Global Breast Cancer Conference 2022 (April 28-30, 2022). Dostęp: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/9570604e-da52-4ce0-b933-d2a7cde152ac/9570604e-da52-4ce0-b933-d2a7cde152ac_source__v.pdf (15.12.2025).
40. Bardia A., Neven P., Montero A.J., Sohn J.H., Kaklamani V., Aftimos P., Cortes J., Lu J., Habboubi N., Bidard FC. (2022) Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer (mBC) following progression on prior endocrine and CDK4/6 inhibitor therapy: Results of EMERALD phase 3 trial. Miami Breast Cancer Conference (March 3-6, 2022). Dostęp: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/95f56b2a-0bb2-4831-9f5f-35b68084529b/95f56b2a-0bb2-4831-9f5f-35b68084529b_source__v.pdf (15.12.2025).
41. Bardia A, Lu J, Kaklamani V, Jung J, Anderson-Villaluz AT, Conlan MG, Bidard F-C, Cortés J, Aftimos PG. (2020) 179TiP EMERALD: A randomized, open-label, phase III trial to evaluate the efficacy and safety of elacestrant (RAD1901), a novel oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs investigator's choice of endocrine therapy for ER+/HER2- advanced breast cancer following CDK4/6 inhibitor therapy. ESMO. *Annals of Oncology* 31:S80.
42. Bardia A, Aftimos P, Bihani T, Anderson-Villaluz AT, Jung J, Conlan MG, Kaklamani VG. (2019) EMERALD: Phase III Trial of Elacestrant (RAD1901) vs Endocrine Therapy for Previously Treated ER+ Advanced Breast Cancer. *Future Oncology* 15(28):3209–3218.
43. Bardia Aditya, Philippe Georges Aftimos, Hai Jiang, Teeru Bihani, Alfred T Anderson-Villaluz, Maureen G. Conlan, Virginia G. Kaklamani. (2019) TPS1104. EMERALD: A randomized, open label, phase III trial to evaluate the efficacy and safety of elacestrant (RAD1901) versus investigator's choice (IC) of endocrine therapy (ET) for ER+/HER2- advanced breast cancer (BC) following CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i) therapy. ASCO Annual Meeting 2019. Dostęp: https://www.asco.org/abstracts-presentations/177345/abstract. *J Clin Oncol* 37(suppl):abstr TPS1104.
44. Bidard F-C, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier M-A, Sohn JH, Taylor D, Harnden KK, Khong H, Kocsis J, Dalenc F, Dillon PM, Babu S, et al. (2022) Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol* 40(28):3246–3256.
45. Kaklamani V, Bardia A, Aftimos P, Cortes J, Neven P, Montero AJ, Sohn JH, Tonini G, Grzegorzewski KJ, Bidard F-C. (2023) 26 Subgroup Analysis of Patients With No Prior Chemotherapy in EMERALD: A Phase 3 Trial Evaluating Elacestrant, an Oral Selective Estrogen Receptor Degrader (SERD), Vs Investigator's Choice of Endocrine Monotherapy for ER+/HER2– Advanced/ Metastatic Breast Cancer (mBC). Oncology (United States). 2023; 37:25. 40th Annual Miami Breast Cancer Conference (March 2–5, 2023). Dostęp: https://www.cancernetwork.com/view/26-subgroup-analysis-of-patients-with-no-prior-chemotherapy-in-emerald-a-phase-3-trial-evaluating-elacestrant-an-oral-selective-estrogen-receptor-degrader-serd-vs-investigator-s-choice-of-endocrine-monotherapy-for-er-her2-advanced-metastatic-breast-cancer-mbc- & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/6ed5ff8c-5250-42dc-ba0b-b9296a7c352a/6ed5ff8c-5250-42dc-ba0b-b9296a7c352a_source__v.pdf. Dostęp: https://www.cancernetwork.com/view/26-subgroup-analysis-of-patients-with-no-prior-chemotherapy-in-emerald-a-phase-3-trial-evaluating-elacestrant-an-oral-selective-estrogen-receptor-degrader-serd-vs-investigator-s-choice-of-endocrine-monotherapy-for-er-her2-advanced-metastatic-breast-cancer-mbc- (15.12.2025).

46. Kaklamani VG, Bidard FC, Neven P, Montero AJ, Mouret-Reynier M-A, Sohn J, Taylor D, Forget F, Harnden KK, Khong HT, Kocsis J, Dalenc F, Dillon PM, Waters S, García-Sáenz JA, et al. (2023) Abstract: 1070; Poster: 291. Oral elacestrant vs standard-of-care in estrogen receptor-positive, HER2-negative (ER+/HER2-) advanced or metastatic breast cancer (mBC) without detectable ESR1 mutation (EMERALD): Subgroup analysis by prior duration of CDK4/6i plus endocrine therapy (ET). ASCO 2023 (June 2-6, 2023). Dostęp: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1070 & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/3ebf2088-6c25-4f85-b8de-4b0a6a36bd06/3ebf2088-6c25-4f85-b8de-4b0a6a36bd06_source__v.pdf. *J Clin Oncol* 41(16_suppl):1070–1070.
47. Kaklamani VG, Bardia A, Aftimos PG, Cortes J, Lu JM, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier M-A, Sohn J, Taylor D, Harnden KK, Khong HT, Kocsis J, et al. (2022) Abstract: 1100. Subgroup analysis of patients with no prior chemotherapy in EMERALD: A phase 3 trial evaluating elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), versus investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2-advanced/metastatic breast cancer (mBC). ASCO 2022. Dostęp: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1100 & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/a3248c56-e74c-461c-bbe6-259809506954/a3248c56-e74c-461c-bbe6-259809506954_source__v.pdf. *J Clin Oncol* 40(16_suppl):1100–1100.
48. Shah M, Lingam H, Gao X, Gittleman H, Fiero MH, Krol D, Biel N, Ricks TK, Fu W, Hamed S, Li F, Sun J (Jielin), Fan J, Schuck R, Grimstein M, et al. (2024) US Food and Drug Administration Approval Summary: Elacestrant for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative, ESR1-Mutated Advanced or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 42(10):1193–1201.
49. EU Clinical Trials Register. (2019) EUCTR2018-002990-24-PT. Elacestrant Monotherapy vs. Standard of Care for the Treatment of Patients with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer Following CDK4/6 Inhibitor Therapy: A Phase 3 Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Trial (EMERALD) - EMERALD. Dostęp: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002990-24 & https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002990-24-PT (15.12.2025).
50. clinicaltrials.gov. (2018) NCT03778931. Elacestrant Monotherapy vs. Standard of Care for the Treatment of Patients With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer Following CDK4/6 Inhibitor Therapy: A Phase 3 Randomized, Open-label, Active-controlled, Multicenter Trial. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03778931 (15.12.2025).
51. FDA. (2022) NDA/BLA. Multi-Disciplinary Review and Evaluation NDA: 217639. ORSERDU; elacestrant. Application number: 217639Orig1s000. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/217639Orig1s000MultidisciplineR.pdf (15.12.2025).
52. NICE. (2025) Single Technology Appraisal. Elacestrant for treating oestrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer with an ESR1 mutation after endocrine treatment [ID6225]. Committee Papers. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1036/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-15244623757 (15.12.2025).
53. Lloyd MR, Weipert CM, Ali A, Solomon SR, Saha J, Lipsyc-Sharf MD, Hamilton EP, Kalinsky K, Brufsky AM, Bardia A, Zhang N, Wander SA. (2025) Clinical and Genomic Factors Associated with Elacestrant Outcomes in ESR1-Mutant Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*169–178.
54. Rugo HS, Kaklamani V, McArthur H, Wander SA, Gradishar W, Mahtani R, Pegram M, Lustberg M, Swallow E, Maitland J, Kloss S, Wasserman T, Tolaney SM. (2025) Real-World Outcomes of Elacestrant in ER+, HER2−, ESR1-Mutant Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*179–187.
55. Buonaiuto R, Fordellone M, Caltavituro A, Cataldo ML, Criscitiello C, Dieci MV, Lambertini M, Botticelli A, Giuliano M, Giordano A, Mangiacotti F, Grieco A, Longobardi A, Caputo R, Pagliuca M, et al. (2025) Efficacy and safety of systemic therapies following progression on CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2− metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *eClinicalMedicine* 89:.
56. Huang X, Yu Y, Luo S, Fu W, Zhang J, Song C. (2024) The value of oral selective estrogen receptor degraders in patients with HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer after progression on ≥ 1 line of endocrine therapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 24(1):21.
57. Shao H, Zhao M, Guan A-J, Shao T, Zhou D, Yu G, Tang W. (2024) 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* 22:13.
58. Royston P, Parmar MKB. (2013) Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol* 13:152.
59. FAERS. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. Dostęp: https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard (16.4.2026).
60. EMA. EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: https://www.adrreports.eu/pl/ (16.4.2026).
61. WHO. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: https://www.vigiaccess.org/ (16.4.2026).

62. ESMO. (2025) Metastatic Breast Cancer: ESMO Guidelines Slide Set. v1.2 - April 2025. Dostęp: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/metastatic-breast-cancer-esmo-guidelines-slide-set.
63. EMA. Orserdu (elacestrant). Summary of product characteristics. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orserdu-epar-product-information_en.pdf (31.3.2026).
64. European Comission. (2023) Commission implementing decision of 15.9.2023 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for „ORSERDU - elacestrant", a medicinal product for human use. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160176/dec_160176_en.pdf (17.3.2026).
65. AOTMiT. (2025) Wniosek o objęcie refundacją leku Truqap (kapiwasertyb) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)". Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.1.11.2025. Data ukończenia: 24 kwietnia 2025 r. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/021/AWA/21_AWA_OT.423.1.11.2025_Truqap_24.04.2025_BIP_REOPTR.pdf (20.4.2026).
66. AOTMiT. (2021) Wniosek o objęcie refundacją leku Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)" Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.47.2021. Data ukończenia: 22 grudnia 2021 r. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/144/AWA/144_AWA_OT.4231.47.2021_Talzenna_21.12.23_BIP_REOPTR.pdf (20.4.2026).
67. Ministerstwo Zdrowia. (2026) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: https://www.gov.pl/attachment/1e22f731-7978-4128-89f5-bf8dafe5b0e0 (26.3.2026).
68. AOTMiT. (2021) Wniosek objęcie refundacją leku Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)". Analiza Weryfikacyjna. Nr: OT.4231.44.2021. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/130/AWA/130_AWA_OT.4231.44.2021_Piqray_2021.11.19_BIP_REOPTR.pdf (20.4.2026).
69. NCCN. (2026) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 2.2026 — February 27, 2026. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (17.3.2026).
70. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie oraz NCCN. (2026) Rak piersi. Wytyczne oparte na adaptacji NCCN: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®) for Poland. Breast Cancer. Version 2.2026 — April 22, 2026. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-poland.pdf (30.4.2026).
71. Rugo HS, Zhang Y, Tang S, Marmé F, Schmid P, Cortés J, Tolaney SM, Yoon OK, Verret W, Thakur MD, Bardia A. (2025) Abstract 2043: Circulating tumor DNA (ctDNA) mutation analysis at baseline (BSL) and end of treatment (EOT) with sacituzumab govitecan (SG) and clinical impact on efficacy in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC): Biomarker results from TROPiCS-02. Dostęp: https://aacrjournals.org/cancerres/article/85/8_Supplement_1/2043/756656/Abstract-2043-Circulating-tumor-DNA-ctDNA-mutation & Gilead: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.askgileadmedical.com/docs/conference/2025_AACR_BC_Trodelvy_T-02%2520ctDNA_Final_07Apr2025%40pdf&ved=2ahUKEwiguDXjYKUAxVAKRAIHUShFWQQFnoECBgQAQ&usg=AOvVaw3S0Njm6CgJmg8o7lcUWihw. *Cancer Res* 85(8_Supplement_1):2043.
72. Zhang Q, Zhang JW, Davis A, Jiao J, D'Amico P, Gerratana L, Qin W, Wang X, Chawla A, Flaum L, Platanias LC, Gradishar W. (2025) Abstract 1949: ESR1 mutations in circulating tumor DNA (ctDNA) are significant predictors of chemotherapy resistance to paclitaxel and carboplatin in metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res* 85(8_Supplement_1):1949.
73. Taya M, Merenbakh-Lamin K, Zubkov A, Honig Z, Kurolap A, Mayer O, Shomron N, Wolf I, Rubinek T. (2025) Beyond endocrine resistance: estrogen receptor (ESR1) activating mutations mediate chemotherapy resistance through the JNK/c-Jun MDR1 pathway in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 209(2):431–449.
74. Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. (2013) Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *Breast J* 19(3):285–292.
75. Tabor B, Bojanic L, Zawodnik S, Bojkow S, Chahoud L, Sweeney N, Benkovic V, Christodoulou C, Dimitrova M, Liepina E, Ondrusova M, Pana A, Petrova G, Petrovica M, Ulici A, et al. (2021) The economic burden of advanced breast cancer. Dostęp: https://www.jhpor.com/article/2270-the-economic-burden-of-advanced-breast-cancer. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):42–65.
76. Franklin M, Pollard D, Sah J, Rayner A, Sun Y, Dube F, Sutton A, Qin L. (2024) Direct and Indirect Costs of Breast Cancer and Associated Implications: A Systematic Review. *Adv Ther* 41(7):2700–2722.

77. Sun P, Yu C, Yin L, Chen Y, Sun Z, Zhang T, Shuai P, Zeng K, Yao X, Chen J, Liu Y, Wan Z. (2024) Global, regional, and national burden of female cancers in women of child-bearing age, 1990-2021: analysis of data from the global burden of disease study 2021. *EClinicalMedicine* 74:102713.
78. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. (2025) Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. Dostęp: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html (27.11.2025).
79. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. (2018) Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 27(6):619–626.
80. Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu P-H, Diéras V, Dalenc F, Gonçalves A, Debled M, Patsouris A, Mouret-Reynier M-A, Mailliez A, Clatot F, Levy C, Ferrero J-M, et al. (2021) Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open* 6(3):100114.
81. Menarini Asia-Pacific Holdings Pte. Ltd. (2022) Menarini Group's Elacestrant Granted Priority Review by the U.S. FDA for Patients with ER+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer. Dostęp: https://www.menariniapac.com/en/news/2022/menarini-groups-elacestrant-granted-priority-review-by-the-us-fda-for-patients-with-erher2-advanced-or-metastatic-breast-cancer.html (17.3.2026).
82. FDA. (2023) FDA approves elacestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer.
83. Burstein HJ, DeMichele A, Somerfield MR, Henry NL, Panels for the Biomarker Testing and Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert. (2023) Testing for ESR1 Mutations to Guide Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*.
84. Pogoda K, Pawlik H, Czopowicz M, Bąk A, Bałata A, Meluch M, Bilska I, Konieczna A, Młodzinska A, Wojda M, Szombara E, Sienkiewicz R, Brewczynska E, Górniak A, Rosinska M, et al. (2024) Skuteczność leczenia chorych na uogólnionego ER-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi — wyniki praktyki klinicznej Breast Cancer Unit. Tom 10, Supl. D (2024) Dostęp: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/102213/79066 (15.12.2025).
85. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, Marra A, Viale G, Trapani D, Cardoso F, Penault-Llorca F, Viale G, Andrè F, Curigliano G. (2020) HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol* 38(17):1951–1962.
86. IQWIG. (2024) [A24-30]. Elacestrant (Mammakarzinom) – Addendum zum Projekt A23-104. Version: 1.0. DOI: 10.60584/A24-3. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a24-30_elacestrant_addendum-zum-projekt-a23-104_v1-0.pdf (13.11.2025).
87. HAS. (2024) Avis sur les medicaments. élacestrant ORSERDU 86 mg et 345 mg, comprimé pelliculé. Primo-inscription. Adopté par la Commission de la transparence le 26 juin 2024. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20573_ORSERDU_PIC_INS_AvisDef_CT20573.pdf (13.11.2025).
88. NICE. (2025) Elacestrant for treating oestrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer with an ESR1 mutation after endocrine treatment. Technology appraisal guidance. [TA1036]. Published: 05 February 2025. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1036/resources/elacestrant-for-treating-oestrogen-receptorpositive-her2negative-advanced-breast-cancer-with-an-esr1-mutation-after-endocrine-treatment-pdf-2973528398053573 (13.11.2025).
89. Swallow E, Maitland J, Sarathy K, Sears E, Nagarwala Y, DePalantino J, Kruep E, Pelletier C, Kloss S, Wasserman T. (2025) Abstract P3-10-08, Poster: P3-10-08: Elacestrant real-world progression-free survival (rwPFS) of adult patients with ER+/HER2-, advanced breast cancer: a retrospective analysis using insurance claims in the United States. San Antonio Breast Cancer Symposium 2024 (Dec 10-13, 2024). Dostęp: https://aacrjournals.org/clincancerres/article/31/12_Supplement/P3-10-08/753138/Abstract-P3-10-08-Elacestrant-real-world & Stemline: https://d1ax96x3xlwfe1.cloudfront.net/a359977c-f0bc-4334-a637-e22492137817/5b41e915-7828-4f51-8341-4e6fc5afe8d9/5b41e915-7828-4f51-8341-4e6fc5afe8d9_source__v.pdf. *Clin Cancer Res* 31(12_Supplement):P3-10–08.
90. James SL, Vijapur S, Cristofanilli M, Sreenivasan S, Long G, Robert L, Huang-Bartlett, C. (2025) PS2-06-18. Real-world second-line treatment use and clinical outcomes in patients with HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and an ESR1 mutation (ESR1m). San Antonio Breast Cancer Symposium (Poster Session 2, December 10, 2025). Dostęp: https://sabcs.org/events/2025/poster-session-2/ (15.12.2025).

Spis tabel, rysunków i wykresów

SPIS TABEL

Tabela 1. Populacja, interwencja, komparatory, wyniki i metodyka badań (PICOS) dla analizy 14
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy klinicznej 15
Tabela 3. Badania i publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji 22
Tabela 4. Dostępne analizy, daty odcięcia danych oraz mediany czasu obserwacji dla badania EMERALD 29
Tabela 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepionego IRC i w ocenie badacza w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 32
Tabela 6. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepionego IRC oraz w ocenie badacza w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 32
Tabela 7. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – analiza w populacji chorych będących po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem HTH i inhibitora CDK 4/6 34
Tabela 8. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – analiza w populacji chorych będących po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem HTH i inhibitora CDK 4/6 34
Tabela 9. Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepionego IRC w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 35
Tabela 10. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 37
Tabela 11. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 37
Tabela 12. Czas przeżycia do określonego punktu czasowego (RMST) dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 38
[redacted]
Tabela 14. Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) w ocenie zaślepionego IRC i w ocenie badacza badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 40
Tabela 15. Odpowiedź na leczenie w ocenie zaślepionego IRC i w ocenie badacza badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 40
Tabela 16. Odsetki pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie CTH po zaprzestaniu terapii dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 41
Tabela 17. Czas do rozpoczęcia chemioterapii (TTC) dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 41
Tabela 18. Zaprzestanie terapii w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 42

Tabela 19. Odsetki pacjentów, u których doszło do zaprzestania terapii w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 42
Tabela 20. Zaprzestanie terapii w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1 42
Tabela 21. Odsetki pacjentów, u których doszło do zaprzestania terapii w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1 43
Tabela 22. Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 44
Tabela 23. Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – odsetki pacjentów 44
Tabela 24. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane niezależnie od stopnia nasilenia u ≥10% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – analiza w populacji chorych będących po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem HTH i inhibitora CDK 4/6 45
Tabela 25. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły najczęściej występujące zdarzeniania pożądane ≥3. stopnia raportowane u ≥10% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – analiza w populacji chorych będących po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem HTH i inhibitora CDK 4/6 46
Tabela 26. Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1 46
Tabela 27. Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1– odsetki pacjentów 47
Tabela 28. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane niezależnie od stopnia nasilenia u ≥10% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1 47
Tabela 29. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane niezależnie od stopnia nasilenia u ≥10% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1 48
Tabela 30. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1 48
Tabela 31. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1 49
Tabela 32. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) w ocenie badacza raportowane niezależnie od stopnia nasilenia u ≥5% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1 49
Tabela 33. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły najczęściej występujące zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) w ocenie badacza raportowane niezależnie od stopnia nasilenia u ≥5% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1 50
Tabela 34. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia uznane za związane z leczeniem (TRAE) w ocenie badacza raportowane u ≥5% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1 50

Tabela 35. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia uznane za związane z leczeniem (TRAE) w ocenie badacza raportowane u ≥5% pacjentów w dowolnym ramieniu badania EMERALD dla porównania ELA vs HTH (FLV, IA) u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi niezależnie od obecności mutacji ESR1 50
Tabela 36. Średnia (SD) dla wartości początkowej, wartości po zakończeniu leczenia i zmiany względem wartości początkowej dla jakości życia pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L 53
Tabela 37. Średnia (SD) dla zmiany względem wartości początkowej dla jakości życia pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 53
Tabela 38. Czas do kolejnego leczenia (TTNT) w badaniach obserwacyjnych Lloyd 2025 i Rugo 2025 59
Tabela 39. Czas do zaprzestania leczenia (TTD) w badaniu obserwacyjnym Lloyd 2025 i Rugo 2025 61
Tabela 40. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu obserwacyjnym Lloyd 2025 62
Tabela 41. Charakterystyka i ocena AMSTAR 2 przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej 64
Tabela 42. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR2) – tłumaczenie własne 66
Tabela 43. Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla elacestrantu zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance 67
Tabela 44. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu elacestrantu raportowanych przez WHO 67
Tabela 45. Liczba raportowanych zdarzeń niepożądanych dla elacestrantu na podstawie danych FDA – FAERS 68
Tabela 46. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej [17] 81
Tabela 47. Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) 94
Tabela 48. Wyniki wyszukiwania w bazie Embase 94
Tabela 49. Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane 95
Tabela 50. Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków 95
Tabela 51. Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia 97
[redacted]
Tabela 55. Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków dla komparatora 104
Tabela 56. Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla komparatora 105
Tabela 57. Ekspozycja na leczenie w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi 116
Tabela 58. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej 117
Tabela 59. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej przeprowadzona z zastosowaniem skali NICE 119
Tabela 60. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne 122

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie z listopada 2025 roku) 24
Rysunek 2. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie aktualizacyjne z kwietnia 2026 roku) 25
Rysunek 3. Schemat badania EMERALD [15] 29

Rysunek 4. Schemat badania EMERALD* – randomizacja i leczenie pacjentów [6].....30
Rysunek 5. Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie aktualizacyjne dla komparatorów z kwietnia 2026 roku).....103

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepionego IRC w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [11] 33
Wykres 2. Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [11].....33
Wykres 3. Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – analiza w populacji chorych będących po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem HTH i inhibitora CDK 4/6 [6].....34
Wykres 4. Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [11].....36
Wykres 5. Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – finalna analiza dla OS [11].....38
Wykres 6. Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 – pośrednia analiza dla OS [11] 39
Wykres 7. Średnia zmiana wyników w domenie EQ-VAS kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości początkowej dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [11] 54
Wykres 8. Średnia zmiana wyników w domenie EQ-5D kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości początkowej dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 [52].....54
Wykres 9. Częstość występowania, nasilenie oraz interferencja poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych w kwestionariuszu PRO-CTCAE (poprawa, brak zmian, pogorszenie) dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [52].....55
Wykres 10. Średnia zmiana wyników w domenie EQ-VAS kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości początkowej dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [11].....55
Wykres 11. Średnia zmiana wyników w domenie funkcjonowania fizycznego kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [15].....56
Wykres 12. Średnia zmiana wyników w domenie pełnienia ról społecznych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [15].....56
Wykres 13. Średnia zmiana wyników w domenie jakości życia kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [15] 56
Wykres 14. Odsetki pacjentów z brakiem nudności lub nudnościami (nasilenie: łagodne – bardzo ciężkie) raportowanymi w kwestionariuszu PRO-CTCAE dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [15].....57
Wykres 15. Odsetki pacjentów z brakiem wymiotów lub wymiotami (nasilenie: łagodne – bardzo ciężkie) raportowanymi w kwestionariuszu PRO-CTCAE dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi [15].....57
Wykres 16. Czas do kolejnego leczenia (TTNT) w badaniu obserwacyjnym Rugo 2025 [54].....60
Wykres 17. Czas do kolejnego leczenia (TTNT) w badaniu obserwacyjnym Lloyd 2025 [53].....60
Wykres 18. Czas do zaprzestania leczenia (TTD) w badaniu obserwacyjnym Lloyd 2025 [53] 61

Wykres 19. Czas do zaprzestania leczenia (TTD) w badaniu obserwacyjnym Rugo 2025 [54] 62
Wykres 20. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu obserwacyjnym Lloyd 2025 [53] 62

Aneks A. Wyniki przeszukań dla interwencji

A.1. Strategie wyszukiwania badań dla interwencji

Tabela 47.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji (kwiecień 2026)
#1	elacestrant	100	109
#2	elacestrant [Supplementary Concept]	21	21
#3	elacestrantum	0	0
#4	Orserdu	7	8
#5	RAD1901	17	17
#6	"RAD-1901"	1	3
#7	"722533-56-4"	0	0
#8	"ER-306323"	0	0
#9	"FM6A2627A8"	0	0
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	106	116
#11	#10 from 2025/11/26 - 3000/12/12	x	14
Data przeszukania: 27 listopada 2025 roku			
Data aktualizacji przeszukania: 7 kwietnia 2026 roku			

Tabela 48.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji (kwiecień 2026)
#1	'elacestrant'/exp AND [embase]/lim	361	434
#2	elacestrant AND [embase]/lim	387	463
#3	elacestrantum AND [embase]/lim	0	0
#4	'orserdu'/exp AND [embase]/lim	361	434
#5	orserdu AND [embase]/lim	21	23
#6	'rad1901' AND [embase]/lim	42	42
#7	'rad-1901' AND [embase]/lim	50	50
#8	'722533-56-4' AND [embase]/lim	349	420
#9	'er-306323' AND [embase]/lim	1	1
#10	'fm6a2627a8' AND [embase]/lim	0	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	398	474
#12	#11 AND [26-11-2025]/sd	x	76
Data przeszukania: 27 listopada 2025 roku			
Data aktualizacji przeszukania: 7 kwietnia 2026 roku			

Tabela 49.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji (kwiecień 2026)
#1	elacestrant[a]	71	81
#2	elacestrantum	0	0
#3	Orserdu	2	2
#4	RAD1901	13	13
#5	"RAD–1901"	0	0
#6	"722533–56–4"	1	1
#7	"ER–306323"	0	0
#8	FM6A2627A8	0	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	76	86
#10	#9 with Cochrane Library publication date from Nov 2025 to present	x	11
Data przeszukania: 27 listopada 2025 roku			
Data aktualizacji przeszukania: 7 kwietnia 2026 roku			

a) Brak wyniku dla wyszukania słownikowego MeSH descriptor.

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

Tabela 50.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania* (liczba zakwalifikowanych opracowań**)	
		Podstawowe przeszukanie (12 grudnia 2025 roku)	Aktualizacja przeszukania (7 kwietnia 2026 roku)
Towarzystwa i konferencje naukowe			
AACR Annual Meeting – American Association for Cancer Research https://aacrjournals.org/pages/meeting-abs/	Elacestrant | meeting abstracts	67 (2)	99 (0)
Advanced Breast Cancer (ABC) – International Consensus Conference https://www.abc-lisbon.org/ https://www.sciencedirect.com/journal/the-breast/vol/83/suppl/S https://www.sciencedirect.com/journal/the-breast/vol/71/suppl/S1 https://www.sciencedirect.com/journal/the-breast/vol/59/suppl/S1 https://www.sciencedirect.com/journal/the-breast/vol/48/suppl/S2	Przeszukanie ręczne	x (1)	x (0)
Annual SABCS – San Antonio Breast Cancer Symposium https://sabcs.org/events/[a]	Przeszukanie ręczne	x (5)	x (0)
European Breast Cancer Conference (EBCC)[b] https://event.eortc.org/ebcc14/ https://event.eortc.org/ebcc15/	Przeszukanie ręczne	x (0)	x (0)
ASCO Meetings https://www.asco.org/meetings-education/meetings	Elacestrant	87 (0)	91 (0)
ESMO Meeting Resources http://oncologypro.esmo.org/	Elacestrant	24 (0)	24 (0)

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania* (liczba zakwalifikowanych opracowań**)	
		Podstawowe przeszukanie (12 grudnia 2025 roku)	Aktualizacja przeszukania (7 kwietnia 2026 roku)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	Przeszukanie ręczne	x (1)	x (0)
FDA https://www.fda.gov/	Przeszukanie ręczne	x (1)	x (0)
EMA https://www.ema.europa.eu/	Przeszukanie ręczne	x (1)	x (0)
clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/	Elacestrant | with results	2 (0)	2 (0)
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Elacestrant | with results	1 (0)	1 (0)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków			
Stemline https://stemline.com/	Przeszukanie ręczne	x (0)	x (0)
Stemline Scientific Meetings Materials https://medical.menarinistemline.com/Scientific/ScientificMeetings	Przeszukanie ręczne	x (33)	x (0)

* Część spośród zidentyfikowanych opracowań stanowiły publikacje zidentyfikowane uprzednio w bazach informacji medycznej (duplikaty).
** Jeśli dla zakwalifikowanej pozycji był dostępny poster i / lub prezentacja konferencyjna, osobno liczono źródło ich pochodzenia.
a) Dostępne materiały konferencyjne z 2025 roku (materiały z poprzednich konferencji są dostępne w zasobach AACR).
b) Dostępne są materiały konferencyjne z 2024 roku (EBCC 14) i 2026 roku (EBCC 15).
.

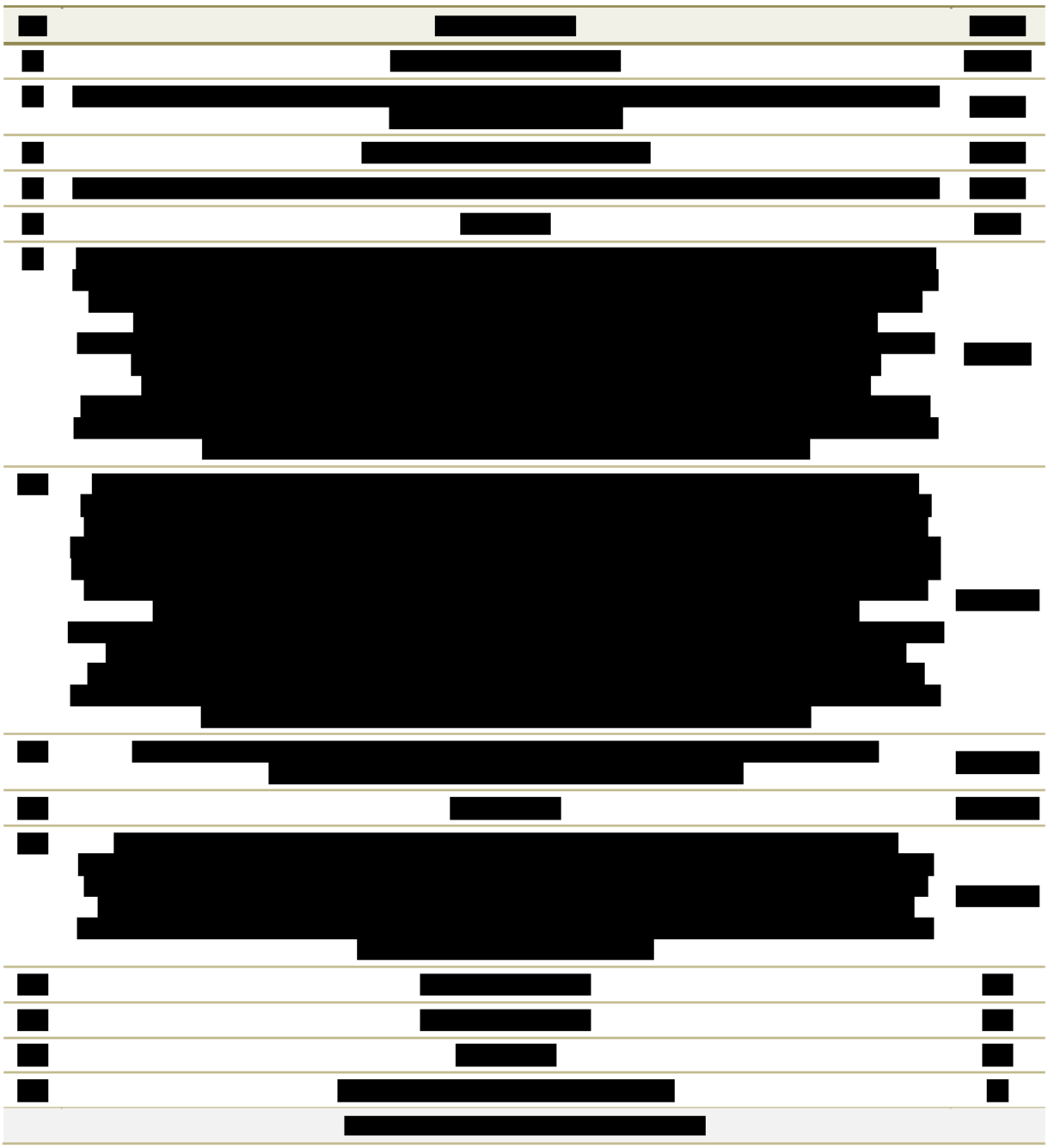
A.3. Badania wykluczone z analizy w ramach przeszukania dla interwencji

Tabela 51.
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia

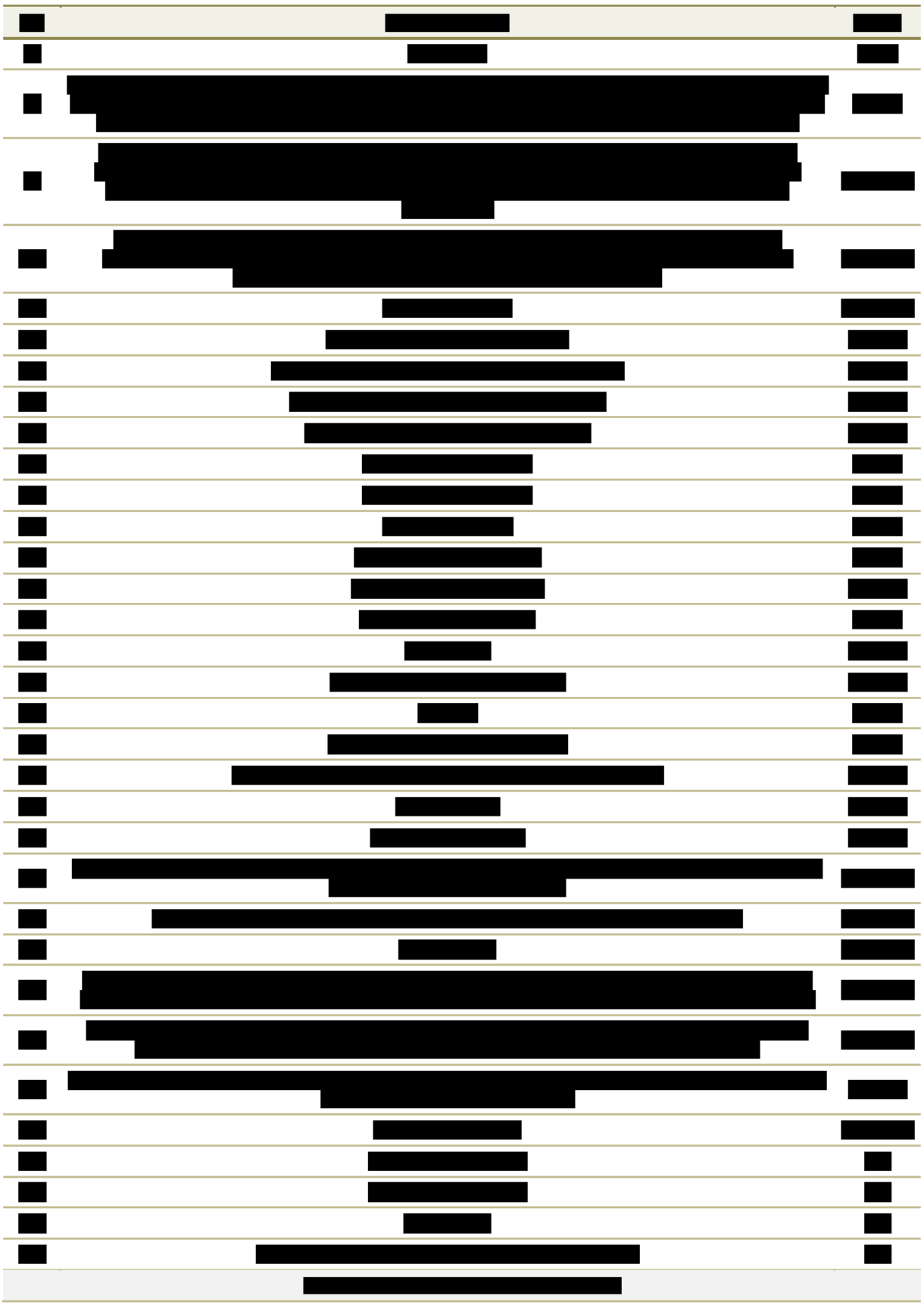
Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Al Matairi 2025	INNE	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową obejmujący terapie stosowane u pacjentów z przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi, którzy byli uprzednio leczeni inhibitorami CDK 4/6, opublikowany w postaci doniesienia konferencyjnego	Optimizing post-CDK4/6i strategies in HR+/HER2- metastatic breast cancer: A network meta-analysis of emerging therapies	Al Matairi, A.M.; Hammadeh, B.M.E.; Muneer, M.A.; Muhanna, Z.; Issa, A.; Al-Masri, H.; Al Najjar, B.; Abuhijla, F.; Aloudat, O.	ESMO Open. 2025;10:
2.	Bidard 2023	INTERWENCJA	Badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zmiany hormonoterapii stosowanej w skojarzeniu z palocyklibem u pacjentów z HR+ HER2- przerzutowym rakiem piersi, u których pojawiła się mutacja ESR1 (odpowiedź autora dotycząca badania PADA-1)	Effective treatment based on monitoring bESR1 mutations Authors' reply	Bidard, F.-C.; Hardy-Bessard, A.-C.; Delaloge, S.	The Lancet Oncology 2023;24:e4
3.	Jacobson 2022	INNE	Doniesienie o wynikach badania EMERALD, które zaprezentowano na konferencji SABCS (wszystkie przedstawiane wyniki są dostępne w publikacjach do badania)	Elacestrant Improves Progression-Free Survival After Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer.	Jacobson, Anne	Oncologist. 2022 Mar 28;27(Suppl 1):S7-S8. doi: 10.1093/oncolo/oyac015.
4.	NA 2022	INNE	Doniesienie o wynikach badania EMERALD, które zaprezentowano na konferencji SABCS (wszystkie przedstawiane wyniki są dostępne w publikacjach do badania)	Elacestrant, an Oral Selective Estrogen Receptor Degrader, vs Investigator's Choice of Endocrine Monotherapy for ER+/HER2- Advanced/Metastatic Breast Cancer Following Progression on Prior Endocrine and CDK4/6 Inhibitor Therapy: results of the EMERALD Phase 3 Trial	NA	Clinical advances in hematology & oncology. 2022;20:9–10
5.	NA 2024	INNE	Doniesienie o wynikach badania EMERALD, które zaprezentowano na konferencji SABCS (wszystkie przedstawiane wyniki są dostępne w publikacjach do badania)	Elacestrant vs standard-of-care in ER+/HER2- advanced or metastatic breast cancer (mBC) with ESR1 mutation: key biomarkers and clinical subgroup analyses from the phase 3 EMERALD trial	NA	Clinical advances in hematology & oncology. 2024;22:12–13

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
6.	Vilbert 2023	INNE	Przegląd systematyczny z metaanalizą obejmujący stosowanie selektywnych antagonistów receptora estrogenowego (w tym m.in. elacestrantu) u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, opublikowany w postaci doniesienia konferencyjnego	Second generation oral selective estrogen receptor degraders (SERDs) in breast cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials	Vilbert, M.S.; Xavier, D.P.; Cesca, M.G.; Ravani, L.V.; Chamadoira, J.; Stecca, C.; Costa, R.; Cavalcante, L.	Annals of Oncology. 2023;34:S383
7.	Wong 2023	INNE	Publikacja artykułu została wycofa na prośbę autora (autorów) i/lub redaktora.	Efficacy of Oral SERDs in the treatment of ER+, HER2 - metastatic breast cancer, a stratified analysis of the ESR1 wild type and mutant subgroups.	Wong, N Z H; Yap, D W T; Ong, R J M; Zhao, J J; Chan, Y H; Tey, J C S; Sundar, R; Lim, J S J; Dawood, S S	Ann Oncol. 2023 Oct 21:S0923-7534(23)04328-4. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.122.

[redacted]



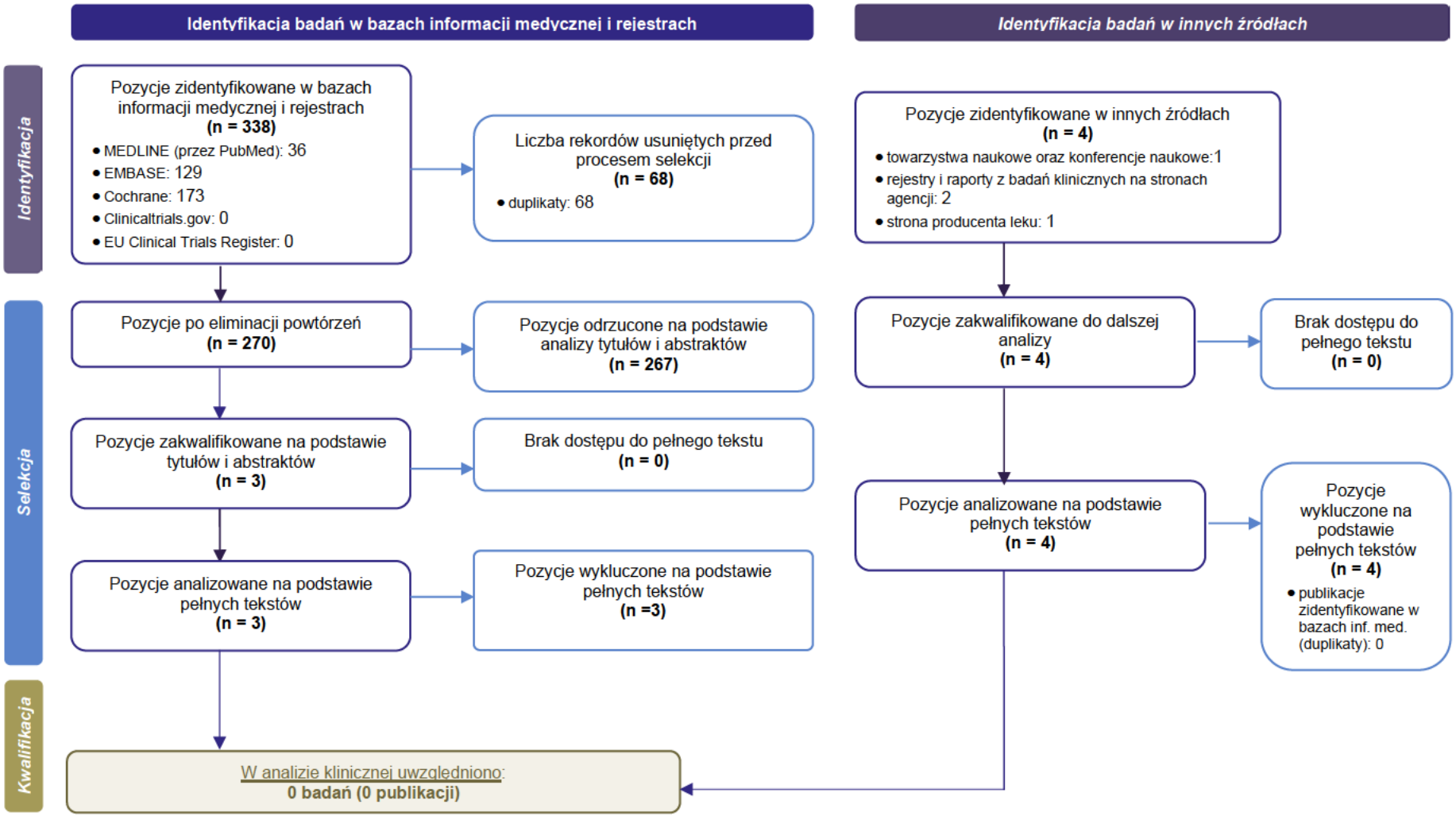


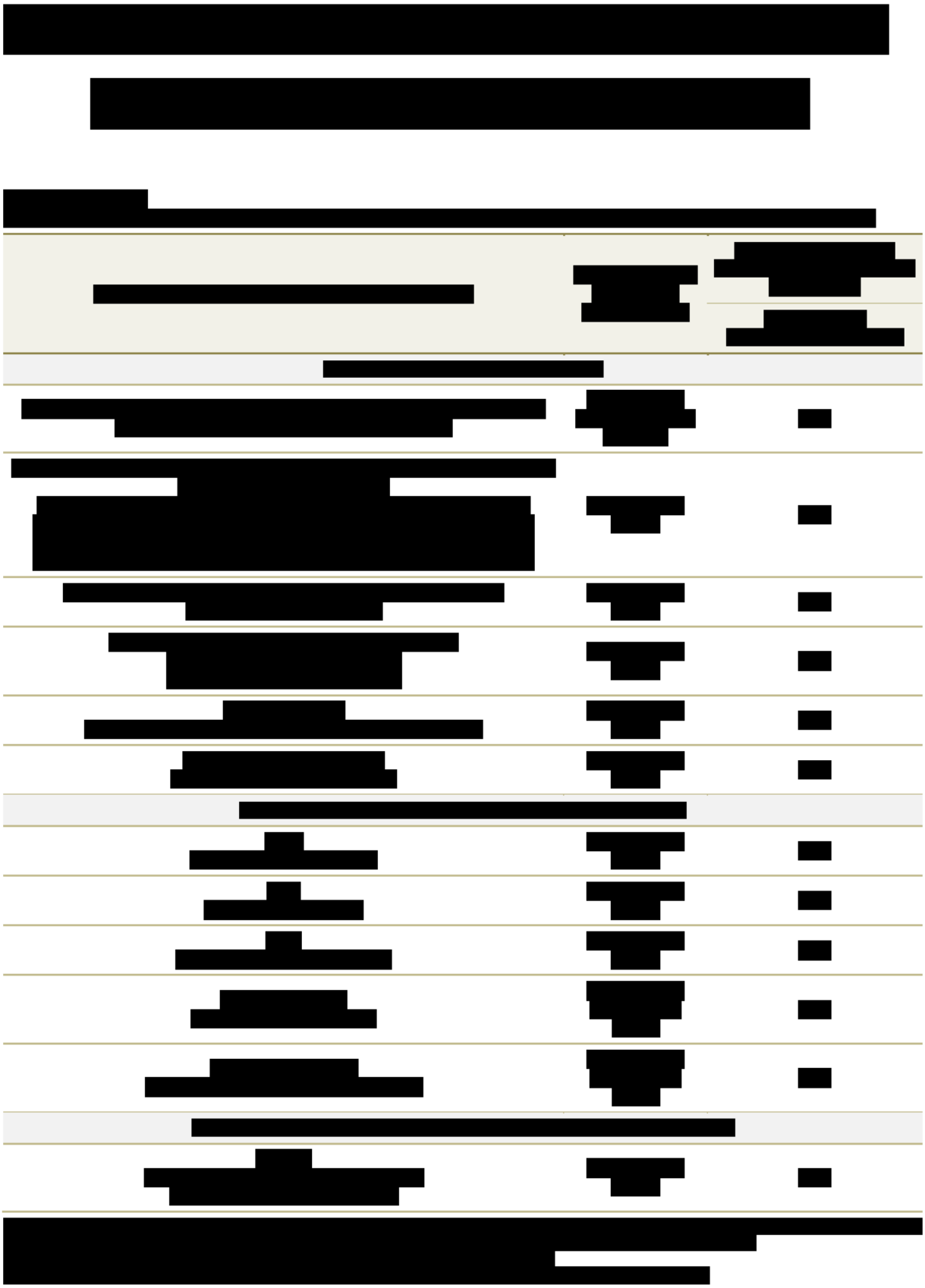


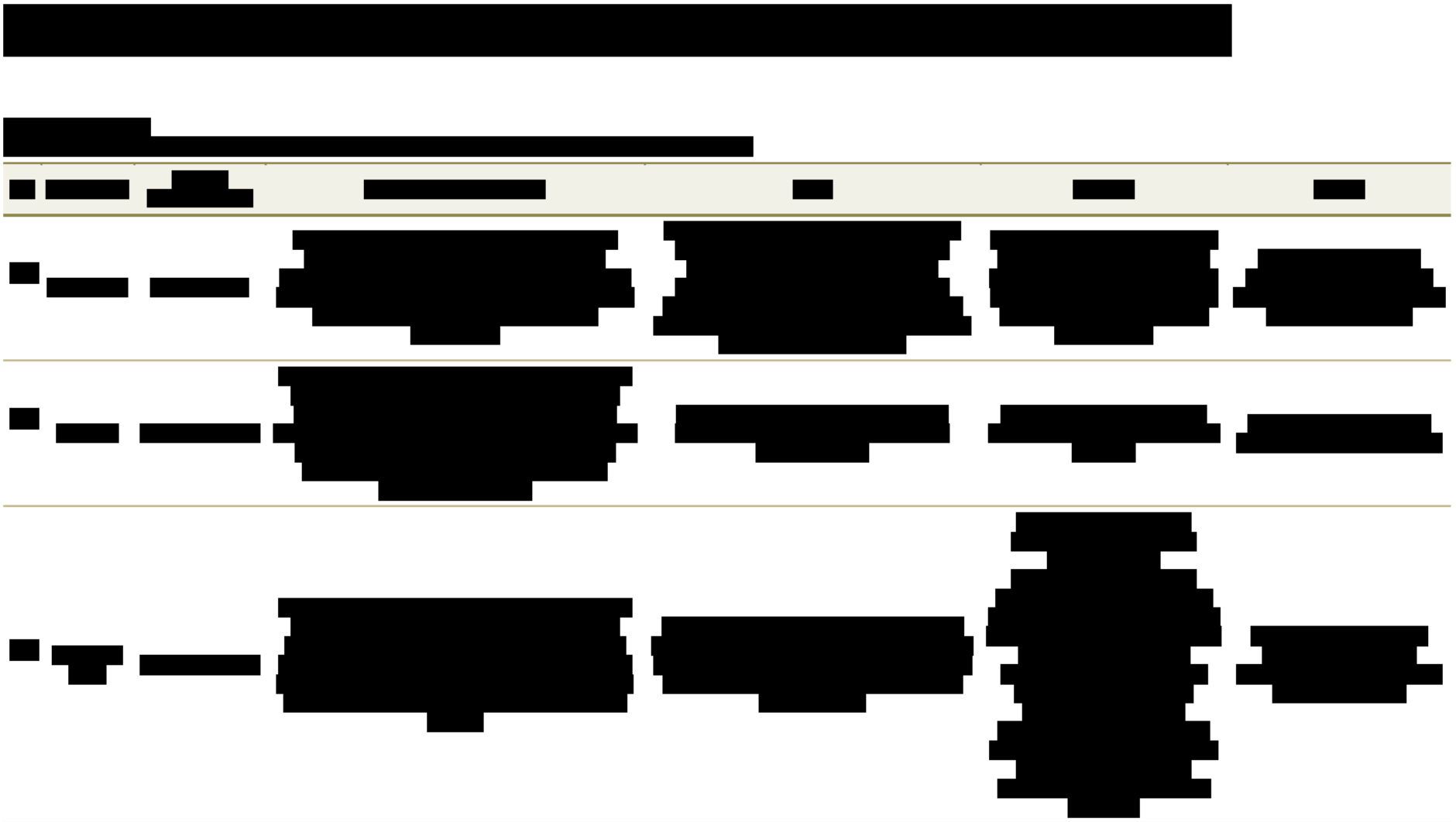
[redacted]

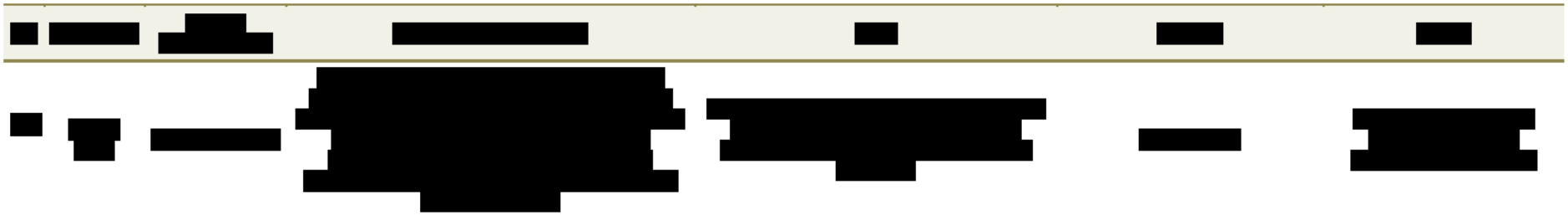
PRISMA

Rysunek 5.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie aktualizacyjne dla komparatorów z kwietnia 2026 roku)









Aneks C. Charakterystyka badania EMERALD

KRYTERIA KWALIFIKACJI

EMERALD
Wieloośrodkowe (228 ośrodków w 17 krajach[a]), randomizowane (1:1), otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie zakończone). Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania monoterapii ELA w porównaniu z HTH (obejmującą monoterapię z zastosowaniem anastrozolu, letrozolu, eksemestanu lub fulwestrantu) u kobiet po menopauzie i mężczyzn z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, hormonowrażliwym, HER2-ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej jedną linię HTH, w tym terapię z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6. Pacjenci zrandomizowani do ramienia HTH (N = 239) stosowali: anastrozol (n = 7), letrozol (n = 11), eksemestan (n = 55) i fulwestrant (n = 166). Pacjenci zrandomizowani do ramienia HTH z obecną mutacją w genie ESR1 (N = 113) stosowali inhibitory aromatazy (n = 30) i fulwestrant (n = 83). Nie odnaleziono danych określających jaki odsetek pacjentów z obecną mutacją w genie ESR1 w ramach HTH stosował leczenie anastrozolem, letrozolem oraz eksemestanem. W ramach badania przeprowadzono 3 analizy dla porównania ELA vs HTH: • mediana okresu obserwacji: 20,4 mies. (*cut-off*: 2 września 2022 roku – zaktualizowana [finalna] analiza dla OS: 26,0 mies.; zaktualizowana analiza dla PFS: 24,0 mies.); • mediana okresu obserwacji: bd (*cut-off*: 8 lipca 2022 roku – analiza pośrednia); • mediana okresu obserwacji: 15,1 mies. (*cut-off*: 6 września 2021 roku – finalna analiza dla PFS).[a, b]
Kryteria włączenia[a,b]
1) Potwierdzona histologicznie lub cytologicznie gruczolakorak piersi z objawami miejscowo zaawansowanej choroby, niepoddającej się resekcji lub radioterapii z zamiarem wyleczenia, lub choroby przerzutowej, niepoddającej się terapii leczniczej; 2) Kwalifikowanie się do monoterapii hormonalnej; 3) Spełnianie jednego z objawów, zgodnie z definicją RECIST (wersja 1.1): a) mierzalna choroba; b) choroba obejmująca tylko kości z możliwymi do oceny zmianami. Pacjenci muszą mieć co najmniej 1 litą lub mieszaną zmianę litą/blastyczną kości; tylko zmiany blastyczne nie podlegają ocenie i są dozwolone. Pacjenci, u których wcześniej zastosowano napromienianie kości, muszą mieć co najmniej 1 zmianę ocenianą w obszarze nienapromienianym; 4) Kobiety lub mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; 5) Kobiety muszą być po menopauzie, zgodnie z jednym z poniższych kryteriów: a) udokumentowane obustronne chirurgiczne usunięcie jajników; b) wiek ≥ 60 lat z brakiem miesiączki ≥ 1 rok od ostatniej miesiączki; c) wiek < 60 lat z brakiem miesiączki ≥ 1 rok od ostatniej miesiączki bez alternatywnej przyczyny patologicznej lub fizjologicznej (w tym trwającej lub niedawnej CTH, leczenia tamoksyfenem (TMX) lub toremifenem lub agonistą hormonu uwalniającego gonadotropinę [GnRH]) oraz poziomem estradiolu i hormonu folikulotropowego (FSH) w surowicy mieszczącym się w laboratoryjnym zakresie referencyjnym dla kobiet po menopauzie; d) wiek < 60 lat i leczenie TMX lub toremifenem w ciągu ostatnich 12 mies., z udokumentowanym 12-mies. brakiem miesiączki przed terapią TMX lub toremifenem i poziom estradiolu i FSH w surowicy w laboratoryjnym zakresie referencyjnym dla kobiet po menopauzie; e) kobiety z menopauzą wywołaną hormonalnie (tj. wymagające trwającej supresji hormonalnej) nie kwalifikują się do udziału w badaniu; 6) Mężczyźni, nawet jeśli zostali chirurgicznie sterylizowani (tj. wazektomia) muszą: wyrazić zgodę na przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji przez cały okres leczenia oraz co najmniej 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku; b) wyrazić zgodę na nieoddawanie nasienia w trakcie okresu leczenia w ramach badania lub w ciągu 120 dni od otrzymania ostatniej dawki badanego leku; 7) Status HR+ i HER2- nowotworu potwierdzony lokalnymi badaniami laboratoryjnymi. Status może zostać potwierdzony na podstawie próbek tkanek pobranych podczas pierwotnej diagnozy lub po leczeniu (preferowana najnowsza biopsja, jeśli dostępna). Testy HR i HER2 muszą być przeprowadzone w następujący sposób: a) udokumentowanie guza HR+ z ≥ 1% barwieniem metodą immunohistochemiczną (IHC) zgodnie z definicją zawartą w zaleceniach *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) z 2010 roku, z lub bez dodatniego wyniku receptora progesteronowego (PGR) ORAZ b) dokumentowanie guza HER2 z wynikiem IHC 0 lub 1+ dla komórkowej ekspresji białek błonowych lub ujemnym wynikiem hybrydyzacji *in situ,* zdefiniowany w zaleceniach ASCO (z 2013 roku lub 2018 roku), dotyczących badania HER2; 8) Otrzymanie uprzednio minimum 1 i nie więcej niż 2 linii HTH (monoterapia lub terapia skojarzona np. z inhibitorem PI3K): a) musi wystąpić progresja podczas lub w ciągu 28 dni od zakończenia każdej linii HTH. tj., jeśli u pacjenta przerwano leczenie z powodu toksyczności bez progresji, nie będzie to liczone jako wcześniejsza linia terapii; b) w przypadku pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub w ciągu 12 mies. od zakończenia adiuwantowej terapii, będzie to liczone jako 1 linia HTH. W przypadku braku takiej progresji, terapia adiuwantowa nie jest liczona jako 1 z wymaganych linii HTH; 9) Progresja choroby w trakcie lub w ciągu 28 dni od zakończenia poprzedniego leczenia inhibitorem CDK 4/6 w połączeniu z fulwestrantem lub inhibitorami aromatazy (IA) – liczy się to jako linia wcześniejszej HTH: a) wcześniejsze leczenie inhibitorem CDK 4/6 nie w połączeniu z fulwestrantem lub IA nie spełnia tego kryterium; b) przerwanie wcześniejszego leczenia inhibitorem CDK 4/6 z powodu toksyczności, przy braku progresji, nie spełnia tego kryterium; 10) Otrzymanie nie więcej niż 1 linii CTH w stopniu zaawansowanym/przerzutowym: a) CTH nie obejmuje: inhibitorów CDK 4/6, inhibitorów mTOR, inhibitorów PI3K, immunoterapii (brak ograniczeń dotyczących wcześniejszego stosowania tych środków); b) brak wymogu dokumentowania progresji choroby po CTH; c) CTH podawana w połączeniu z HTH liczy się zarówno jako linia HTH, jak i linia CTH; d) CTH podawana przez mniej niż 1 cykl nie będzie zaliczana jako wcześniejsza linia CTH; e) u pacjentów u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 mies. od CTH (neo)adiuwantowej lub adiuwantowej, będzie to liczone jako 1 wcześniejsza linia terapii choroby zaawansowanej/przerzutowej; 11) Stan sprawności 0–1 wg ECOG; 12) Ustąpienie wszystkich toksycznych skutków wcześniejszych terapii lub zabiegów chirurgicznych do stopnia ≤ 1 (wyjątek: łysienie i neuropatia obwodowa); 13) Odpowiednia czynność narządów (szczegóły dotyczące wartości referencyjnych znajdują się w protokole badania); 14) Zdolność do zrozumienia protokołu i wyrażenia świadomej zgody.

EMERALD
Kryteria wykluczenia[a, b]
1) Wcześniejsze leczenie ELA lub badanym antagonistą SERD lub antagonistą HR (szczegóły znajdują się w protokole badania); 2) Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe lub badanym lekiem przed podaniem pierwszej dawki badanego leku w następujących przedziałach czasowych: a) leczenie fulwestrantem (ostatnie podanie): <42 dni; b) jakakolwiek inna HTH: <14 dni; c) CTH lub inna terapia przeciwnowotworowa: <21 dni; d) Jakakolwiek terapia badanymi lekami przeciwnowotworowymi: <28 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy; rejestracja uczestników, których ostatnia terapia była badanym lekiem, powinna zostać skonsultowana ze Sponsorem badania); e) bisfosfoniany lub inhibitory RANKL (rozpoczęcie leczenia lub zmiana dawkowania): <3 mies.; 3) Radioterapia w ciągu 14 dni (28 dni w przypadku zmian w mózgu) 4) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 4) Obecność objawowej choroby trzewnej (ang. *visceral disease*) z przerzutami, w tym m.in. rozległe zajęcie wątroby, nieleczone lub postępujące przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub objawowe przerzuty do węzłów chłonnych płucnych. Pacjenci z dyskretnymi przerzutami do miąższu płucnego kwalifikują się pod warunkiem, że ich czynność oddechowa nie jest znacząco upośledzona w wyniku choroby w opinii Badacza. Pacjenci z wcześniej leczonymi przerzutami do OUN kwalifikują się pod warunkiem, że wszystkie znane zmiany były wcześniej leczone, chorzy zakończyli radioterapię co najmniej 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku i są stabilni klinicznie (szczegóły dotyczące leczenia przeciwdrgawkowego znajdują się w protokole badania); 5) Nienaruszona macica z historią śródnabłonkowej neoplazji endometrium (nietypowy przerost endometrium lub zmiana wyższego stopnia); 6) Rozpoznanie jakiegokolwiek innego nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka *in situ* szyjki macicy lub drugiego pierwotnego raka piersi); 7) Wystąpienie któregokolwiek ze zdarzeń w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania: zawał mięśnia sercowego; ciężka / niestabilna dławica piersiowa; trwające zaburzenia rytmu serca stopnia ≥2 wg NCI CTCAE (wersja 5.0); wydłużony odstęp QTcF stopnia ≥2 (tj. >480 ms); niekontrolowane migotanie przedsionków dowolnego stopnia; pomostowanie tętnic wieńcowych / obwodowych; niewydolność serca ≥II klasy zgodnie z NYHA; udar naczyniowo-mózgowy (w tym przemijający atak niedokrwienny); 8) Wynik w skali Child-Pugh wyższy niż klasa A (tj. wynik >6); 9) Koagulopatia lub jakakolwiek historia koagulopatii w ciągu ostatnich 6 mies., w tym historia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Uczestnicy z następującymi warunkami będą mogli uczestniczyć w badaniu: a) odpowiednio leczona zakrzepica żylna związana z wkłuciem dożylnym, występująca >28 dni przed pierwszą dawką badanego leku; b) leczenie lekiem przeciwzakrzepowym, np. warfaryną lub heparyną, z powodu incydentu zakrzepowego występującego >6 miesięcy przed włączeniem do badania lub z powodu innego stabilnego i dozwolonego stanu (np. dobrze kontrolowane migotanie przedsionków), pod warunkiem, że dawka i parametry krzepnięcia (zgodnie z lokalnym standardem opieki) są stabilne przez co najmniej 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku i pod warunkiem, że IA byłyby odpowiednią terapią dla pacjenta; 10) Znane zaburzenia krwawienia, które w opinii Badacza uniemożliwiałyby podawanie fulwestrantu, jeśli byłby to wybór HTH dla pacjenta; 11) Znana trudność w tolerowaniu leków doustnych lub stany, które mogą upośledzać wchłanianie leków doustnych, takie jak: niekontrolowane nudności lub wymioty (tj. CTCAE ≥3 stopień) pomimo leczenia przeciwwymiotnego, trwająca niedrożność przewodu pokarmowego, zaburzenia motoryki, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zespół złego wchłaniania, bypass żołądka; 12) Niemożność lub niechęć do unikania leków na receptę, leków dostępnych bez recepty, suplementów diety / ziołowych (np. dziurawiec) i / lub żywności (np. grejpfrut, pomelo, owoce gwiaździste, pomarańcze sewilskie i ich soki), które są umiarkowanymi / silnymi inhibitorami lub induktorami aktywności CYP3A4. Uczestnictwo będzie dozwolone, jeśli leki, suplementy i / lub żywność zostały odstawione na co najmniej 5 okresów półtrwania lub 14 dni (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy) przed przystąpieniem do badania i na czas jego trwania; 13) Poważny zabieg chirurgiczny <28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 14) Jakikolwiek współistniejący ciężki, ostry lub przewlekły stan medyczny / psychiatryczny / nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego produktu, lub mogą kolidować z przestrzeganiem procedur badania, lub interpretacji wyników badania i w ocenie Badacza sprawi, że uczestnik będzie nieodpowiedni do udziału w tym badaniu; 15) Znana reakcja nadwrażliwości na leki chemicznie związanymi z elacestrantem lub ich substancjami pomocniczymi; 16) Znana nadwrażliwość na fulwestrant, anastrozol, letrozol lub eksemestan (lub na którąkolwiek z ich substancji pomocniczych), chyba że jednym z pozostałych trzech z tych czterech leków byłoby odpowiednią terapią; 17) Jakiekolwiek przeciwwskazania (zgodnie z ulotką dla pacjenta lub ChPL), dla HTH, którą badacz wybrałby dla pacjenta, który mógłby być zrandomizowany do ramienia HTH.

POPULACJA

Populacja		Pacjenci z rakiem piersi[b]		Pacjenci z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1[b]		Pacjenci z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 i progresją raka piersi po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem iCDK 4/6 *– analiza post-hoc*	
		ELA	HTH	ELA	HTH	ELA	HTH
Liczebność grup		239	239	115	113	78	81
Wiek pacjentów	mediana (zakres)	63 (24–89)	63 (32–83)	64 (28–89)	63 (32–83)	66 (40–89)	63 (32–82)
	<65 lat (%)	57%	54%	54%	55%	bd	bd
	≥65 lat (%)	44%	46%	46%	45%	bd	bd
	≥75 lat (%)	17%	19%	15%	15%	bd	bd
Kobiety (%)		98%	100%	100%	100%	100%	100%
Rasa (%)[d]	azjatycka	8%	8%	5%	9%	4%	4%
	czarna lub afroamerykańska	3%	4%	4%	4%	4%	5%
	biała	88%	87%	89%	87%	76%	73%
	inna	>1%	>1%	1%	>1%	1%	0%
	hiszpańska / latynoska	8%[a]	8%[a]	9%[a]	9%[a]	8%	9%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	60%	57%	58%	55%	54%	61%
	1	40%	43%[e]	42%	45%	46%[f]	39%[f]
Obecne przerzuty do narządów miąższowych[g]		66%	69%	69%	71%	74%	70%
Stadium w momencie wstępnej diagnozy (%)	IV	26%	32%	37%	34%	bd	bd
	Pozostałe stadia[f]	74%	68%	63%	66%	bd	bd
Mutacja (%)	ESR1[h]	48%	47%	100%	100%	100%	100%
Wcześniejsze leczenie adiuwantowe (%)		66%	59%	54%	58%	56%	58%
Wcześniejsze leczenie neoadiuwantowe (%)		16%	16%	15%	12%	bd	bd
Liczba wcześniejszych linii HTH w stadium zaawansowanym lub przerzutowym (%)	1	54%	59%	64%	61%	63%	68%
	2	46%	41%	37%	39%	37%	32%

Populacja		Pacjenci z rakiem piersi[b]		Pacjenci z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1[b]		Pacjenci z rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1 i progresją raka piersi po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem iCDK 4/6 *– analiza post-hoc*	
		ELA	HTH	ELA	HTH	ELA	HTH
Liczba wcześniejszych linii CTH w stadium zaawansowanym lub przerzutowym (%)	0	80%	75%	77%	72%	79%	78%
	1	20%	25%	23%	28%	21%	22%
Wcześniejsza terapia inhibitorami CDK 4/6 (%)	Ogółem	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	≥12 mies.	33%[f]	34%[f]	68%[f]	72%[f]	100%	100%
	Abemacyklib	bd	bd	bd	bd	4%	4%
	Palbocyklib	bd	bd	bd	bd	90%	95%
	Rybocyklib	bd	bd	bd	bd	18%	14%
Wcześniejsza HTH (%)	Ogółem	97%	98%	97%	97%	100%	99%
	Fulwestrant	29%	31%	24%	25%	17%	27%
	IA	81%	81%	88%	85%	92%	88%
	Tamoksyfen	8%	6%	8%	8%	9%	9%
Wcześniejsza immunoterapia (%)		1%	0%	1%	0%	bd	bd
Inna wcześniejsza terapia (%)		1%	3%	0%	4%	bd	bd
Wcześniejsza terapia inhibitorem PI3K (%)		4%[a]	3%[a]	5%[a]	3%[a]	0%	0%
Wcześniejsza terapia inhibitorem mTOR (%)		1%[a]	>1%[a]	1%[a]	0%[a]	6%	1%

INTERWENCJA I METODYKA

INTERWENCJA[a, b, c]		
Schemat leczenia	ELA	HTH
Dawkowanie	• ELA: 400 mg QD doustnie (dopuszczalna redukcja dawki została określona w protokole; dawka ELA nie mogła być zredukowana poniżej 200 mg QD)[k]	HTH wybrana przez badacza: • Fulwestrant (FLV): 500 mg IM (w mięsień pośladkowy) w dwóch wstrzyknięciach po 5 mL w 1. dniu cyklu 1 (C1D1), C1D15, C2D1 oraz w 1. dzień każdego kolejnego 28-dniowego cyklu lub • IA: o anastrozol (ANS): 1 mg QD doustnie lub o letrozol (LTR): 2,5 mg QD doustnie lub o eksemestan (EXE): 25 mg QD doustnie.
Okres leczenia	Leczenie kontynuowane do momentu wystąpienia jednego z poniższych zdarzeń: progresja choroby, klinicznie istotne zdarzenie niepożądane (według oceny badacza), istotne nieprzestrzeganie zaleceń badania, niemożność kontynuowania leczenia przez ponad 14 kolejnych dni (chyba że zostało to zatwierdzone przez sponsora), przerwanie leczenia leżące w najlepszym interesie pacjenta lub odmówienie dalszego leczenia badanym lekiem przez pacjenta.	
	Średni czas trwania leczenia (ITT, analiza pierwotna; mediana okresu obserwacji: bd): • ELA: 144 dni	Średni czas trwania leczenia (ITT, analiza pierwotna; mediana okresu obserwacji: bd): • FLV: 123 dni, • IA: 97 dni
Okres obserwacji	• zaktualizowana (finalna) analiza dla OS i zaktualizowana analiza dla PFS: mediana okresu obserwacji: 20,4 mies. (*cut-off*: 2 września 2022 roku): o mediana okresu obserwacji dla OS: 26,0 mies.; o mediana okresu obserwacji dla PFS: 24,0 mies.; • analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: bd (*cut-off*: 8 lipca 2022); • finalna analiza dla PFS (pierwszorzędowego punktu końcowego): mediana okresu obserwacji: 15,1 mies. (*cut-off*: 6 września 2021 roku).	
Kointerwencje	Monitorowano wszystkie środki przyjmowane przez pacjentów w okresie od 35 dni przed podpisaniem przez pacjenta zgody na udział w badaniu aż do 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku w ramach badania. Pacjenci mogli otrzymywać leki wspomagające leczenie zdarzeń niepożądanych i łagodzenie objawów nowotworu (leki przeciwbólowe, leki na zgagę, leki przeciwwymiotne, leki przeciwbiegunkowe) zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi. U pacjentów przyjmujących ELA z warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny wymagane było monitorowanie czasu protrombinowego. U wszystkich pacjentów niedozwolone było stosowanie: • leków (w tym hormonalnych), o których wiadomo, że wpływają na stężenie hormonu luteinizującego (LH) w surowicy, FSH (z wyjątkiem spironolaktonu, który jest dozwolony, jeśli jest to wskazane z medycznego punktu widzenia) lub poziom estrogenu estradiolu w ciągu 14 dni (42 dni w przypadku fulwestrantu) od daty podania pierwszej dawki badanego leku lub w dowolnym momencie podczas badania (obejmuje to m. in. leki, preparaty ziołowe i / lub suplementy stosowane w leczeniu uderzeń gorąca podawane dowolną drogą, w tym miejscowo lub dopochwowo), • jakichkolwiek ogólnoustrojowych terapii przeciwnowotworowych lub chemioterapeutyków, • bisfosfonianów i inhibitorów RANKL (dozwolone wyłącznie, gdy pacjent przyjmował ustabilizowane dawki tych leków przez co najmniej 3 mies. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku), • przejście chirurgicznego wycięcia guza, embolizacji guza i radioterapii (miejscowa paliatywna radioterapia była dozwolona w przypadku braku innych możliwości leczenia bólu i wyłącznie za zgodą lekarza monitorującego). U pacjentów otrzymujących ELA niedozwolone było stosowanie w czasie trwania badania: • leków, preparatów ziołowych, suplementów, ziół i pokarmów znanych jako umiarkowane / silne inhibitory / induktory CYP3A (ELA ulega biotransformacji głównie przez CYP3A). U pacjentów otrzymujących HTH niedozwolone było stosowanie: • środków wskazanych w ulotkach dla pacjenta oraz w ChPL.	
***Cross-over* pacjentów**	*Cross-over* pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.	
Uwagi	Brak	

METODYKA[a, b, c]		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	*Superiority*	
Ipunkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez zaślepiony IRC u wszystkich pacjentów i pacjentów z mutacją w genie ESR1	
Randomizacja	TAK, randomizacja w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na status mutacji w genie ESR1, wykrywanej metodą ctDNA (obecność vs brak mutacji); wcześniejsze leczenie fulwestrantem (tak vs nie); obecność przerzutów trzewnych (tak vs nie; przerzuty trzewne obejmują płuca, wątrobę, mózg, opłucną i otrzewną)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	NIE (*open-label*)	
Metoda analizy wyników	• Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) • Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali minimum 1 dawkę leku w ramach badania)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
	Finalna analiza dla PFS:[a] • nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 2/239 (1%) • zaprzestanie terapii: ogółem 219/239 (96%), • zaprzestanie terapii z powodu: progresji choroby w ocenie badacza 202/239 (85%), AE 5/239 (2%)	Finalna analiza dla PFS:[a] • nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 9/238 (4%) • zaprzestanie terapii: ogółem 223/238 (94%), • zaprzestanie terapii z powodu: progresji choroby w ocenie badacza 202/238 (85%), AE 2/238 (1%), zgonu 4/238 (2%)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – PFS w ocenie IRC, • Przeżycie całkowite (OS), • Odpowiedź na leczenie w ocenie IRC i badacza: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SDi), progresja choroby (PD), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), korzyść kliniczna (CBR), czas do rozpoczęcia chemioterapii (TTC) • Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, w tym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony), • Jakość życia.	
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS i odpowiedź na leczenie oceniane wg kryteriów RECIST, wersja 1.1., • Bezpieczeństwo: kryteria NCI CTCAE w wersji 5.0, • Jakość życia: kwestionariusz EQ-5D-3L, EORTC QLQ-C30 oraz PRO-CTCAE.	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Stemline Therapeutics, Inc.	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Dania, Francja, Grecja, Hiszpania, Irlandia, Izrael, Kanada, Korea Południowa, Portugalia, Węgry, Wielka Brytania, Włochy, Stany Zjednoczone)	

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; ctDNA – wolnokrążące DNA nowotworowe (ang. *circulating tumor DNA*); CTH – chemioterapia; HTH – hormonoterapia; IA – inhibitory aromatazy; iCDK 4/6 – inhibitor kinaz zależnych od cyklin 4/6; IM – domięśniowo (ang. *intramuscular*); IRC – niezależny komitet oceniający (ang. *Independent Review Committee*); QD – raz dziennie (ang. *once daily*); QTcF – skorygowany odstęp QT obliczony metodą Fridericia.

a) Dane pochodzą z publikacji Bidard 2022 [44]. Dane raportowano dla 238 pacjentów w ramieniu HTH.
b) Dane pochodzą z raportu EMA [11].
c) Dane pochodzą z publikacji Bardia 2024a [6].
d) Pacjenci mogli wybrać więcej niż jedną rasę.
e) 1 pacjent z ramienia HTH (>1%) miał stan sprawności >1 wg ECOG.
f) Obliczenia własne.
g) Zmiany w obrębie narządów wewnętrznych obejmujące płuca, wątrobę, mózg, opłucną i otrzewną.
h) U 90% pacjentów wykryto jedną lub więcej mutacji w genie ESR1 w D538G, Y537S i/lub Y537N.
i) Obejmuje E545K, H1047R, E542K i inne mutacje.
j) Lokalnie oceniany wynik IHC HER2 1+ i 2+ bez amplifikacji ISH. Dane nie były dostępne dla wszystkich pacjentów.
k) 400 mg chlorowodorku elacestrantu odpowiada 345 mg elacestrantu [6].

Aneks D. Ocena wiarygodności badania EMERALD

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja	EMERALD

Projekt badania

- ■ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja	ELA	Komparator:	HTH

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I° punkt końcowy: PFS w ocenie IRC
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Populacja chorych z obecną mutacją w genie ESR1 (POPULACJA 1): HR [95%CI] = 0,54 [0,39; 0,76] (analiza zaktualizowana dla PFS); HR [95%CI] = 0,55 [0,39; 0,77] (analiza finalna dla PFS) Populacja chorych, u których doszło do progresji choroby po ≥12 mies. HTH z zastosowaniem iCDK 4/6 (POPULACJA 2): HR [95%CI] = 0,41 [0,26; 0,63]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?

- ■ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ■ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ■ Protokół badania
- ■ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ■ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ “Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
- ■ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ■ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na status mutacji w genie ESR1, wykrywanej metodą ctDNA (obecność vs brak mutacji); wcześniejsze leczenie fulwestrantem (tak vs nie); obecność przerzutów trzewnych (tak vs nie; przerzuty trzewne obejmują płuca, wątrobę, mózg, opłucną i otrzewną)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (skuteczność) i analiza mITT (bezpieczeństwo)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analizy ITT i mITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% pacjentów w grupie ELA i 4% pacjentów w ramieniu HTH, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania.	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez zaślepiony IRC	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez zaślepiony IRC	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z…	-	ND
5.2. …wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

Aneks E. Pozostałe wyniki badania EMERALD

E.1. Ekspozycja na leczenie

Mediany czasu trwania leczenia ELA oraz HTH wyniosły 84 dni (Tabela 57). W analizie pośredniej wykazano, że czas trwania leczenia ELA wyniósł ≥6 mies. u 21% pacjentów (51/239) oraz ≥12 mies. u 10% chorych (25/239) [11].

Tabela 57.
Ekspozycja na leczenie w badaniu EMERALD dla porównania ELA vs HTH u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi

Punkt końcowy	ELA		HTH					
			Ogółem		FLV		IA	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Czas trwania leczenia	239	84 dni (bd–978)[a]	238	bd	165	bd	73	bd
	239	84 dni (13–756)[b]	238	bd	165	84,0 dni (2–464)	73	64,5 dni (1–554)

Dane pochodzą z raportu EMA [11].
a) Mediana okresu obserwacji: bd, cut-off: 8 lipca 2022 (analiza pośrednia).
b) Mediana okresu obserwacji: bd; data odcięcia danych (*cut-off*): 6 września 2021 roku (finalna analiza dla PFS: 15,1 mies.).

E.2. Dalsze postępowanie terapeutyczne

W badaniu EMERALD zaprezentowano dane dla pierwszej nowej terapii przeciwnowotworowej, rozpoczętej po zaprzestaniu terapii (pacjenci, którzy rozpoczęli CTH), a leczenie stosowane w kolejnych liniach leczenia nie było raportowane [11, 44].

Czas od randomizacji do otrzymania nowej terapii przeciwnowotworowej u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, hormonowrażliwym, HER2-ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej jedną linię HTH, w tym terapię z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 wyniósł 92,0 dni w ramieniu ELA i 77,5 dnia w ramieniu HTH [11].

Aneks F. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań RWD

Tabela 58.
Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej

Charakterystyka		Lloyd 2025	Rugo 2025
Cel badania		Ocena wpływu kliniczno-genetycznych czynników na wyniki skuteczności ELA uzyskiwane u pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym, HER2-ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1	Ocena skuteczności ELA u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi w rutynowej praktyce lekarskiej w Stanach Zjednoczonych
Kryteria włączenia		• Rozpoznanie przerzutowego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i brakiem nadekspresji receptora HER2, • potwierdzona obecność aktywującej mutacji w genie ESR1 (wykrytej w krążącym nowotworowym DNA (ctDNA) za pomocą testu Guardant360)), • potwierdzona obecność mutacji ESR1 w okresie do 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ELA, • rozpoczęcie leczenia ELA po jego zatwierdzeniu przez FDA	• Rozpoznanie przerzutowego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i brakiem nadekspresji receptora HER2, • potwierdzona obecność aktywującej mutacji w genie ESR1 (identyfikowana w tkance lub osoczu za pomocą testów Foundation Medicine), • leczenie ELA pomiędzy styczniem 2023 roku, a lutym 2025 roku), • posiadanie udokumentowanej historii medycznej w bazie Komodo Research Dataset (KRD) przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia (okres bazowy) w celu zebrania danych demograficznych i klinicznych
Kryteria wykluczenia		• Brak badania genomowego za pomocą testu Guardant360 w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie ELA, • brak 28-dniowego okresu obserwacji po oświadczeniu zdrowotnym pacjenta	bd
Liczebność grupy		756, w tym 742 podlegających ocenie	306
Wiek w latach	**mediana (zakres)**	bd	64,4 (bd)
	średnia (SD)	63 (11,8)	bd
	18–49 (%)	13%	bd
	50–64	43%	bd
	≥65 lat (%)	44%	bd
Kobiety		99%	98%
Rasa (%)	**Azjatycka**	bd	4%
	Czarna lub afroamerykańska	bd	11%
	Biała	bd	64%
	Hiszpańska / latynoska	bd	8%
	inna	bd	4%
	nieznana	bd	3%
	Brak raportowania	bd	6%
Lokalizacja przerzutów (%)	**Narządy trzewne**	bd	87%
	Kości	73%	11%[a]/12%[b]

Charakterystyka		Lloyd 2025	Rugo 2025
	Mózg	9%	19%
	Wątroba	31%	45%
	Płuco	15%	27%
Stadium w momencie diagnozy (%)	IV	100%	100%
	Inne	0%	0%
Mutacje (%)	ESR1	100%	100%
	PIK3CA	bd	44%
	PTEN	bd	7%
	AKT	bd	6%
Czas od zdiagnozowania choroby przerzutowej do rozpoczęcia leczenia ELA; w miesiącach; średnia (SD)		35,4 (26,9)	bd
Liczba wcześniejszych linii leczenia choroby przerzutowej (%)	0	9%	bd
	1	18%	1–2: 42%
	2	20%	
	3	15%	≥3: 56%
	≥4	38%	
Wcześniejsza terapia (%)	HTH ogółem	bd	100%
	IA	79%	bd
	FLV	52%	72%
	Inhibitor CDK 4/6 ogółem	76%	bd
	CDK 4/6 + HTH	bd	90%
	Inhibitor CDK 4/6 +/- HTH przez co najmniej 1 rok	bd	94%
	Rybocyklib	58%	bd
	Palbocyklib	12%	bd
	Abemacyklib	22%	bd
	CTH	38%	50%
	Alpelisib	10%	bd
	Trastuzumab derukstekanu	8%	bd
	Sacytuzumab gowitekanu	4%	bd
Liczba wcześniejszych terapii CDK 4/6 (%)	1	44%	bd
	≥2	32%	bd
Okres leczenia (zakres)		bd	bd
Okres obserwacji		Co najmniej 28 dni	Mediana (zakres): 8,4 mies. (bd)
Dawkowanie		bd	bd
Kointerwencje		bd	bd
Typ badania		Retrospektywne	Retrospektywne

Charakterystyka	Lloyd 2025	Rugo 2025
Lokalizacja badania	Stany Zjednoczone	Stany Zjednoczone
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Czas do kolejnego leczenia (TTNT; ang. *Time-to-next-treatment*) definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia ELA do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześnie, • czas do zaprzestania leczenia (TTD; ang. *Time-to-treatment-discontinuation*), definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do ostatniego udokumentowanego zaprzestania leczenia lub zgonu, • przeżycie całkowite (OS; ang. *overall survival*) definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia ELA do zgonu pacjenta z dowolnej przyczyny	• Czas do kolejnego leczenia (TTNT; ang. *Time-to-next-treatment*) definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia ELA do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześnie, • czas do zaprzestania leczenia (TTD; ang. *Time-to-treatment-discontinuation*), definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do ostatniego udokumentowanego zaprzestania leczenia lub zgonu
Sponsor badania	bd	bd
Ocena NICE	6/8	6/8

a) Przerzuty wyłącznie do kości.
b) Przerzuty do kości i węzłów chłonnych.
c) Przerzuty do mózgu i kręgosłupa.

Tabela 59.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej przeprowadzona z zastosowaniem skali NICE

Pytanie	Lloyd 2025	Rugo 2025
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
Czy badanie było prospektywne?	0	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1
SUMA	**6/8**	**6/8**

Aneks G. Formularze użyte w analizie klinicznej

FORMULARZ OCENY WIARYGODNOŚCI RCT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

Projekt badania

☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja | Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

I° punkt końcowy:

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?

☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

☐ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☐ Protokół badania
☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐ Wniosek do komisji etyki badań
☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Osobista komunikacja z badaczem
☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z…		
5.2. …wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 … wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:		

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

FORMULARZ OCENY WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH WG AMSTAR II

Tabela 60.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? **„Tak" jeśli:** ▫ Populacja ▫ Interwencja ▫ Komparator ▫ Punkty końcowe **Opcjonalnie (rekomendowane)** ▫ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (*follow-up*)	▫ Tak ▫ Nie
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu? **„Częściowo tak" jeśli:** W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanym protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: ▫ pytanie / pytania badawcze ▫ strategię wyszukiwania ▫ kryteria włączenia/wykluczenia ▫ ocenę ryzyka błędu systematycznego **„Tak" jeśli:** Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak", a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: ▫ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz ▫ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności ▫ uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu	▫ Tak ▫ Częściowo tak ▫ Nie
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? **„Tak" jeśli (≥1 z poniższych):** ▫ *Uzasadnienie* włączenia jedynie badań RCT ▫ LUB *Uzasadnienie* włączenia jedynie badań NRSI ▫ LUB *Uzasadnienie* włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	▫ Tak ▫ Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? **„Częściowo tak" jeśli (wszystkie z poniższych):** ▫ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) ▫ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania	▫ Tak ▫ Częściowo tak ▫ Nie

Pytanie	Odpowiedź
▫ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) **„Tak", jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):** ▫ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań ▫ Przeszukano rejestry badań klinicznych ▫ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny ▫ Przeszukano „szarą literaturę" (jeśli zasadne) ▫ Przeprowadzono przeszukanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? **„Tak" jeśli (JEDNO z poniższych):** ▫ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ▫ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	▫ Tak ▫ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? **„Tak" jeśli (≥1 z poniższych):** ▫ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań ▫ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	▫ Tak ▫ Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? **„Częściowo tak" jeśli:** ▫ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu **„Tak" jeśli dodatkowo:** ▫ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	▫ Tak ▫ Częściowo tak ▫ Nie
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? **„Częściowo tak" jeśli (WSZYSTKIE poniższe):** ▫ opisano populację ▫ opisano interwencję ▫ opisano komparatory ▫ opisano punkty końcowe ▫ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie **„Tak", jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):** ▫ szczegółowo opisano populację ▫ szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ▫ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ▫ opisano warunki/lokalizację danego badania ▫ określono ramy czasowe okresu obserwacji (*follow-up*)	▫ Tak ▫ Częściowo tak ▫ Nie
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? **RCT** **Dla „częściowo tak", RoB powinno być ocenione na podstawie:** ▫ braku ukrycia kodu alokacji oraz ▫ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) **Dla „tak", RoB powinno być również ocenione na podstawie:** ▫ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa ▫ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	▫ Tak ▫ Częściowo tak ▫ Nie ▫ Zawiera jedynie NRSI
NRSI **Dla „częściowo tak", RoB powinno być ocenione na podstawie:** ▫ czynników zakłócających oraz ▫ selektywnego doboru badań **Dla „tak", RoB powinno być również ocenione na podstawie** ▫ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki oraz	▫ Tak ▫ Częściowo tak ▫ Nie ▫ Zawiera jedynie RCT

Pytanie	Odpowiedź
▫ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? **„Tak" jeśli:** ▫ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. *Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak".*	▫ Tak ▫ Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników? **RCT** **„Tak" jeśli:** ▫ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ▫ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ▫ ORAZ zbadano przyczyny jakiejkolwiek heterogeniczności	▫ Tak ▫ Nie ▫ Nie przeprowadzono meta-analizy
NRSI **„Tak" jeśli:** ▫ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ▫ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) ▫ ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych ▫ ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	▫ Tak ▫ Nie ▫ Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? **„Tak" jeśli:** ▫ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ▫ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	▫ Tak ▫ Nie ▫ Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? **„Tak" jeśli:** ▫ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ▫ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	▫ Tak ▫ Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? **„Tak" jeśli:** ▫ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników ▫ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	▫ Tak ▫ Nie
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? **„Tak" jeśli**: ▫ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	▫ Tak ▫ Nie ▫ Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? **„Tak" jeśli:** ▫ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów ▫ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	▫ Tak ▫ Nie

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

FORMULARZ OCENY BADAN JEDNORAMIENNYCH ZAPROPONOWANY PRZEZ NICE

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