

Verzenios® (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niestero- idowym inhibitorem aromatazy

Analiza kliniczna

Warszawa, 2019

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.
ul. Zwirki i Wigury 18A,
02-092 Warszawa

Konflikt interesów

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	8
1 Cel opracowania	13
2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla interwencji.....	15
2.1 Metodyka.....	15
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	15
2.1.2 Selekcja informacji.....	15
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	16
2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	17
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych.....	18
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych	18
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.....	18
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	18
2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.....	20
2.2.3 Ocena wiarygodności badań.....	24
2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych	24
2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych.....	29
3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji	30
3.1 Metodyka.....	30
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	30
3.1.2 Selekcja informacji.....	31
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	31
3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	33
3.1.5 Ocena jakości informacji	33
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych	34
3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji	34
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	34
3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych.....	35
3.2.3 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji.....	40
3.2.4 Ocena jakości danych	42
3.2.5 Ocena wiarygodności badań.....	42
4 Przegląd systematyczny dla komparatorów	43
4.1 Metodyka.....	43
4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	43
4.1.2 Selekcja informacji.....	43

4.1.3	Kryteria włączenia do opracowania	43
4.1.4	Kryteria wyłączenia z opracowania	45
4.1.5	Ocena jakości informacji	45
4.1.6	Strategia ekstrakcji danych	46
4.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów	46
4.2.1	Wyniki wyszukiwania i selekcji	46
4.2.2	Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów	47
4.2.3	Ocena jakości danych	51
4.2.4	Ocena wiarygodności badań	51
5	Analiza heterogeniczności badań pierwotnych dla interwencji i komparatorów	53
5.1	Heterogeniczność kliniczna	54
5.2	Heterogeniczność metodyczna	55
5.3	Podsumowanie	55
6	Strategia analizy danych	57
7	Analiza skuteczności	59
7.1	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	59
7.2	Przeżycie całkowite (OS)	61
7.3	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)	63
7.4	Odpowiedź klinicznie istotna (CBR)	65
7.5	Odpowiedź całkowita (CR)	67
7.6	Odpowiedź częściowa (PR)	69
7.7	Stabilna postać choroby (SD)	72
7.8	Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy (SD \geq 6 miesięcy)	75
7.9	Odsetek kontroli choroby (DCR)	77
7.10	Postępująca postać choroby	79
7.11	Czas trwania odpowiedzi	81
7.12	Jakość życia	82
7.12.1	Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30	82
7.12.2	Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-BR23	86
8	Analiza bezpieczeństwa	88
8.1	Dowolne zdarzenie niepożądane	88
8.2	Biegunka	90
8.3	Ból pleców	93
8.4	Ból stawów	95
8.5	Łysienie	97
8.6	Nudności	99
8.7	Wymioty	101
8.8	Zaparcia	103
8.9	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	105
8.10	Zmęczenie	108

8.11	Zgon z dowolnej przyczyny	110
9	Analiza wrażliwości – skuteczność eksperymentalna.....	113
9.1.1	Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	113
9.1.2	Przeżycie całkowite (OS)	115
9.1.3	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)	118
9.1.4	Odpowiedź klinicznie istotna (CBR)	120
9.1.5	Odpowiedź całkowita (CR).....	122
9.1.6	Odpowiedź częściowa (PR)	124
9.1.7	Stabilna postać choroby (SD).....	126
9.1.8	Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy (SD _{≥6} miesięcy).....	128
9.1.9	Odsetek kontroli choroby (DCR)	130
9.1.10	Postępująca postać choroby	132
9.2	Analiza wrażliwości – analiza bezpieczeństwa	134
9.2.1	Dowolne zdarzenie niepożądane	134
9.2.2	Dowolne zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub 4.	136
9.2.3	Ból głowy.....	138
9.2.4	Nudności	140
9.2.5	Wymioty.....	142
9.2.6	Zaparcia.....	144
9.2.7	Zwiększony poziom ALT.....	146
9.2.8	Zwiększony poziom AST.....	148
9.2.9	Zwiększony poziom kreatyniny we krwi	150
9.2.10	Poważne zdarzenie niepożądane	152
9.2.11	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych.....	154
10	Pozostałe zdarzenia niepożądane	157
11	Ograniczenia.....	160
12	Dyskusja	162
12.1	Dostępne dane i zastosowane metody	162
12.2	Wyniki	163
12.2.1	Analiza skuteczności eksperymentalnej.....	163
12.2.2	Analiza bezpieczeństwa	167
13	Wnioski.....	173
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....		175
13.1	Przegląd systematyczny dla interwencji	175
13.2	Przegląd systematyczny dla komparatorów.....	176
14	Aneks 2. Prace włączone do opracowania	185
14.1	Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	185
14.2	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji	185

14.3	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów	186
15	Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....	190
15.1	Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	190
15.2	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji	191
15.3	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów	194
16	Aneks 4. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0)	197
17	Aneks 5 Klasyfikacja doniesień naukowych	199
18	Aneks 6. Komunikaty bezpieczeństwa.....	200
19	Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2	201
20	Aneks 8. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania	207
21	Aneks 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane ...	209
22	Aneks 10. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji.....	211
22.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów	211
22.2	Charakterystyka początkowa pacjentów	211
22.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji	213
22.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	213
22.5	Opis punktów końcowych	213
22.6	Randomizacja i zaślepienie	214
22.7	Hipoteza zerowa i typ analizy.....	214
22.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	215
23	Aneks 11. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów	216
23.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów	216
23.2	Charakterystyka początkowa pacjentów	218
23.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji	227
23.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	228
23.5	Opis punktów końcowych	229
23.6	Randomizacja i zaślepienie	232
23.7	Hipoteza zerowa i typ analizy.....	233
23.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	237
	Spis rysunków.....	239
	Spis tabel	241
	Bibliografia	246

Wykaz skrótów i akronimów

ABE	abemacyklib
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ANA	anastrozol
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b. d.	brak danych
CBR	odpowiedź klinicznie istotna (ang. <i>clinical benefit rate</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
DCR	odsetek kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
EORTC	Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research of Life Questionnaire Core 30 Items</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EXE	eksemestan
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FUL	fulwestrant
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>) lub receptor hormonalny (ang. <i>hormone receptor</i>) – zależnie od kontekstu zdania
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IA	inhibitory aromatazy
LET	letrozol
n	liczba zdarzeń
N	liczba badanych
NNH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NSAI	niesteroidowy inhibitor aromatazy (ang. <i>nonsteroidal aromatase inhibitors</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	postępująca postać choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study type</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled</i>)

RD	<i>trial</i>
SD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
URPL	stabilna postać choroby (ang. <i>stable disease</i>)
	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Verzenio[®] (substancja czynna abemacyklib) stosowanego w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*, NSAI) – anastrozolem lub letrozolem, w leczeniu raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego¹, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi.

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>, <http://clinicaltrialsregister.eu>). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration. Przeprowadzono analizę heterogeniczności włączonych badań. Zgodnie z wynikami Analizy Problemu Decyzyjnego analizę przeprowadzono dla porównania abemacyklibu w skojarzeniu z NSAI vs NSAI (anastrozolem lub letrozolem) i tamoksyfenem w dawce 20 mg² oraz z eksemestanem i fulwestrantem jako komparatorami dodatkowymi.

Wyniki – dostępne dane

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono pięć przeglądów systematycznych. Nie odnaleziono żadnego raportu HTA dotyczącego abemacyklibu (Verzenio[®]) i spełniającego kryteria włączenia. We wszystkich włączonych opracowaniach wtórnych przedstawiono wyłącznie wyniki dla porównania abemacyklibu w skojarzeniu z NSAI vs NSAI (badanie MONARCH-3), zgodnie z doбором komparatora w niniejszej analizie. Wyniki włączonych opracowań wskazują, że terapia skojarzona abemacyklibu z NSAI cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu do terapii NSAI, tj. wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz zwiększa szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na zastosowane leczenie.

W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych dla abemacyklibu w skojarzeniu z NSAI zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (MONARCH-3) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa przeprowadzone w porównaniu do NSAI. Z tego względu powstała konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa) z innymi komparatorami. W celu odnalezienia odpowiednich badań przeprowadzono dodatkowy przegląd dla komparatorów. W przeglądzie zidentyfikowano sześć randomizowanych badań klinicznych, które umożliwiły przeprowadzenie porównań pośrednich. Dwa badania dotyczyły porównania fulwe-

¹W przypadku kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym wymagane jest skojarzenie hormonoterapii z farmakologiczną ablacją jajników z zastosowaniem agonisty hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (aLHRH).

² Dawka zalecana zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

strantu z anastrozolem, jedno porównywało eksemestan z anastrozolem, dwa porównywały tamoksyfen w dawce 20 mg z anastrozolem, a jedno tamoksyfen w dawce 20 mg z letrozolem.

Ryzyko popełnienia błędu systematycznego badania dla interwencji (MONARCH-3) oceniono na niskie. Większość włączonych badań RCT dla komparatorów oceniono na nieznanie ryzyko (Iwata 2013, North American, P025 oraz TARGET) jedno badanie FIRST – na wysokie (brak zaślepienia), zaś tylko jedno badanie (FALCON) na niskie ryzyko błędu systematycznego.

Wyniki – analiza skuteczności

Analiza skuteczności eksperymentalnej polegała na porównaniu bezpośrednim skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z NSAİ (badanie MONARCH-3) oraz na porównaniach pośrednich wnioskowanego skojarzenia z tamoksyfenem oraz komparatorami dodatkowymi – eksemestaniem i fulwestranem.

Wykazano, że terapia skojarzona abemacyklibu i NSAİ jest istotnie statystycznie skuteczniejsza od NSAİ w zakresie poniższych punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji (wynik dla porównania ABE + NSAİ vs NSAİ z badania MONARCH-3 oceniony przez badaczy):
 - HR=0,540, 95% CI=(0,418; 0,698),
- przeżycie wolne od progresji (wynik dla porównania ABE + NSAİ vs NSAİ z badania MONARCH-3 z niezależnej weryfikacji centralnej):
 - HR=0,465, 95% CI=(0,339; 0,636),
- odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie:
 - OR=1,68, 95% CI=(1,15; 2,47),
 - RD=12,73 p.p., 95% CI=(3,59; 21,87),
- odpowiedź całkowita:
 - RD=2,14 p.p., 95% CI=(0,01; 4,27),
- odpowiedź częściowa na leczenie:
 - OR=1,55, 95% CI=(1,05; 2,27),
 - RD=10,59 p.p., 95% CI=(1,47; 19,70).

W porównaniach pośrednich wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do tamoksyfenu, w zakresie poniższych punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji (wynik dla porównania ABE + NSAİ vs NSAİ z badania MONARCH-3 oceniony przez badaczy):
 - HR=0,39, 95% CI=(0,29; 0,52),
- przeżycie wolne od progresji (wynik dla porównania ABE + NSAİ vs NSAİ z badania MONARCH-3 z niezależnej weryfikacji centralnej):
 - HR=0,33 (0,24; 0,47), p=0,000,
- odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie:
 - OR=2,24, 95% CI=(1,31; 3,84),
 - RD=18,20 p.p., 95% CI=(6,81; 29,59),
- odpowiedź klinicznie istotna:
 - OR=2,00, 95% CI=(1,17; 3,43),
 - RD=15,00 p.p., 95% CI=(3,49; 26,51),
- odpowiedź całkowita:

- RD=4,49 p.p., 95% CI=(0,13; 8,85),
- odpowiedź częściowa:
 - OR=1,85, 95% CI=(1,19; 2,87),
 - RD=13,57 p.p., 95% CI=(3,74; 23,40),
- postępująca postać choroby:
 - OR=0,34, 95% CI=(0,14; 0,82),
 - RD=-12,26, 95% CI=(-21,47; -3,05).

W porównaniach pośrednich wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do eksemestanu, w zakresie poniższych punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji (wynik dla porównania ABE + NSAİ vs NSAİ z badania MONARCH-3 oceniony przez badaczy):
 - HR=0,54, 95% CI=(0,37; 0,78),
- przeżycie wolne od progresji (wynik dla porównania ABE + NSAİ vs NSAİ z badania MONARCH-3 z niezależnej weryfikacji centralnej):
 - HR=0,46, 95% CI=(0,31; 0,70),
- odsetek kontroli choroby:
 - OR=3,03, 95% CI=(1,09; 8,42),
 - RD=10,19, 95% CI=(0,60; 19,78),
- postępująca postać choroby:
 - OR=0,23, 95% CI=(0,07; 0,78),
 - RD=-9,48 p.p., 95% CI=(-17,75; -1,21).

W porównaniach pośrednich wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do fulwestrantu, w zakresie poniższego punktu końcowego:

- przeżycie wolne od progresji (wynik dla porównania ABE + NSAİ vs NSAİ z badania MONARCH-3 z niezależnej weryfikacji centralnej):
 - HR=0,65, 95% CI=(0,44; 0,94)³,
 - HR=0,62, 95% CI=(0,41; 0,92)⁴,

Wyniki – analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z NSAİ (badanie MONARCH-3) oraz na porównaniach pośrednich wnioskowanego skojarzenia z tamoksyfenem oraz komparatorami dodatkowymi – eksemestanem i fulwestrantem.

W porównaniu bezpośrednim dla dowolnego zdarzenia niepożądanego, dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4, nudności, biegunki, anemii, wymiotów, tęśnienia, zwiększonego poziomu kreatyniny we krwi, zwiększonego poziomu enzymów wątrobowych, zdarzeń zakrzepowozatorowych, poważnych zdarzeń niepożądanych, neutropenii, infekcji i infestacji, bólu brzucha, leukopenii oraz zmniejszonego apetytu wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń

³ Porównanie uwzględniające badanie FIRST.

⁴ Porównanie bez udziału badania FIRST.

u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI niż u pacjentek stosujących NSAI, w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej.

Na podstawie przeprowadzonych porównań bezpośrednich i pośrednich można wnioskować, że skojarzenie abemacyklibu z NSAI generuje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do NSAI, eksemestanu, fulwestrantu oraz tamoksyfenu. Warto jednak zauważyć, że nie są to zdarzenia niepożądane wysokiej toksyczności. Jak wykazano w badaniu MONARCH 3 w przypadku biegunki wystarczające było podanie leku przeciwbiegunkowego oraz redukcja dawki abemacyklibu w przypadku dolegliwości nawracających. Podobnie w przypadku podniesionego poziomu enzymów wątrobowych wystarczającym sposobem na złagodzenie tych zdarzeń niepożądanych była redukcja dawki abemacyklibu.

W skalach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wystąpiły istotne statystyczne różnice w związku z pogorszeniem ogólnej oceny stanu zdrowia, pełnienia ról życiowych oraz funkcjonowania społecznego, nie mniej jednak wyniki te nie były istotne klinicznie.

W skalach objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wystąpiły istotne statystyczne różnice w związku ze zwiększeniem natężenia objawów w zakresie występowania zmęczenia, nudności i wymiotów, utraty apetytu oraz biegunki w grupie przyjmującej terapię skojarzoną, jednakże jedynie biegunka była zdarzeniem istotnym klinicznie. Wykazano jednak, że występowanie biegunki nie miało to wpływu na istotne klinicznie zmiany w ogólnej ocenie stanu zdrowia ani w domenach skali funkcjonalnej.

Podsumowanie i wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że;

- abemacyklib w skojarzeniu z NSAI jest bardziej skuteczny od NSAI w zakresie przeżycia wolnego od progresji, odsetka obiektywnych odpowiedzi, odpowiedzi całkowitej (dla miary RD) oraz odpowiedzi częściowej na leczenie,
- abemacyklib w skojarzeniu z NSAI jest bardziej skuteczny od tamoksyfenu w zakresie przeżycia wolnego od progresji, odsetka obiektywnych odpowiedzi, odpowiedzi klinicznie istotnej, odpowiedzi całkowitej (dla miary RD), odpowiedzi częściowej oraz postępującej postaci choroby,
- abemacyklib w skojarzeniu z NSAI jest bardziej skuteczny od eksemestanu w zakresie przeżycia wolnego od progresji, odsetka kontroli choroby oraz postępującej postaci choroby,
- abemacyklib w skojarzeniu z NSAI jest bardziej skuteczny od fulwestrantu w zakresie przeżycia wolnego od progresji.

Abemacyklib w skojarzeniu z NSAI powoduje wyższą częstość zdarzeń niepożądanych w porównaniu do komparatorów, jednakże jego profil bezpieczeństwa pozostaje akceptowalny dla pacjentów, zaś sam lek przynosi dodatkowe korzyści kliniczne wspomniane powyżej.

Ze względu na brak danych odnośnie do przeżycia całkowitego (dane dotyczące przeżycia całkowitego dla abemacyklibu są wciąż zbierane) niemożliwe było wykonanie porównań dla tego punktu końcowego, jednakże przeprowadzono porównanie skojarzenia abemacyklibu z NSAI z każdym z komparatorów w zakresie przeżycia wolnego od progresji, który jest drugim najczęściej wykorzystywanym punktem końcowym w ocenie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych.

Produkt leczniczy Verzenio® adresowany jest do pacjentek cierpiących na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi bez nadekspresji receptora HER2, wykazujących ekspresję HR bez wcześniejszej hormonoterapii

w związku z powyższym opisane korzyści zdrowotne należy ocenić jako wysoce istotne klinicznie. Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Trudności w leczeniu hormonozależnego raka piersi wynikają z rozwijającej się hormonooporności, która powoduje konieczność zastosowania chemioterapii będącej znacznie bardziej obciążającą dla pacjentek niż hormonoterapia. Warto też wspomnieć, że hormonoterapia jest przyjmowana samodzielnie przez pacjentki w postaci doustnych tabletek, w przeciwieństwie do chemioterapii dożylniej, która wiąże się z częstymi wizytami w szpitalu wynikającymi ze sposobu podawania leku. Dołączenie abemacylibu do terapii NSAİ pozwala na przedłużenie terapii hormonalnej, oddalając konieczność włączenia chemioterapii, z jednoczesnym uzyskaniem efektów klinicznych w leczeniu choroby. Udostępnienie pacjentkom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się więc klinicznie wskazane.

Wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentek z rakiem piersi bez nadekspresji receptora HER2, które obecnie nie posiadają możliwości leczenia w żadnym z istniejących programów lekowych raka piersi (leki dostępne w zakresie istniejących programów lekowych dedykowane są pacjentkom wykazującym ekspresję HER2). W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii skojarzonej przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezadresowanej potrzeby medycznej.

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Verzenio[®] (substancja czynna abemacyklib) stosowanego w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*, NSAI) – anastrozolem lub letrozolem, w leczeniu raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego⁵, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi. [REDACTED]

Schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Verzenio[®] 2019] i przyjęto w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono poniżej (por. Tab. 1).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	pacjentki z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub lokalnie nawrotowym rakiem piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi. [REDACTED]
Interwencja (I)	abemacyklib w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy NSAI (anastrozol, letrozol)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• Komparatory główne:<ul style="list-style-type: none">○ NSAI (anastrozol, letrozol),○ tamoksyfen w dawce 20 mg⁶.• Komparatory dodatkowe:<ul style="list-style-type: none">○ eksemestan,○ fulwestrant.
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność:

⁵W przypadku kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym wymagane jest skojarzenie hormonoterapii z farmakologiczną ablacją jajników z zastosowaniem agonisty hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (aLHRH).

⁶Dawka zalecana w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

	<p> przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, odpowiedź klinicznie istotna, odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilna postać choroby, odsetek kontroli choroby, postępująca postać choroby, czas trwania odpowiedzi, jakość życia pacjentów, bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, zgon z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego, jakość życia. </p>
Typy badań (S)	<p> analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, analiza bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe </p>

NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badania.

2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla interwencji

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

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

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

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych (oraz dla analizy skuteczności eksperymentalnej, praktycznej i bezpieczeństwa) dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdz. 13.1. Osobne dla każdej bazy strategie zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt.

W celu odnalezienia niezależnych raportów HTA przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

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

2.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykorzystano przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia zgodne ze zdefiniowanym

schematem PICOS (por. rozdz. 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [redacted]. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwanie ograniczono do prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnie przeszukiwanie baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 14 grudnia 2018 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu por. Rys. 1. w Wytocznych oceny technologii medycznych [AOTMiT 2016].

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

2.1.3.1 Analiza skuteczności

Do analizy skuteczności dla interwencji włączano następujące opracowania wtórne:

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

spełniające następujące kryteria:

- populacja – HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami,
- interwencja – abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ (anastrozolem lub letrozolem);
- komparator (jeden z wymienionych) – anastrozol, letrozol, tamoksyfen (20 mg), eksemestan, fulwestrant,
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS),
 - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
 - odpowiedź klinicznie istotna (ang. *clinical benefit rate*, CBR),
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR),
 - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR),
 - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR),

- stabilna postać choroby (ang. *stable disease*, SD),
- postępująca postać choroby (ang. *progressive disease*, PD),
- odsetek kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR),
- czas trwania odpowiedzi,
- jakość życia pacjentów;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.3.2 Analiza bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa dla interwencji włączono następujące opracowania wtórne:

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

spełniające następujące kryteria:

- populacja – HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami,
- interwencja – abemacyklib (monoterapia lub w skojarzeniu z NSAID);
- komparator – brak lub dowolny;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

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

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- listy do redakcji,

- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2.

Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków [REDAKTOR] według formularza zamieszczonego w aneksie (por. rozdz. 19.). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 20.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

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

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

2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

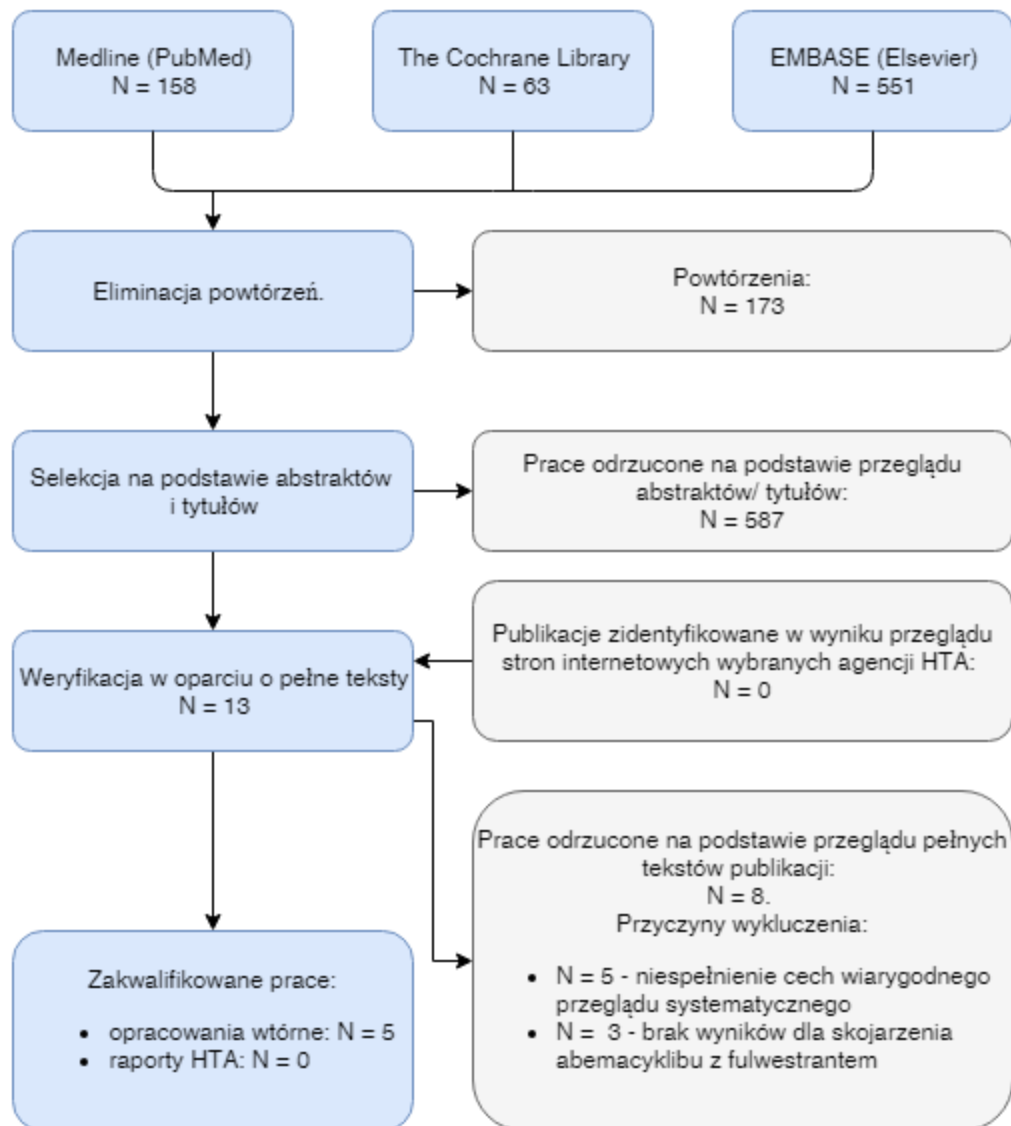
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla abemacyklibu w skojarzeniu z NSA1 oceniono wstępnie 772 abstrakty. Po wykluczeniu 173 powtórzeń oraz selekcji na podstawie tytułu i treści abstraktu, zidentyfikowano 13 prac, których pełne

teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, osiem zostało wykluczonych z analizy. W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono dodatkowo raportów HTA dotyczących abemacyklibu (Verzenio®).

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie pięć przeglądów systematycznych. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Wszystkie włączone do przeglądu opracowania dotyczyły skuteczności. Ponadto w dwóch opracowaniach (Deng 2018 i Messina 2018) analizowano również punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.1 i 15.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 1.). Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).



2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie pięć przeglądów systematycznych. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016] (por. Tab. 114.). Tylko w badaniu Edessa 2017 przeprowadzono jedynie analizę jakościową (rodzaj badania IB wg wytycznych AOTMiT), w pozostałych opracowaniach przeprowadzono metaanalizę (rodzaj badania IA wg wytycznych AOTMiT). Najbardziej aktualnym przeglądem systematycznym jest Messina 2018 z datą odcięcia: 20 czerwca 2018 r. Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Deng 2018	24 marca 2018 r., Cochrane Library, PubMed, Embase oraz Web of Science	IA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6 u chorych z HR+/HER2-zaawansowanym rakiem piersi.	chorzy z HR+/HER2-zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi	inhibitor CDK4/6 w skojarzeniu z ET	RCT (badania fazy 2 lub 3)	wyniki dotyczące przeżycia	metaanaliza
Elrassy 2018	Brak danych na temat daty odcięcia, Cochrane Library, PubMed,	IA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6 u chorych z przerzutowym rakiem piersi	chorzy z HR+/HER2-przerzutowym luminalnym rakiem piersi w pierwszej linii leczenia	selektywne inhibitory CDK 4/6 w skojarzeniu z ET	RCT (badania fazy 2 lub 3)	PFS, ORR, przewanie leczenia	metaanaliza
Lee 2018	Styczeń 2018, PubMed, MEDLINE, Embase, American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology, American Association of	IA	Oszacowanie skuteczności leczenia i toksyczność terapii endokrynej z użyciem i bez udziału inhibitorów kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6 u chorych z zaawansowanym rakiem piersi	chorzy z HR+/HER2-zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi w pierwszej linii leczenia	inhibitor CDK4/6 w skojarzeniu z ET	RCT (badania fazy 2 lub 3)	PFS, zdarzenia niepożądane	metaanaliza

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
	Cancer Research, and San Antonio Breast Cancer Symposium							
Messina 2018	30 czerwiec 2018 r., PubMed, Embase oraz Cochrane Library	IA	Ilościowa synteza badań RCT mająca na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów CDK w skojarzeniu z ET u chorych na HR+/HER2- raka piersi.	chorzy z HR+/HER2-przerzutowym rakiem piersi	inhibitor CDK w skojarzeniu z ET	RCT (badania fazy 2 lub 3)	PFS, ORR, neutropenia stopnia 3 i 4	metaanaliza
Ramos-Esquivel 2018	3 października 2017 r., MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, San Antonio Breast Cancer	IA	Ocena skuteczności i toksyczności skojarzenie inhibitorów CDK 4/6 i niesteroidowych inhibitorów aromatazy w porównaniu do inhibitorów aromatazy w pierwszej linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym hormonozależnym rakiem piersi.	kobiety z HR+/HER2-zaawansowanym rakiem piersi, w pierwszej linii leczenia	inhibitor CDK4/6 w skojarzeniu z ET	RCT (badania fazy 3)	PFS, ORR, CBR, zdarzenia niepożądane	metaanaliza

Opracowanie	Data odcięcia, przeszkane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
	Annual Symposium, European Society of Medical Oncology Annual Meeting							

CDK – kinazy zależne od cyklin; ET – terapia hormonalna; HER2- – brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR+ – ekspresja receptorów hormonalnych; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi; PFS – przeżycie wolne od progresji.

2.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisanej w rozdz. 19. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania, której podsumowanie zamieszczono poniżej (por. Tab. 3.), przedstawiono w rozdz. 20. Wszystkie włączone opracowania otrzymały ogólnie krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej.

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

Opracowanie	Ocena
Deng 2018	krytycznie niska
Elrassy 2018	krytycznie niska
Lee 2018	krytycznie niska
Messina 2018	krytycznie niska
Ramos-Esquivel 2018	krytycznie niska

2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych

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

2.2.4.1 Deng 2018

Celem opracowania wtórnego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6 u chorych z HR-dodatnim i HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi (ang. *advanced breast cancer*, ABC). W publikacji przeprowadzono metaanalizę siedmiu randomizowanych badań klinicznych obejmujących łącznie 3 854 pacjentów. Przegląd systematyczny przeprowadzono w Cochrane Library, PubMed, Embase oraz Web of Science z datą odcięcia – 24 marca 2018 r. Do przeglądu włączono jedynie kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*, RCT) (badania fazy 2 lub 3) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej inhibitorami kinaz zależnych od cyklin (ang. *cyclin-dependent kinase*, CDK) typu 4/6 z terapią hormonalną w porównaniu do terapii hormonalnej stosowanej jako monoterapia (niezależnie od linii leczenia). Metaanalizę dla ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz ilorazu ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) przeprowadzono z zastosowaniem oprogramowania Stata.

Wyniki metaanalizy siedmiu badań RCT (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3, MONARCH-2, MONARCH-3, MONALEESA-2 oraz MONALEESA-7) wskazują, że iloraz ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) wyniósł: HR=0,54; 95% CI=(0,49; 0,59), $p<0,001$.

Metaanaliza sześciu badań (ze względu na brak szczegółowych danych w badaniu MONALEESA-7) dla ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) odnośnie do obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response*, OR) na leczenie w populacji pacjentów, u których przeprowadzono randomizację (ang. *intent-to-treat*, ITT) wyniosła: RR=1,51; 95% CI=(1,26; 1,81), $p<0,001$.

Łączna analiza zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse event*, AE) dowolnego stopnia oraz AE stopnia 3 i 4 wykazała, że ryzyko względne wynosi odpowiednio: RR=1,07; 95% CI=(1,03; 1,11), $p<0,001$ oraz RR=2,81; 95% CI=(2,54; 3,11), $p<0,001$.

W dyskusji wyników autorzy analizowali najczęstsze zdarzenia niepożądane w rozbiu na poszczególne inhibitory CDK 4/6. Reakcje hematologiczne były najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem palbocyklibu oraz rybocyklibu, podczas gdy najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem abemacyklibu była biegunka niskiego stopnia.

Wśród badań włączonych do przeglądu Deng 2018 tylko jedno dotyczyło interwencji analizowanej w niniejszej analizie, a mianowicie abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ (badanie MONARCH-3). Jest to badanie RCT fazy obejmujące 493 pacjentów. Mediana czasu obserwacji w badaniu MONARCH-3 wyniosła 17,8 miesiąca. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród pacjentów przyjmujący abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ nie została osiągnięta, a w przypadku pacjentów stosujących NSAİ mediana osiągnięta 14,7 miesiąca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi był wyższy w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu z grupą stosującą NSAİ bez skojarzenia (48,2% vs. 34,55%, nie podano poziomu krytycznego p -value).

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej w badaniu Deng 2018 wskazują, że inhibitory CDK4/6 w skojarzeniu z terapią hormonalną mogą znacząco poprawić odsetek obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z konwencjonalną terapią hormonalną. Analizowana interwencja złożona wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza stopnia 3/4.

2.2.4.2 Elrassy 2018

Badanie przeprowadzono w celu oceny, który z inhibitorów CDK4/6 to najlepsza opcja terapeutyczna u pacjentek z zaawansowanym luminalnym rakiem piersi. Autorzy przeszukali dwie bazy: PubMed oraz Cochrane. W publikacji przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej wykonanej za pomocą oprogramowania MetaXL 5.3., dla następujących punktów końcowych: PFS, ORR i odsetek dyskontynuacji leczenia. Wyniki dla PFS przedstawiono za pomocą miary HR z 95% CI, ORR i odsetek pacjentów przerywających leczenie porównano za pomocą miary względnej ilorazu szans z 95% CI. Do metaanalizy sieciowej włączono łącznie 2 291 pacjentów, z czego 444 otrzymywało palbocyklib, 334 rybocyklib, 328 abemacyklib, 232 fulwestrant a 953 inhibitory aromatazy (IA). Abemacyklib, palbocyklib oraz rybocyklib były podawane w skojarzeniu z IA.

Wyniki dla PFS dla rybocyklibu vs abemacyklib (HR=1,03, 95% CI=0,70; 1,51) oraz palbocyklibu vs abemacyklib (HR=1,07, 95% CI=0,74; 1,53) były porównywalne. Jednakże zarówno fulwestrant vs abemacyklib (HR= 1,47, 95% CI=1,02; 2,11) jaki i IA vs abemacyklib (HR= 1,84, 95% CI=1,39; 2,45) osiągnęły znacznie niższe wyniki dla PFS.

W przypadku ORR wyniki dla: rybocyklibu (OR=0,99, 95% CI=0,60; 1,63), fulwestrantu (OR=0,85; 95% CI=0,51; 1,42) i palbocyklibu (OR=0,75, 95% CI=0,45; 1,24) vs abemacyklib wskazują na podobny odsetek pacjentów doświadczających ORR. W przypadku porównania IA vs abemacyklib, IA uzyskały gorsze wyniki dla ORR (OR= 0,55; 95% CI=0,38; 0,80).

Odsetek pacjentów przerywających leczenie dla porównań: fulwestrant vs abemacyklilb (OR= 0,14; 95% CI=0,04; 0,51), palbocyklilb vs abemacyklilb (OR= 0,18; 95% CI=0,05; 0,59) i IA vs abemacyklilb (OR= 0,10; 95% CI=0,04; 0,29) był większy w przypadku pacjentów stosujących abemacyklilb. W przypadku porównania rybocyklilb vs abemacyklilb oszacowana miara ilorazu szans wyniosła (OR= 0,39; 95%CI=0,10; 1,47).

Wyniki przedstawionej metaanalizy wskazują na przewagę inhibitorów CDK4/6 w skojarzeniu z IA nad fulwestrantem i monoterapią IA w pierwszej linii leczenia u pacjentek z przerzutowym luminalnym rakiem piersi. Badania dla inhibitorów CDK4/6 miały podobne kryteria włączenia, a także podobną medianę przeżycia w ramieniu kontroli w zakresie 14,5-14,7 miesięcy dla PFS, co pozwala na pośrednie porównanie tych leków. Wyniki HR dla PFS prezentowane w badaniach pierwotnych dla tych substancji wynosiły: HR=0,58 (95% CI=0,46; 0,72), HR=0,58 (95% CI=0,46; 0,70) i HR=0,54 (95% CI=0,42; 0,72) odpowiednio dla palbocyklilbu, rybocyklilbu i abemacyklilbu w porównaniu do monoterapii IA. Przedstawione wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na podobne skuteczniejsze działanie inhibitorów CDK 4/6 w porównaniu do fulwestrantu jak i monoterapii IA w przypadku PFS. Podobne wyniki wykazała analiza dla punktu końcowego ORR, wskazując na podobną skuteczność inhibitorów CDK4/6, bez znaczących różnic stwierdzonych również w przypadku fulwestrantu. W przypadku monoterapii IA w porównaniu do abemacyklilbu w skojarzeniu z IA można zaobserwować spadek w tym punkcie końcowym, co wskazuje na lepsze działanie abemacyklilbu w osiągnięciu ORR.

W przypadku bezpieczeństwa stosowania inhibitorów CDK4/6 leczenie jest dobrze tolerowane przez pacjentów, a najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia, która była odwracalna i krótkotrwała. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. i 4. była również neutropenia (66%, 59% i 22% odpowiednio dla palbocyklilbu, rybocyklilbu i abemacyklilbu) oraz biegunka (1,4%, 1,2% i 9,5% odpowiednio dla palbocyklilbu, rybocyklilbu i abemacyklilbu).

2.2.4.3 Lee 2018

W publikacji Lee 2018 przeprowadzono metaanalizę sieciową w celu oszacowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii hormonalnej z udziałem i bez inhibitorów CDK 4/6 w zaawansowanym raku piersi w pierwszej linii leczenia. W tym celu przeszukano bazy PubMed, MEDLINE i EMBASE z datą odcięcia styczeń 2018. Przeszukano również materiały konferencyjne na stronach *American Society of Clinical Oncology*, *European Society for Medical Oncology*, *American Association of Cancer Research* i *San Antonio Breast Cancer Symposium*.

Z każdego włączonego badania ekstrahowano HR dla PFS z 95% CI w populacji ogólnej oraz w subpopulacji rasy azjatyckiej i nieazjatyckiej. Przedmiotem pracy był również profil bezpieczeństwa inhibitorów CDK 4/6. Odnaleziono 4 badania kliniczne spełniające kryteria włączenia, wszystkie z nich były zaślepionymi badaniami RCT z grupą kontrolną. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej inhibitor CDK 4/6 w skojarzeniu z IA (łącznie 1441 pacjentów – 46,4% otrzymywało rybocyklilb, 30,8% palbocyklilb a 22,8% abemacyklilb) lub do ramienia hormonoterapii w monoterapii (łącznie 1058 pacjentów).

Tab. 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Lee 2018.

Badanie	Porównanie	Wielkość populacji	Stan menopauzalny	Mediana PFS (miesiące)
MONALEESA-2	Rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem vs letrozol	668	Kobiety po menopauzie.	25,3 vs 16,0
MONALEESA-7	Rybocyklib w skojarzeniu z NSAİ lub tamoksyfenem vs NSAİ lub tamoksyfen	672	Kobiety w okresie przed i okołomenopauzalnym.	23,8 vs 13,0
PALOMA-2	Palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem vs letrozol.	666	Kobiety po menopauzie.	24,8 vs 14,5
MONARCH 3	Abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ vs NSAİ.	493	Kobiety po menopauzie	mediana nieosiągnięta vs 14,7

NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; PFS – przeżycie wolne od progresji.

Łączny HR dla porównania inhibitorów CDK 4/6 vs hormonoterapia w monoterapii wyniósł HR=0,56 (95% CI=0,50; 0,62, $p < 0,0001$). W przedstawionej metaanalizie inhibitory CDK4/6 redukowały ryzyko progresji o 44% w stosunku do monoterapii. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były neutropenia, infekcja, biegunka i mdłości.

2.2.4.4 Messina 2018

Celem opracowania wtórnego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów CDK w skojarzeniu z terapią hormonalną (ang. *endocrine therapies*, ET) u chorych na HR+/HER2- raka piersi. Przegląd systematyczny przeprowadzono w PubMed, Embase oraz Cochrane Library z datą odcięcia – 30 czerwca 2018 r. Do przeglądu włączono jedno badanie RCT 2. fazy oraz siedem badań RCT 3. fazy oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej inhibitorów CDK z terapią hormonalną w porównaniu do monoterapii ET.

Łączna wielkość populacji w ośmiu badaniach włączonych do niniejszej metaanalizy wyniosła 4 578 pacjentów chorych na rak piersi. Wyniki przeprowadzonej syntezy ilościowej wskazują, że dodanie inhibitorów CDK4/6 do ET poprawia wyniki w zakresie PFS u chorych na HR+/HER2- przerzutowego raka piersi niezależnie od ich statusu menopauzalnego oraz miejsca przerzutów. Co więcej, znacząco lepsze wyniki otrzymano również w zakresie ORR u pacjentów stosujących skojarzenie inhibitora CDK4/6 z ET w porównaniu do pacjentów stosujących monoterapię ET. Zastosowanie inhibitorów CDK4/6 wiązało się jednak ze wzrostem występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia.

Wśród włączonych badań dwa dotyczyły stosowania abemacyklibu: badanie MONARCH-3 dotyczące stosowania skojarzenia abemacyklibu z inhibitorami aromatazy oraz badanie MONARCH-2 analizujące skojarzenie abemacyklibu z fulwestrantem. Badanie MONARCH-3 obejmowało kobiety po menopauzie z HR+/HER2- rakiem piersi. Iloraz ryzyka dla PFS w badaniu MONARCH-3 wyniósł HR=0,54; 95% CI=(0,41; 0,72). Wyniki w zakresie ORR wyniosły 48,2% w grupie stosującej skojarzenie abemacyklibu z NSAİ w porównaniu z 24,5%

w grupie NSAI. W badaniu MONARCH-3 zaobserwowano następujące zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4.: neutropenia (20%), biegunka (9,5%), leukopenia (8%), anemia (6%), zwiększenie aminotransferazy alaninowej (ALT) (6%), infekcje (5%), zmęczenie (2%), zwiększony poziom kreatyniny (2%).

2.2.4.5 Ramos-Esquivel 2018

Celem pracy było porównanie skuteczności i toksyczności leczenia inhibitorami CDK 4/6 w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do NSAI jako pierwszej linii leczenia wśród pacjentów z hormonowrażliwym zaawansowanym rakiem piersi. Przeszukano bazy naukowe MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Ostatnie przeszukiwanie przeprowadzono 3 października 2017 r. Wyszukiwanie prowadzono również na stronach *American Society of Clinical Oncology*, *San Antonio Breast Cancer Annual Symposium*, and the *European Society of Medical Oncology*.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano 3 badania kliniczne (MONALEESA-2, MONARCH 3 oraz PALOMA-2) w których włączono łącznie 1 106 pacjentów leczonych inhibitorami CDK 4/6 w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do NSAI w monoterapii (łącznie 721 pacjentów). HR dla PFS obliczony na podstawie włączonych badań dla porównania inhibitorów CDK 4/6 z NSAI vs NSAI wyniósł HR=0,57, (95% CI=0,50-0,65). Nie zidentyfikowano znaczącej heterogeniczności między badaniami ($I^2=0\%$). ORR był znacząco wyższy dla inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do monoterapii NSAI, oszacowana miara ilorazu szans wyniosła 1,75 (95% CI=1,41; 2,18). Również w przypadku CBR wykazano przewagę skojarzenia z inhibitorami CDK4/6 w porównaniu do monoterapii NSAI, oszacowany iloraz szans wyniósł 1,81 (95% CI=1,40; 2,34).

Dla inhibitorów CDK 4/6 zaobserwowano większą liczbę zdarzeń niepożądanych. Iloraz szans oszacowany dla dowolnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. był wyższy wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone i wyniósł 7,51 (95% CI= 6,01; 9,38). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należała neutropenia (od 66,5% dla palbocyklibu do 21,1% dla abemacyklibu) a także leukopenia i anemia. Poniżej przedstawiono wyniki dla badania MONARCH 3 zawarte w publikacji.

Tab. 5. Wyniki dla badania MONARCH 3 przedstawione w publikacji Ramos-Esquivel 2018.

Punkt końcowy,	Abemacyklib + NSAI	NSAI	
Mediana PFS (miesiące)	nieosiągnięta	14,7	
HR dla PFS (abemacyklib+ NSAI vs NSAI)	HR=0,54, 95% CI= (0,41;0,72), p=0,000021		
ORR, % (95% CI)	48,2% (42,8; 53,6)	34,5 (27,3-41,8)	
CR, n (%)	5 (0,5%)	0 (0%)	
CBR, % (95% CI)	78,0% (73,6-82,5)	71,5% (64,6-78,4)	
Modyfikacja leczenia w związku z AE, n (%)	64 (19,6%)	4 (2,5%)	
Przerwanie leczenia, n (%)	142 (43,4%)	10 (6,2%)	
SAE, n (%)	90 (27,5%)	24 (14,9%)	
Zgony w związku z AE, n (%)	8 (2,4%)	2 (1,2%)	
Działania niepożądane stopnia 3. i 4., n	dowolne	180 (55%)	35 (21,8%)
	neutropenia	69 (21,1%)	2 (1,2%)

	Punkt końcowy,	Abemacyklib + NSAI	NSAI
(%)	leukopenia	25 (7,6%)	1 (0,6%)
	anemia	19 (5,8%)	2 (1,2%)
	zmęczenie/ astenia	6 (1,8%)	0 (0%)
	wymioty	4 (1,2%)	3 (1,9%)
	biegunka	31 (9,4%)	2 (1,2%)
	zwiększony poziom ALT	22 (7%)	3 (1,9%)
	zwiększony poziom AST	12 (3,8%)	1 (0,6%)
	Mediana czas ekspozycji na leczenie	16 cykli	15 cykli
	Mediana względnej intensywności dawki	86	98

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; CI – przedział ufności; CR – odpowiedź całkowita; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi; PFS – przeżycie wolne od progresji; SAE – poważne zdarzenie niepożądane;

2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

We wszystkich włączonych przeglądach systematycznych odnaleziono porównanie terapii skojarzonej abemacyklib+NSAI do NSAI. W żadnym z opracowań nie przeprowadzono meta-analizy badań w zakresie porównania abemacyklib+NSAI vs placebo+NSAI, ponieważ odnaleziono wyłącznie jedno badanie (MONARCH-3) uwzględniające takie porównanie.

Wyniki przeglądów wskazują, że inhibitory CDK 4/6 wykazują podobny profil skuteczności w skojarzeniu i wykazują przewagę nad monoterapią z IA. Charakteryzują się również podobnym profilem bezpieczeństwa. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem inhibitorów CDK 4/6 jest neutropenia i biegunka.

Wszystkie włączone opracowania wtórne przywołują wynik mediany PFS z badania MONARCH 3 wynoszący 14,7 miesięcy w grupie NSAI (mediana w grupie abemacyklibu nie została osiągnięta) oraz HR wynoszący 0,54 (95% CI= 0,41;0,72) dla porównania abemacyklibu w skojarzeniu z NSAI vs NSAI.

Na podstawie przedstawionych wyników opracowań wtórnych można także wnioskować, że terapia skojarzona abemacyklibu z NSAI ma istotnie statystycznie lepszą skuteczność niż monoterapia NSAI w zakresie odsetka obiektywnej odpowiedzi na zastosowane leczenie. Dodatkowo przeprowadzone w publikacjach metaanalizy wykazały, że inhibitory CDK 4/6 charakteryzują się podobnym profilem skuteczności i bezpieczeństwa.

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

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

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

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 13.1. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbowując i korygując strategię. Ostatnie przeszukanie ww. stron wykonano 14 grudnia 2018 r.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne. Te pierwsze włączano do analizy skuteczności eksperymentalnej, te drugie do analizy skuteczności praktycznej. Oba rodzaje wykorzystano w analizie bezpieczeństwa.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych:

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

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 15.01.2019 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

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

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

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 16.01.2019 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 18.

3.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1. w Wytycznych oceny technologii medycznych [AOTMiT 2016]).

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

3.1.3.1 Analiza skuteczności

Do analizy skuteczności dla interwencji włączono badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi [REDACTED];
- interwencja – abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ;
- komparator (jeden z wymienionych) – NSAİ, tamoksyfen, eksemestan, fulwestrant;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - PFS,
 - OS,
 - CBR,
 - ORR,
 - CR,
 - PR,
 - SD,
 - PD,
 - DCR,

- o czas trwania odpowiedzi,
 - o jakość życia pacjentów;
- metodyka badania:
 - o w ramach analizy skuteczności eksperymentalnej: randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
 - o w ramach analizy skuteczności praktycznej: badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.3.2 Analiza bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa dla interwencji włączono badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi ([REDACTED]);
- interwencja – abemacyklib (monoterapia lub w skojarzeniu z NSAID);
- komparator – brak lub dowolny;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - o zdarzenie niepożądane
 - o poważne zdarzenie niepożądane,
 - o zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - o zgon z dowolnej przyczyny,
 - o przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - o przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;
- metodyka badania – opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania eksperymentalne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania pragmatyczne z randomizacją lub badania obserwacyjne;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

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

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i poglądowe,
 - listy do redakcji,
 - analizy post-hoc,
 - opisy przypadków, serie przypadków – jedynie w analizie bezpieczeństwa,
 - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

3.1.5 Ocena jakości informacji

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 21.

Publikacje oceniono również pod kątem

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

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy ██████████. W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 114.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOR] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDAKTOR] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji

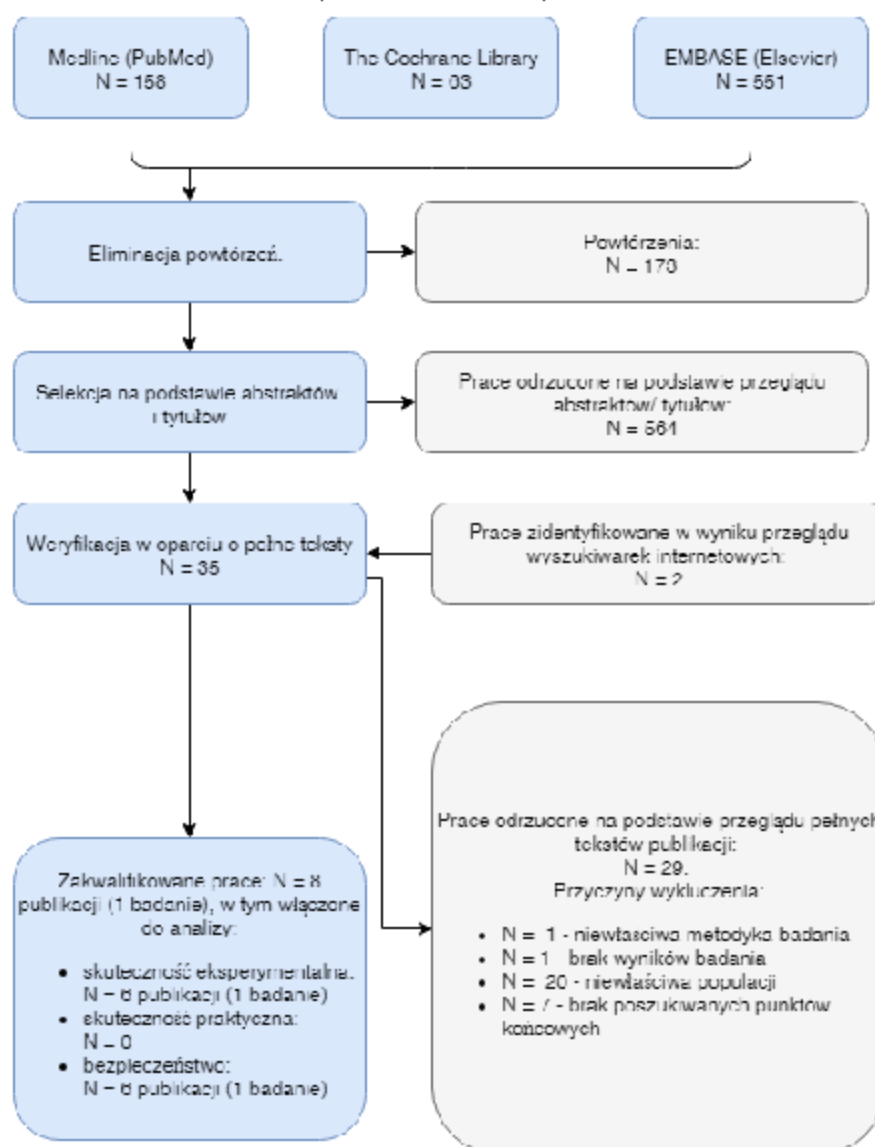
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla abemacyklibu w skojarzeniu z NSA1 oceniono wstępnie 772 abstrakty. Po wykluczeniu 173 powtórzeń oraz selekcji na podstawie tytułu i treści abstraktu, zidentyfikowano 35 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji 29 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono jedno badanie (6 publikacji). Badanie to zostały włączone zarówno do analizy skuteczności eksperymentalnej, jak i do analizy bezpieczeństwa. Nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego skuteczności praktycznej. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.2 i 15.2. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających predefiniowane kryteria wyłączenia (por. 3.1.3).

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 2.). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 22.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).



3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 6.) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 7.).

Tab. 6. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 18.02.2019 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
----	-----------	-------	--------	----------------	---------------

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT02246621	A Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors Plus Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Breast Cancer	dostępne	aktywne, nierekrutujące	MO-NARCH 3
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	NCT03130439	Abemaciclib for Patients With Retinoblastoma-Positive, Triple Negative Metastatic Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	
2.	NCT03155997	Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer (monarchE)	brak wyników	rekrutacja uczestników	monarchE
3.	NCT03703466	A Study of Abemaciclib (LY2835219) With and Without Food in Participants With Metastatic Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	
4.	NCT02831530	Randomized Short-term Pre-surgical Study to Assess the Effects of Abemaciclib (LY2835219) in Early Breast Cancer Patients (ABC-POP)	brak wyników	zakończone	ABC-POP
5.	NCT02747004	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer (nextMONARCH 1)	brak wyników	badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	nextMO-NARCH 1
6.	NCT02102490	A Study of Abemaciclib (LY2835219) In Participants With Previously Treated Breast Cancer That Has Spread (MONARCH 1)	wyniki dostępne	badanie zakończone	MO-NARCH 1
7.	NCT02763566	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer (MONARCH plus)	brak wyników	badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	MO-NARCH plus
8.	NCT02107703	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Combined With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer	dostępne	aktywne, nie rekrutujące	MO-NARCH 2
9.	NCT02441946	A Neoadjuvant Study of Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer (neoMONARCH)	wyniki dostępne	zakończone	neoMO-NARCH
10.	NCT02057133	A Study of LY2835219 (Abemaciclib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread	brak wyników	rekrutacja uczestników	

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
11.	NCT02675231	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	brak wyników	aktywne, nie rekrutujące	monarch ER
12.	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	
13.	NCT03099174	This Study in Patients With Different Types of Cancer (Solid Tumours) Aims to Find a Safe Dose of Xentuzumab in Combination With Abemaciclib With or Without Hormonal Therapies. The Study Also Tests How Effective These Medicines Are in Patients With Lung and Breast Cancer.	brak wyników	rekrutacja uczestników	
14.	NCT02308020	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma That Has Spread to the Brain	brak wyników	badanie w toku, ale nierekrutujące uczestników	
15.	NCT03425838	Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	SONIA
16.	NCT03227328	CDK4/6-inhibitor or Chemotherapy, in Combination With ENDOcrine Therapy, for Advanced Breast Cancer / KENDO	brak wyników	rekrutacja uczestników	KENDO
17.	NCT03697577	Pilot Study Assessing the Effect of Cyclin-dependent Kinase 4/6 Inhibitors on Body Composition in Patients With ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	
18.	NCT03280563	A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	MORPHEUS
19.	NCT02784795	A Study of LY3039478 in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors	brak wyników	aktywne, nie rekrutujące	
20.	NCT02791334	A Study of Anti-PD-L1 Checkpoint Antibody (LY3300054) Alone and in Combination in Participants With Advanced Refractory Solid Tumors	brak wyników	rekrutacja uczestników	PACT
21.	NCT01655225	A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	

Tab. 7. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 18.02.2019 r.

Nr	Numer Eu-traCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2014-001502-18	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) Plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer With No Prior Systemic Therapy in This Disease Setting	brak wyników	badanie w toku	Monarch 3
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	2016-000288-18	A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Abemaciclib plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone, in Women with Previously Treated Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Breast Cancer	brak wyników	badanie w toku	
2.	2018-001853-28	An Open-Label, Randomized Phase 2 Study of the Impact of Food on Tolerability when Receiving Abemaciclib for Patients with Previously Treated Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Breast Cancer	brak wyników	badanie w toku	
3.	2016-004362-26	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High-Risk, Node-Positive, Early-Stage, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Receptor 2-Negative, Breast Cancer	brak wyników	badanie w toku	MonarchE
4.	2014-005486-75	neoMONARCH: A Phase 2 Neoadjuvant Trial Comparing the Biological Effects of 2 Weeks of Abemaciclib (LY2835219) in Combination with Anastrozole to those of Abemaciclib Monotherapy and Anastrozole Monotherapy and Evaluating the Clinical Activity and Safety of a Subsequent 14 Weeks of Therapy with Abemaciclib in Combination with Anastrozole in Postmenopausal	brak wyników	badanie zakończone	neoMONARCH

Nr	Numer EutraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		sal Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer			
5.	2015-003400-24	monarchER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physicians Choice plus Trastuzumab in Women with HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	brak wyników	badanie zakończone	monarchER
6.	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer	brak wyników	badanie w toku	
7.	2014-004010-28	A Phase 2 Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma	brak wyników	badanie w toku (zakończony w Hiszpanii)	
8.	2013-004728-13	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	brak wyników	badanie w toku	MONARCH 2
9.	2016-002218-36	An Adaptive, Open-Label, Randomized Phase 2 Study of Abemaciclib as a Monotherapy and in Combination with Other Agents Versus Choice of Standard of Care (Gemcitabine or Capecitabine) in Patients with Previously Treated Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	brak wyników	Badanie zakończone (trwające w Wielkiej Brytanii i na Węgrzech)	
10.	2016-004276-21	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone with or without Abemaciclib in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	brak wyników	badanie w toku	
11.	2016-004537-	An Phase II trial aiming to evaluate the clinical interest of	brak	badanie	ABORL

Nr	Numer EutraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
	25	ABEMACICLIB monotherapy in patients with locally advanced/metastatic head and neck cancer after failure of platinum and cetuximab or anti-EGFR-based therapy and harboring an homozygous deletion of CDKN2A, and/or an amplification of CCND1 and/or of CDK6	wyników	w toku	
12.	2014-005042-21	A Single-Arm, Multicenter, Phase 1b Study with an Expansion Cohort to Evaluate Safety and Efficacy of Necitumumab in Combination with Abemaciclib in Treatment of Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	brak wyników	badanie zakończone (Hiszpania), badanie w toku (Belgia)	
13.	2013-004662-33	A Randomized Phase 3 Study of LY2835219 plus Best Supportive Care versus Erlotinib plus Best Supportive Care in Patients with Stage IV NSCLC with a Detectable KRAS Mutation Who Have Progressed After Platinum Based Chemotherapy	brak wyników	badanie zakończone (Niemcy, Austria, Polska), badanie w toku (Włochy, Grecja, Rumunia)	
14.	2014-004832-20	A Randomized Phase 2 Study of Abemaciclib (LY2835219) versus Docetaxel in Patients with Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Platinum-based Chemotherapy	brak wyników	badanie zakończone (Niemcy, Hiszpania, Polska), badanie w toku (Węgry, Włochy, Francja, Rumunia)	
15.	2017-000123-28	Multiorgan Metabolic imaging response assessment of Abemaciclib: the MiMe-A trial	brak wyników	badanie w toku	MiMe-A

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

Do analizy włączono jedno badanie, które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jak i w analizie bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (por. Tab. 8.). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdz. 22.

Tab. 8. Skrócona charakterystyka badania włączonego do niniejszego przeglądu dla interwencji.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
MONARCH-3	IIA	<i>superiority</i>	158 ośrodków	Australia, Austria, Belgia, Federacja Rosyjska, Francja, Grecja, Hiszpania, Izrael, Japonia, Kanada, Korea Południowa, Holandia, Meksyk, Niemcy, Nowa Zelandia, Słowacja, Szwecja, Tajwan, Turcja, USA, Wielka Brytania, Włochy	abemacyklid (150 mg BID) w skojarzeniu z NSAİ (anastrozolem lub letrozolem - zgodnie z wyborem lekarza) przyjmowane codziennie w ciągu 28-dniowego cyklu	placebo (150 mg BID) w skojarzeniu z NSAİ (anastrozolem lub letrozolem)	kobiety po menopauzie z HR+/HER2-rakiem piersi: miejscowo nawracającym, jeśli nie ma możliwości leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia) z intencją wyleczenia; lub z przerzutami.	Eli Lilly and Company

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

BID – dwa razy dziennie; HER2- – brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR+ – ekspresja receptorów hormonalnych; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; USA – Stany Zjednoczone.

3.2.4 Ocena jakości danych

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

Do niniejszego przeglądu dotyczącego interwencji włączono jedno wieloośrodkowe badanie RCT – MONARCH-3. Oceniono, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. W badaniu nie zidentyfikowano uchybień w metodologii. Badanie zaprojektowano w celu testowania hipotezy o większej skuteczności (tj. jako badanie typu *superiority*) skojarzenia abemacyklibu z NSAİ w porównaniu do skojarzenia placebo z NSAİ u kobiet po menopauzie z HR-dodatnim oraz HER2-ujemnym miejscowo nawracającym rakiem piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami, u pacjentek bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi, dopuszczalna uprzednia hormonoterapia o założeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) lub uzupełniającym (adjuwantowym) pod warunkiem, że czas od zakończenia tego leczenia do nawrotu wynosi powyżej 12 miesięcy.

Analizę punktów końcowych odnoszących się do skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów, u których przeprowadzono randomizację, natomiast bezpieczeństwo oceniono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (tj. populacja bezpieczeństwa). Do badania włączono łącznie 493 pacjentów.

3.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu MONARCH-3 oceniono na niskie (por. Tab. 9.).

Tab. 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji.

Badanie	MONARCH-3
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

4 Przegląd systematyczny dla komparatorów

4.1 Metodyka

4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

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

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

Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w rozdz. 13.2. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbowując i korygując strategię. Ostatnie przeszukiwanie ww. stron wykonano 17 grudnia 2018 r.

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

Dla komparatorów przeprowadzono przeszukiwanie jedynie do analizy skuteczności eksperymentalnej oraz analizy bezpieczeństwa. Zdecydowano się nie przeprowadzać analizy skuteczności praktycznej dla komparatorów, ponieważ dla interwencji nie odnaleziono żadnego badania oceniającego skuteczność praktyczną (brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego).

Wyszukiwanie dla komparatorów zdecydowano się ograniczyć do badań RCT, co wpłynęło na zwiększenie jego swoistości.

4.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 4.1.3 i 4.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ██████████. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego.

4.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatorów włączono badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (dopuszczono badania, w których odsetek pacjentek z receptorem HR-dodatnim stanowił $\geq 50\%$ populacji oraz jeśli odsetek populacji ze statusem

HER2-ujemnym był nieznany), brak wcześniejszej hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi [REDACTED]

- interwencja –NSAI (anastrozol lub letrozol);
 - komparator (jeden z wymienionych) – eksemestan, fulwestrant, tamoksyfen (20 mg);
 - w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - w ramach analizy skuteczności:
 - PFS,
 - OS,
 - CBR,
 - ORR,
 - CR,
 - PR,
 - SD,
 - PD,
 - DCR,
 - czas trwania odpowiedzi,
 - jakość życia pacjentów;
 - w ramach analizy bezpieczeństwa:
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;
 - metodyka badania – opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne;
 - nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
 - publikacja w języku polskim lub angielskim.
-

4.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

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

- >10% całej badanej populacji otrzymuje obecnie lub wcześniej otrzymywało chemioterapię z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi⁷,
- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i poglądowe,
 - listy do redakcji,
 - analizy post-hoc,
 - kliniczne badania kontrolne bez randomizacji,
 - badania jednoramienne,
 - badania obserwacyjne lub opisowe,
 - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania),
 - doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów.

4.1.5 Ocena jakości informacji

Do przeglądu dla komparatorów włączono tylko badania RCT, w związku z tym ich jakość oceniono, wg wytycznych AOTMiT, zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 21.

Publikacje oceniono również pod kątem

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,

⁷ Nie dotyczy chemioterapii neoadjuwantowej oraz adjuwantowej.

- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy ██████████. W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 114.

4.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania ██████████ do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania ██████████ pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów

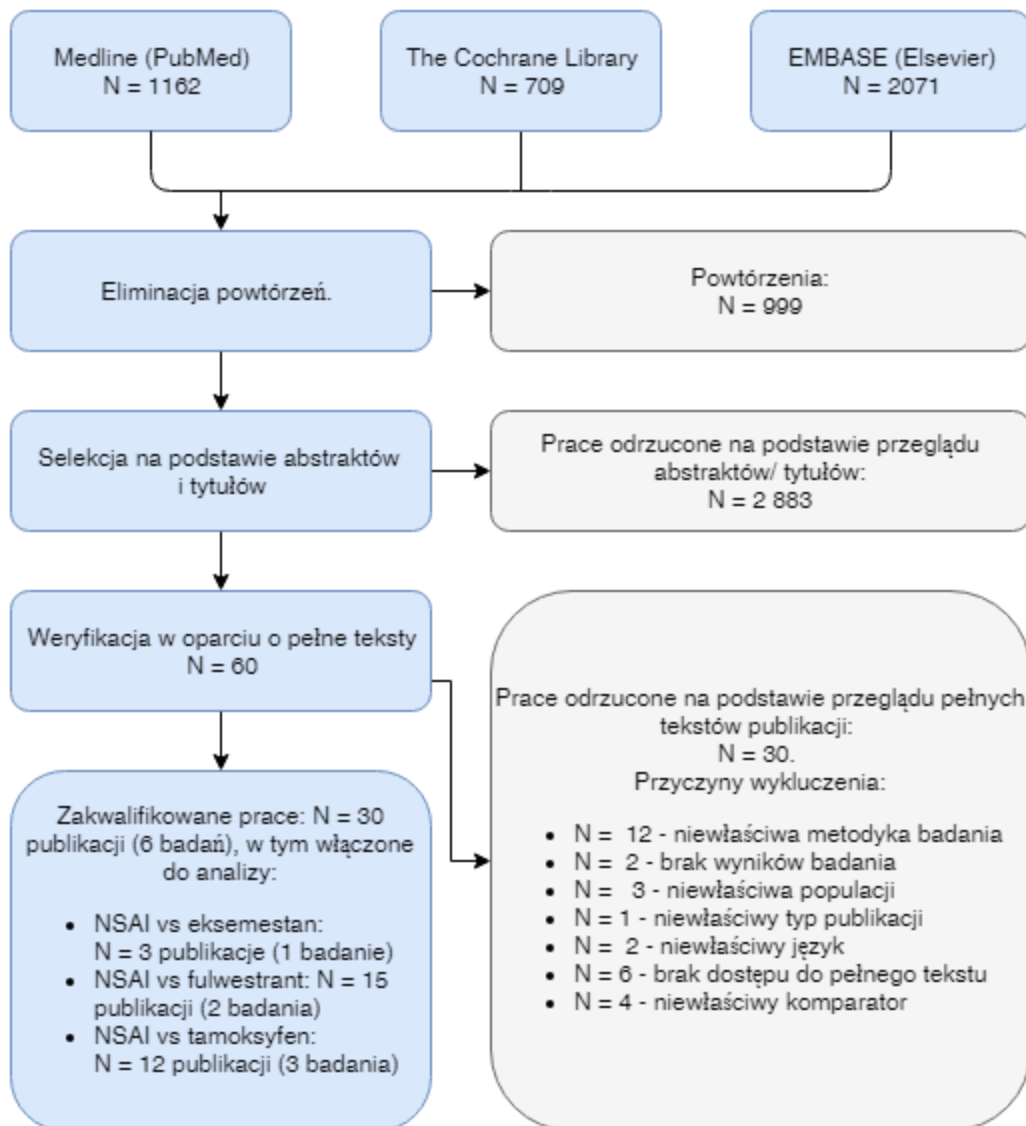
4.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla komparatorów oceniono wstępnie 3942 abstrakty. Po wykluczeniu 999 powtórzeń oraz selekcji na podstawie tytułu i treści abstraktu, zidentyfikowano 60 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 4.1.3 i 4.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji 30 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono sześć badań (w 30 publikacjach). Badania to zostały włączone zarówno do analizy skuteczności eksperymentalnej, jak i do analizy bezpieczeństwa. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.3 i 15.3.

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 3.). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 23.

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



4.2.2 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów

W przeglądzie badań dla komparatorów włączono łącznie sześć badań. Trzy z nich dotyczyły porównania tamoksyfenu w dawce 20 mg z anastrozolem (TARGET i North American) lub letrozolem (PO25). Jedno badanie dotyczyło porównania anastrozolu z eksemestaniem (Iwata 2013), a pozostałe dwa porównywały fulwestrant w dawce 500 mg z anastrozolem (FALCON i FIRST). Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (por. Tab. 10.). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 23.

Tab. 10. Skrócona charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do niniejszego przeglądu dla komparatorów.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
FALCON	IIA	<i>superiority</i>	113	Afryka Południowa, Argentyna, Brazylia, Chiny, Czechy, Federacja Rosyjska, Hiszpania, Japonia, Kanada, Meksyk, Peru, Polska, Rumunia, Słowacja, Tajwan, Turcja, Ukraina, USA Wielka Brytania, Włochy	anastrozol (podawany z placebo dla fulwestrantu w dniu 0., 14., 28., a następnie co 28 dni) przyjmowany doustnie, raz dziennie w dawce 1 mg	fulwestrant (podawany z placebo dla anastrozolu) w dawce 500 mg, podawany domięśniowo w dniu 0., 14., 28, a następnie co 28 dni.	kobiety po menopauzie z HR+ lokalnie zaawansowanym rakiem piersi lub z przerzutami	AstraZeneca
FIRST	IIA	<i>non-inferiority</i>	62	Brazylia, Bułgaria, Czechy, Francja, Hiszpania, Polska, USA, Wielka Brytania, Włochy	anastrozol przyjmowany doustnie, raz dziennie w dawce 1 mg	fulwestrant w dawce 500 mg (dwa wstrzyknięcia po 250 mg), podawany domięśniowo co 28 dni i dodatkowa dawka 500 mg w 14. dniu w pierwszym	kobiety po menopauzie z HR+ lokalnie zaawansowanym rakiem piersi lub z przerzutami	AstraZeneca

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
						miesiącu		
Iwata 2013	IIA	<i>non-inferiority</i>	64	Japonia	anastrozol podawany doustnie w dawce 1 mg (w skojarzeniu z placebo dla eksemestanu) raz dziennie	eksemestan podawany doustnie w dawce 25 mg (w skojarzeniu z placebo dla anastrozolu) raz dziennie	kobiety po menopauzie z HR+ lokalnie nawracającym, nieoperacyjnym rakiem piersi lub z przerzutami	Pfizer
North American	IIA	<i>equivalence</i>	97	Kanada, USA	anastrozol podawany doustnie w dawce 1 mg raz dziennie	tamoksyfen podawany doustnie w dawce 20 mg raz dziennie	kobiety po menopauzie z HR+ lokalnie zaawansowanym rakiem piersi lub z przerzutami	AstraZeneca
PO25	IIA	<i>superiority</i>	201	29 krajów	letrozol podawany doustnie w dawce 2,5 mg raz dziennie	tamoksyfen podawany doustnie w dawce 20 mg raz dziennie	kobiety po menopauzie z HR+ lokalnie zaawansowanym lub lokoregionalnie nawracającym rakiem piersi lub z przerzutami	Novartis
TARGET	IIA	<i>equivalence</i>	83	Afryka Południowa, Ameryka Południowa, Australia, Europa, Nowa Ze-	anastrozol podawany doustnie w dawce 1 mg raz dzien-	tamoksyfen podawany doustnie w dawce 20 mg raz	kobiety po menopauzie z HR+ lokalnie zaawansowanym rakiem piersi lub	AstraZeneca

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
				landia	nie	dziennie	z przerzutami	

* wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMIT [AOTMIT 2016];
 HR+ – ekspresja receptorów hormonalnych; USA – Stany Zjednoczone.

4.2.3 Ocena jakości danych

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 4.2.4.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono dwa badania RCT porównujące fulwestrant w dawce 500 mg z anastrozolem w dawce 1 mg – FALCON oraz FIRST. Oceniono, że badanie FALCON charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego, natomiast w badaniu FIRST ryzyko to określono jako wysokie ze względu na brak zaślepienia (badanie typu *open-label*) oraz na różnicę w odsetku pacjentów, którzy nie ukończyli badania, w dwóch ramionach badania większą niż 10 p.p. Obydwa badania miały na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa fulwestrantu z anastrozolem. W obu badaniach populację stanowiły kobiety z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HR-dodatnim rakiem piersi, bez wcześniejszej hormonoterapii w stadium zaawansowanym. Analiza skuteczności we włączonych badaniach została przeprowadzona w populacji pacjentów, u których przeprowadzono randomizację, natomiast analiza bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku (tzw. populacja bezpieczeństwa).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono również jedno badanie porównujące eksemestan w dawce 25 mg z anastrozolem w dawce 1 mg – Iwata 2013. Oceniono, że badanie Iwata 2013 charakteryzuje się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego, ze względu na brak opisu sposobu randomizacji oraz brak informacji o sposobie zaślepienia oceny efektów. Badanie zaprojektowano w celu testowania hipotezy zerowej o równoważności (badanie typu *non-inferiority*) eksemestanu w porównaniu z anastrozolem. Populację stanowiły kobiety z HR-dodatnim rakiem piersi w pierwszej linii leczenia.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów do niniejszej analizy włączono także trzy badania porównujące tamoksyfen w dawce 20 mg z anastrozolem (North American i TARGET) lub letrozolem (badanie PO25). Badanie PO25 zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższej skuteczności (badania typu *superiority*) tamoksyfenu w porównaniu do letrozolu, natomiast badania TARGET i North American jako badania typu *equivalence*. Oceniono, że wszystkie te trzy badania charakteryzują się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego ze względu na brak opisu sposobu randomizacji i nieznaną metodę zaślepienia wyników (TARGET i North American) oraz brak informacji o pacjentach, którzy nie ukończyli badania (TARGET, North American i PO25). Populację w badaniach stanowiły kobiety z HR-dodatnim rakiem piersi w pierwszej linii leczenia.

4.2.4 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane dla badania FALCON oceniono na niskie, dla badań Iwata 2013, North American, PO25 i TARGET na nieznanie, natomiast w badaniu FIRST na wysokie ze względu na brak zaślepienia (por. Tab. 11.).

Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla komparatorów.

Badanie	FALCON	FIRST	Iwata 2013	North American	P025	TARGET
Randomizacja	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	wysokie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	wysokie	niskie	nieznane	nieznane	nieznane
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie	wysokie	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane

RCT — kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

5 Analiza heterogeniczności badań pierwotnych dla interwencji i komparatorów

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

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

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

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

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

Na podstawie przeprowadzonej analizy badań pierwotnych włączonych do przeglądu (rozdz. 22 i 23) możliwe było zestawienie najważniejszych różnic między badaniami. Przedstawiono je w poniższych rozdziałach (rozdz. 5.1 i 5.2).

5.1 Heterogeniczność kliniczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice kliniczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności klinicznej. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 22 i 23. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

Badania PO25 oraz TARGET były najliczniejszymi pod względem liczby włączonych pacjentów (907 i 668 pacjentów odpowiednio). Mniej licznymi były badania MONARCH 3 (493 pacjentów), FALCON (462 pacjentów) oraz North American (353 pacjentów). W badaniach Iwata 2013 oraz FIRST grupy były znacząco mniej licznie (odpowiednio 298 i 205 pacjentów).

We wszystkich badaniach populację stanowiły kobiety po menopauzie z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi w pierwszej linii leczenia. Mediana wieku badanych kobiet w większości badań mieściła się w zakresie 62-68 lat.

Nie zaobserwowano większych różnic w statusie receptorów hormonalnych wśród badań włączonych do porównań pośrednich. W przeważającej części większość w każdym ramieniu stanowiły pacjentki z guzem hormonozależnym (ER+ i PgR+).

Status receptora HER2 uwzględniono w charakterystyce początkowej pacjentek jedynie w trzech badaniach (MONARCH 3, FALCON i FIRST), w badaniu MONARCH 3 i FALCON wszystkie pacjentki posiadały status receptora HER2-, natomiast w badaniu FIRST było o to około 47% w każdym z ramion badania. W pozostałych badaniach status receptora HER2 pacjentek był nieznany. Może to wynikać z faktu, że dopiero w 2007 roku wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [ASCO 2007] zaleciły sprawdzanie statusu receptora HER2.

Wcześniejsza chemioterapia w stadium zaawansowanym (≤ 1) była dozwolona w dwóch badaniach – FALCON oraz PO25 i dotyczyła około 17% i 10% w każdym z ramion badania (odpowiednio dla FALCON oraz PO25). W związku z tym, w celu zachowania zgodności z kryteriami włączenia, wyniki z badania FALCON ekstrahowano dla subpopulacji pacjentów, która nie otrzymywała wcześniejszej chemioterapii.

Większość włączonych badań dopuszczała wcześniejszą adjuwantową terapię hormonalną – FIRST, Iwata 2013, MONARCH 3, PO25, Target i North American, jeśli czas od zakończenia terapii adjuwantowej do nawrotu choroby był dłuższy niż 12 miesięcy.

Nie zidentyfikowano większych rozbieżności w zakresie dawkowania odpowiednich leków. Wszystkie leki z grupy inhibitorów aromatazy podawane były doustnie, raz dziennie w jednakowych dawkach w poszczególnych badaniach:

- anastrozol w dawce 1 mg,
- eksemestan w dawce 25 mg,
- fulwestrant w dawce 500 mg,
- letrozol w dawce 2,5 mg,
- tamoksyfen w dawce 20 mg.

Fulwestrant zawsze podawano w postaci iniekcji domięśniowych, natomiast pozostałe leki w postaci doustnych tabletek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w większości badań był czas do progresji choroby (PFS lub TTP), jedynie badaniu FIRST pierwszorzędownym punktem końcowym był CBR. W badaniu FIRST definicja tego punktu końcowego przedstawiona w publikacji uwzględniała jedynie progresję choroby, natomiast w pozostałych badaniach uwzględniano również zgony z dowolnej przyczyny. Jednakże definicja dla tego punktu końcowego przedstawiona na *ClinicalTrials.gov* jest zgodna z definicją przedstawioną w pozostałych badaniach. W związku z tą nieścisłością przeprowadzono porównania pośrednie zarówno z badaniem FIRST, jak i bez jego udziału.

5.2 Heterogeniczność metodyczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice metodyczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 22 i 23. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

Horyzont obserwacji nie był precyzyjnie określony w dwóch włączonych badaniach - Iwata 2013 oraz FALCON. Najdłuższy okres obserwacji przeprowadzono w badaniu PO25 (mediana czasu obserwacji wyniosła 32 miesiące). W przypadku MONARCH 3 i TARGET horyzont obserwacji był porównywalny (mediana 17,8 i 19 miesięcy, odpowiednio). Najkrótszy okres obserwacji dotyczył badania FIRST (mediana 6,5 miesiąca). Pacjentki biorące udział w badaniach były leczone i obserwowane do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgony z dowolnej przyczyny.

Jak już wspomniano wyżej, badania różniły się wielkością populacji – szczególnie badania PO25 (907 pacjentów łącznie) oraz FIRST (205 pacjentów łącznie).

Trzy spośród włączonych do niniejszej analizy badań było badaniami typu *superiority* (MONARCH-3, FALCON oraz PO25), dwa badania testowały hipotezę zerową typu *non-inferiority* (FIRST, Iwata 2013), a pozostałe były badaniami typu *equivalence* (North American, TARGET). W niniejszej analizie wykorzystano dane ze wszystkich tych badań, niezależnie od oryginalnego projektu (tj. np. nie ograniczono się do badań typu *superiority*).

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w dwóch włączonych badaniach RCT oceniono na niskie (MONARCH-3 oraz FALCON), jedno badanie (FIRST) charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu ze względu na brak zaślepienia, zaś w pozostałych badaniach oceniane ryzyko określono jako nieznanne.

5.3 Podsumowanie

W badaniach włączonych do niniejszej analizy zidentyfikowano następujące różnice kliniczne oraz metodologiczne w zakresie:

- wielkości badania – liczebność populacji oraz liczba ośrodków przeprowadzających badanie,
- zróżnicowanie pacjentów pod względem odsetka osób z pozytywnym statusem receptorów hormonalnych,

- czas obserwacji pacjentów,
- rodzaj testowanej hipotezy zerowej.

Zidentyfikowana heterogeniczność badań włączonych do opracowania nie stanowi przeszkody do przeprowadzenia porównań pośrednich na podstawie tych badań, jednak wyniki porównań pośrednich należy interpretować z ostrożnością.

6 Strategia analizy danych

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

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

W przypadku niektórych punktów końcowych w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa możliwe było przeprowadzenie metaanalizy badań – o ile definicje punktu końcowego i charakterystyka poszczególnych badań były zbliżone. Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonywano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), metaanalizę wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych (ang. *random effect*). W przypadku badań, w których w jednym z ramion nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

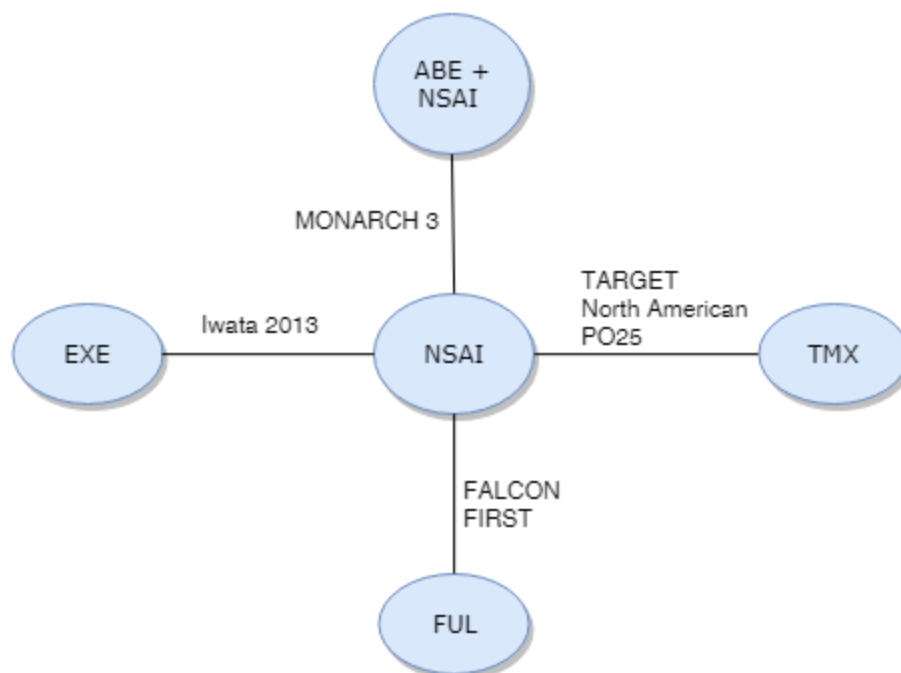
Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.), natomiast w przypadku metaanaliz wyniki z program RevMan przedstawione są w postaci ułamków.

W niniejszej analizie porównania pośrednie skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii skojarzonej abemacyklibu i NSAi z eksemestanem, fulwestranem i tamoksyfenem przeprowadzono metodą Buchera [Bucher 1997]. Jest to najbardziej znana i uzasadniona metodologicznie metoda porównania pośredniego, która pierwotnie została zastosowana przez autorów do oceny miar względnych i bezwzględnych, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka

(RD). W przypadku, gdy nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego zdecydowano się na zestawienie jakościowe wyników

W przypadku nieodnalezienia badań umożliwiających porównanie interwencji z komparatorami w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa zdecydowano się nie przeprowadzać porównania sieciowego w niniejszej analizie. Wynika to z dużej niepewności wnioskowania opartego na porównaniu sieciowym. Poniżej przedstawiono wykres przedstawiający zaplanowane porównania pośrednie:

Rys. 4. Diagram porównań pośrednich.



Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.3 oraz arkusza MS Excel 2016.

7 Analiza skuteczności

7.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu MONARCH-3 mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 28,18 miesiąca w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAI i 14,76 miesiąca w grupie stosującej NSAI. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,540, 95% CI=(0,418; 0,698)] wskazuje na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAI niż w grupie przyjmującej NSAI (por. Tab. 12.).

Z kolei zgodnie z niezależną weryfikacją centralną mediana PFS w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAI nie została osiągnięta, a w grupie stosującej NSAI wyniosła 19,36 miesięcy. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,465, 95% CI=(0,339; 0,636)] wskazuje na istotnie statystycznie większą medianę przeżycia wolnego od progresji dla skojarzenia niż dla monoterapii.

W Tab. 13. przedstawiono wyniki ilorazu ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAI z tamoksyfenem.

Porównanie pośrednie z tamoksyfenem wykonano na podstawie jednego badania P025, ze względu na fakt, że w badaniach North American oraz TARGET nie przedstawiono górnej granicy przedziału ufności dla oszacowanej miary HR.

Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,39, 95% CI=(0,29; 0,52)]⁸ dla porównania z tamoksyfenem wskazuje na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI niż u pacjentek stosujących tamoksyfen.

Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,33, 95% CI=(0,24; 0,47)]⁹ dla porównania z tamoksyfenem w porównaniu pośrednim wskazuje na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI niż u pacjentek stosujących tamoksyfen.

⁸ wynik dla porównania ABE + NSAI vs NSAI z badania MONARCH-3 oceniony przez badaczy

⁹ wynik dla porównania ABE + NSAI vs NSAI z badania MONARCH-3 z niezależnej weryfikacji centralnej

Tab. 12. Przeżycie wolne od progresji.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Intercwencja, me diana PFS (miesiące)	Komparator, mediana PFS (miesiące)	HR (95%CI), p
ABE + NSAI vs placebo + NSAI				
MONARCH-3 [#]	mediana 26,73 miesiący	28,18 miesiąca	14,76 miesiąca	0,540 (0,418; 0,698), <0,001
MONARCH-3 [§]	mediana 26,73 miesiący	mediana nie osiągnięta	19,36 miesiąca	0,465 (0,339; 0,636), <0,001
TMX vs NSAI				
North American	mediana 17,7 miesiący	5,6 miesiący	11,1 miesiący	1,44 (1,16, b.d.), b.d.
TARGET	mediana 19 miesiący	8,3 miesiąca	8,2 miesiąca	0,99 (0,86, b.d.), 0,941
PO25 [*]	mediana 32 miesiące	9,4 miesiąca	6 miesiący	1,39 (1,61; 1,20), <0,0001

[#]wynik oceniony przez badaczy

[§]wynik z niezależnej weryfikacji centralnej

^{*}w badaniu wyniki dla PFS przedstawiono dla porównania NSAI vs TMX, co zostało przeliczone w niniejszej analizie dla porównania TMX vs NSAI dla ujednoczenia wyników.

^{††} model efektów stałych.

ABE – abemacyklid; b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; p – wartość p; PFS – przeżycie wolne od progresji; TMX – tamoksyfen.

Tab. 13. Przeżycie wolne od progresji – porównanie pośrednie z tamoksyfenem.

Porównanie	HR (95% CI), p
ABE [‡] + NSAI vs TMX	0,39 (0,29; 0,52), <0,001
ABE [#] + NSAI vs TMX	0,33 (0,24; 0,47); 0,000

[‡] wynik dla porównania ABE + NSAI vs NSAI z badania MONARCH-3 oceniony przez badaczy

[#] wynik dla porównania ABE + NSAI vs NSAI z badania MONARCH-3 z niezależnej weryfikacji centralnej

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; p – wartość p; TMX – tamoksyfen.

7.2 Przeżycie całkowite (OS)

Zgodnie z danymi opublikowanymi dla badania MONARCH-3 oszacowany HR dla OS wyniósł 0,97, mediana przeżycia nie została osiągnięta a brak przedziałów ufności dla oszacowanej miary HR uniemożliwił wykonanie porównania pośredniego z tamoksyfenem. Oszacowane miary HR wraz z medianami przeżycia dla komparatorów przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Przeżycie całkowite.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, mediana OS (miesiące)	Komparator, mediana OS (miesiące)	HR (95%CI), p
ABE + NSAI vs placebo + NSAI				
MONARCH-3	mediana 17,8 miesiący	nieosiągnięta	nieosiągnięta	0,97 (b.d.; b.d.), b.d.
NSAI vs TMK				
PO25	mediana 32 miesiące	34 miesiące	30 miesiący	b.d.

ABE – abemacyklib; b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OS – przeżycie całkowite; p – wartość p; TMK – tamoksyfen.

7.3 Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie, wyniósł 49,7% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 37,0% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,68 (1,15; 2,47), oraz różnica ryzyka [RD=12,73 p.p., 95% CI=(43,59; 21,87)], wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania obiektywnych odpowiedzi na leczenie w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż w grupie przyjmującej NSAİ (por. Tab. 15.).

W Tab. 16. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z tamoksyfenem. Oszacowane miary efektu: [OR= 2,24, 95% CI=(1,31; 3,84)] i [RD=18,20 p.p., 95% CI=(6,81; 29,59)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania obiektywnych odpowiedzi na leczenie u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż u pacjentek stosujących tamoksyfen.

Tab. 15. Odsetek obiektywnych odpowiedzi.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	163/328 (49,7%)	61/165 (37,0%)	1,68 (1,15; 2,47), 0,0076	12,73 (3,59; 21,87), 0,0064	7,86 NNT (4,57; 27,89) NNT
TMX vs NSAI						
North American	mediana 17,7 miesięcy	31/182 (17,0%)	36/171 (21,1%)	0,77 (0,45; 1,31), 0,3366	-4,02 (-12,22; 4,18), 0,3364	24,88 NNH (8,19 NNH; 23,95 NNT)
PO25	mediana 32 miesiące	95/454 (20,9%)	145/453 (32,0%)	0,56 (0,42; 0,76), 0,0002	-11,08 (-16,78; -5,39), 0,0001	9,02 NNH (5,96; 18,56) NNH
TARGET	mediana 19 miesięcy	107/328 (32,6%)	112/340 (32,9%)	0,99 (0,71; 1,36), 0,9300	-0,32 (-7,44; 6,80), 0,9300	313,26 NNH (13,44 NNH; 14,70 NNT)
Metaanaliza (random [†])	całkowity okres badania	233/964	293/964	0,75 (0,51; 1,09), 0,1334	-5,47 (-12,26; 1,32), 0,1141	18,28 NNH (8,16 NNH; 76,04 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

[†] model efektów losowych

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

Tab. 16. Odsetek obiektywnych odpowiedzi – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs TMX	2,24 (1,31; 3,84), 0,0033	18,20 (6,81; 29,59); 0,0017

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

7.4 Odpowiedź klinicznie istotna (CBR)

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek, u których wystąpiła odpowiedź klinicznie istotna wyniósł 78,0% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 71,5% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,42, 95% CI=(0,92; 2,17)] oraz różnica ryzyka [RD=6,53 p.p., 95% CI=(-1,68; 14,75)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 17.).

W Tab. 18. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z tamoksyfenem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,00, 95% CI=(1,17; 3,43)] oraz różnica ryzyka [RD=15,00 p.p., 95% CI=(3,49; 26,51)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania odpowiedzi klinicznie istotnych u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż u pacjentek stosujących tamoksyfen.

Tab. 17. Odpowiedź klinicznie istotna.

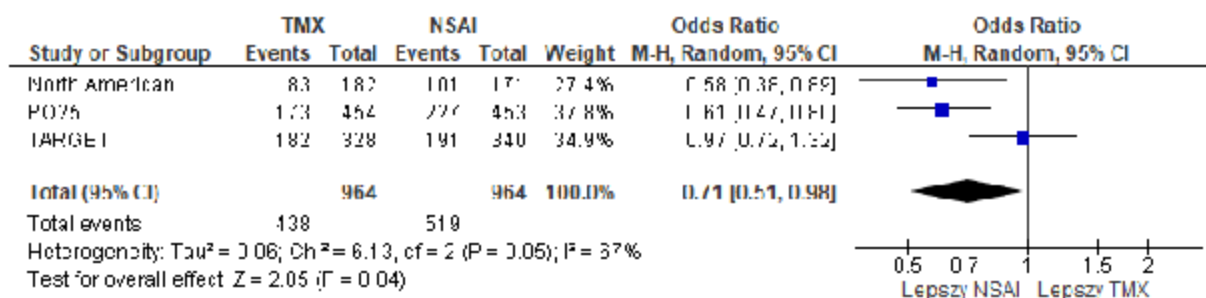
Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	256/328 (78,0%)	118/165 (71,5%)	1,42 (0,92; 2,17), 0,1105	6,53 (-1,68; 14,75), 0,1191	15,31 NNT (59,46 NNH; 6,78 NNT)
TMX vs NSAI						
North American	mediana 17,7 miesięcy	83/182 (45,6%)	101/171 (59,1%)	0,58 (0,38; 0,89), 0,0117	-13,46 (-23,79; -3,13), 0,0106	7,43 NNH (4,20; 31,93) NNH
PO25	mediana 32 miesiące	173/454 (38,1%)	227/453 (50,1%)	0,61 (0,47; 0,80), 0,0003	-12,00 (-18,42; -5,59), 0,0002	8,33 NNH (5,43; 17,89) NNH
TARGET	mediana 19 miesięcy	182/328 (55,5%)	191/340 (56,2%)	0,97 (0,72; 1,32), 0,8578	-0,69 (-8,22; 6,84), 0,8578	145,21 NNH (12,16 NNH; 14,61 NNT)
Metaanaliza (random [†])	całkowity okres badania	438/964	519/964	0,71 (0,51; 0,98), 0,0403	-8,47 (-16,53; -0,42), 0,0391	11,80 NNH (6,05; 236,47) NNH

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

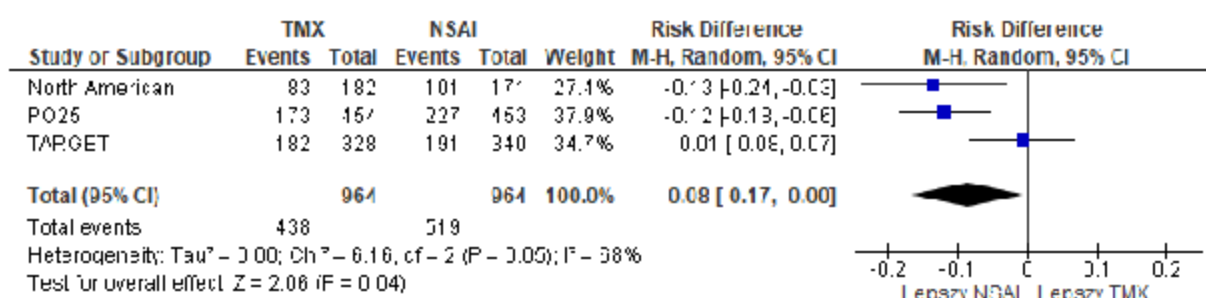
[†] model efektów losowych.

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

Rys. 5. Odpowiedź klinicznie istotna dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 6. Odpowiedź klinicznie istotna dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.



Tab. 18. Odpowiedź klinicznie istotna – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAI vs TMX	2,00 (1,17; 3,43), 0,0117	15,00 (3,49; 26,51), 0,0106

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

7.5 Odpowiedź całkowita (CR)

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek, u których wystąpiła odpowiedź całkowita na leczenie wyniósł 2,7% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAI i 0,6% w grupie stosującej NSAI. Oszacowana miara efektu nie uzyskała istotności statystycznej dla miary względnej [OR=4,63, 95% CI=(0,58; 36,84)] i osiągnęła poziom istotności statystycznej dla miary bezwzględnej [RD=2,14, 95% CI=(0,01; 4,27)] (por. Tab. 19.).

W Tab. 20. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAI z tamoksyfenem. W porównaniu z tamoksyfenem oszacowana miara efektu: iloraz szans ([OR=7,85, 95% CI=(0,86; 71,37)] nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, w przeciwieństwie do miary różnicy ryzyka [RD=4,49, 95% CI=(0,13; 8,85)], która uzyskała poziom istotności statystycznej.

Tab. 19. Odpowiedź całkowita.

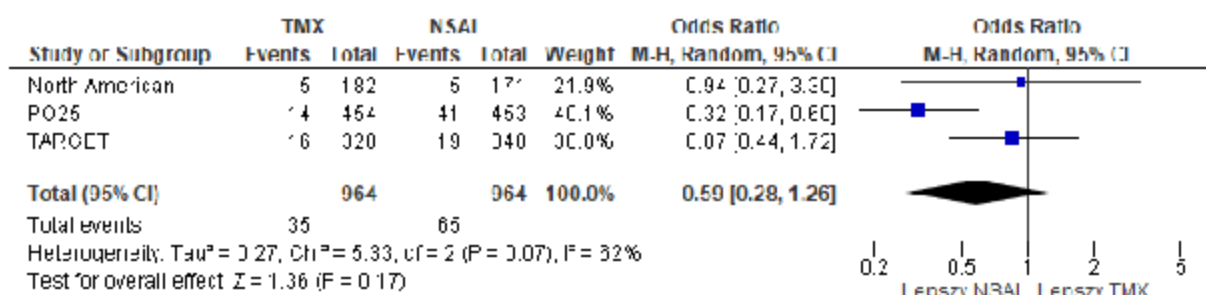
Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	9/328 (2,7%)	1/165 (0,6%)	4,63 (0,58; 36,84), 0,1478	2,14 (0,01; 4,27), 0,0489	46,78 NNT (23,44; 10076,77) NNT
TAM vs NSAI						
North American	mediana 17,7 miesięcy	5/182 (2,7%)	5/171 (2,9%)	0,94 (0,27; 3,30), 0,9203	-0,18 (-3,64; 3,29), 0,9204	565,85 NNH (27,45 NNH; 30,40 NNT)
PO25	mediana 32 miesiące	14/454 (3,1%)	41/453 (9,1%)	0,32 (0,17; 0,60), 0,0003	-5,97 (-9,05; -2,88), 0,0001	16,76 NNH (11,05; 34,68) NNH
TARGET	mediana 19 miesięcy	16/328 (4,9%)	19/340 (5,6%)	0,87 (0,44; 1,72), 0,6807	-0,71 (-4,09; 2,67), 0,6801	140,81 NNH (24,47 NNH; 37,52 NNT)
Metaanaliza (random ^T)	całkowity okres badania	35/964	65/964	0,59 (0,28; 1,26), 0,1738	-2,35 (-6,16; 1,46), 0,2267	42,57 NNH (16,24 NNH; 68,52 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

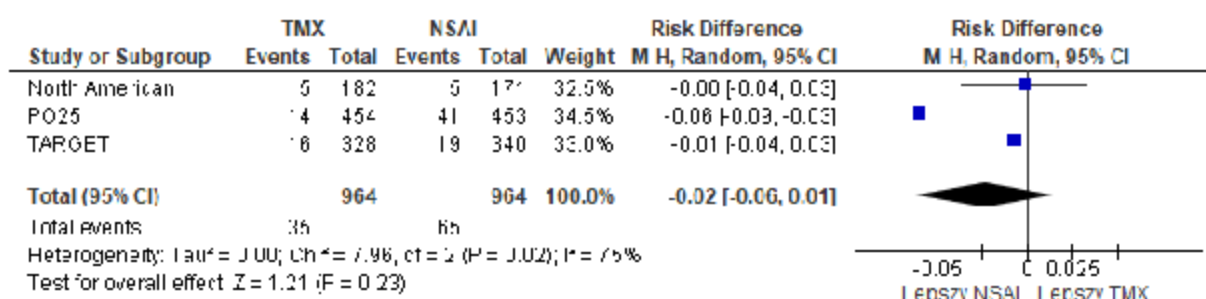
^Tmodel efektów losowych.

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TAM – tamoksyfen.

Rys. 7. Odpowiedź całkowita dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 8. Odpowiedź całkowita dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.



Tab. 20. Odpowiedź całkowita – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs TMX	7,85 (0,86; 71,37), 0,0674	4,49 (0,13; 8,85), 0,0438

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

7.6 Odpowiedź częściowa (PR)

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek, u których wystąpiła odpowiedź częściowa na leczenie wyniósł 47,0% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 36,4% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,55, 95% CI=(1,05; 2,27)] oraz różnica ryzyka [RD=10,59 p.p., 95% CI=(1,47; 19,70)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania odpowiedzi częściowej na leczenie w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż w grupie przyjmującej NSAİ (por. Tab. 21.).

W Tab. 22. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z tamoksyfenem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,85, 95% CI=(1,19; 2,87)] oraz różnica ryzyka [RD= 13,57, 95% CI=(3,74; 23,40)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania odpo-

wiedzi częściowej na leczenie u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSA
niż u pacjentek stosujących tamoksyfen.

Tab. 21. Odpowiedź częściowa.

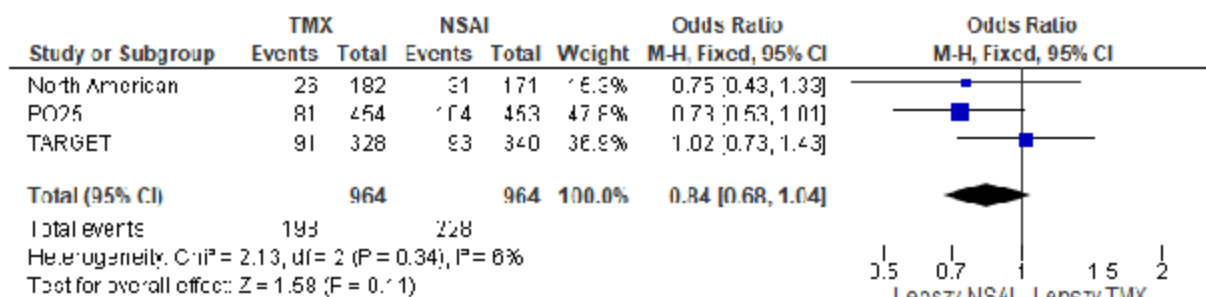
Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	154/328 (47,0%)	60/165 (36,4%)	1,55 (1,05; 2,27), 0,0256	10,59 (1,47; 19,70), 0,0228	9,45 NNT (5,08; 67,82) NNT
TMX vs NSAI						
North American	mediana 17,7 miesięcy	26/182 (14,3%)	31/171 (18,1%)	0,75 (0,43; 1,33), 0,3277	-3,84 (-11,54; 3,85), 0,3276	26,02 NNH (8,67 NNH; 25,97 NNT)
PO25	mediana 32 miesiące	81/454 (17,8%)	104/453 (23,0%)	0,73 (0,53; 1,01), 0,0564	-5,12 (-10,35; 0,12), 0,0554	19,54 NNH (9,66 NNH; 846,58 NNT)
TARGET	mediana 19 miesięcy	91/328 (27,7%)	93/340 (27,4%)	1,02 (0,73; 1,43), 0,9100	0,39 (-6,39; 7,17), 0,9100	255,78 NNT (15,66 NNH; 13,95 NNT)
Metaanaliza (fixed [†])	całkowity okres badania	198/964	228/964	0,84 (0,68; 1,04), 0,1140	-2,98 (-6,66; 0,71), 0,1133	33,61 NNH (15,02 NNH; 141,37 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

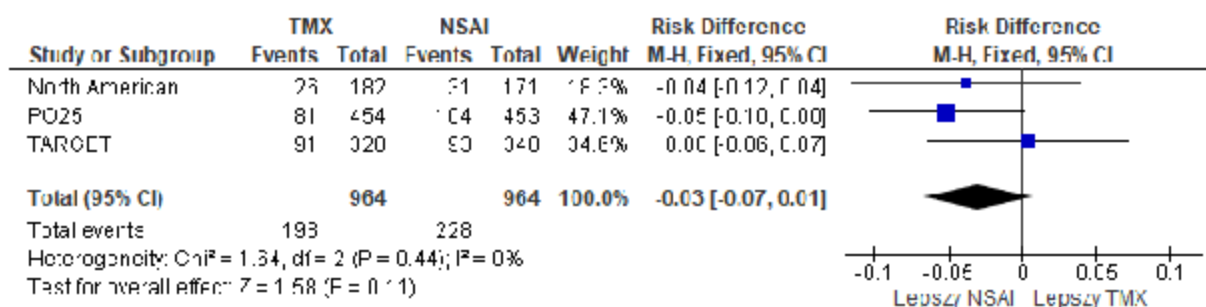
[†] model efektów statych.

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

Rys. 9. Odpowiedź częściowa dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 10. Odpowiedź częściowa dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.



Tab. 22. Odpowiedź częściowa – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs TMX	1,85 (1,19; 2,87), 0,0064	13,57 (3,74; 23,40), 0,0068

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

7.7 Stabilna postać choroby (SD)

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek, u których wystąpiła stabilna postać choroby wyniósł 39,0% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 49,7% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,65, 95% CI=(0,44; 0,94)] oraz różnica ryzyka [RD=-10,67 p.p., 95% CI=(-19,95; -1,39)] wskazują na istotnie statystycznie

niższą częstość występowania stabilnej postaci choroby w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ¹⁰ niż w grupie przyjmującej NSAİ (por. Tab. 23.).

W Tab. 24. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania pośredniego skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z tamoksyfenem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,82, 95% CI=(0,46; 1,48)] oraz różnica ryzyka [RD=-5,38 p.p., 95% CI=(-19,40; 8,64)] wskazują na niższą częstość stabilnej postaci choroby dla abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do tamoksyfenu, wyniki nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

¹⁰ Mniejsza częstość osiągania stabilnej postaci choroby wynika z faktu, że większy odsetek pacjentek przyjmujących abemacyklib z NSAİ uzyskał odpowiedź całkowitą i częściową w porównaniu do pacjentek przyjmujących NSAİ.

Tab. 23. Stabilna postać choroby.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	128/328 (39,0%)	82/165 (49,7%)	0,65 (0,44; 0,94), 0,0241	-10,67 (-19,95; -1,39), 0,0242	9,37 NNH (5,01; 71,68) NNH
TMX vs NSAI						
North American	mediana 17,7 miesięcy	56/182 (30,8%)	72/171 (42,1%)	0,61 (0,39; 0,95), 0,0273	-11,34 (-21,32; -1,35), 0,0261	8,82 NNH (4,69; 74,09) NNH
TARGET	mediana 19 miesięcy	83/328 (25,3%)	88/340 (25,9%)	0,97 (0,69; 1,37), 0,8642	-0,58 (-7,20; 6,04), 0,8642	173,17 NNH (13,90 NNH; 16,55 NNT)
Metaanaliza (random ^{††})	całkowity okres badania	139/510	160/511	0,79 (0,50; 1,23), 0,1302	-5,29 (-15,79; 5,22), 0,3239	18,92 NNH (6,33 NNH; 19,17 NNT)

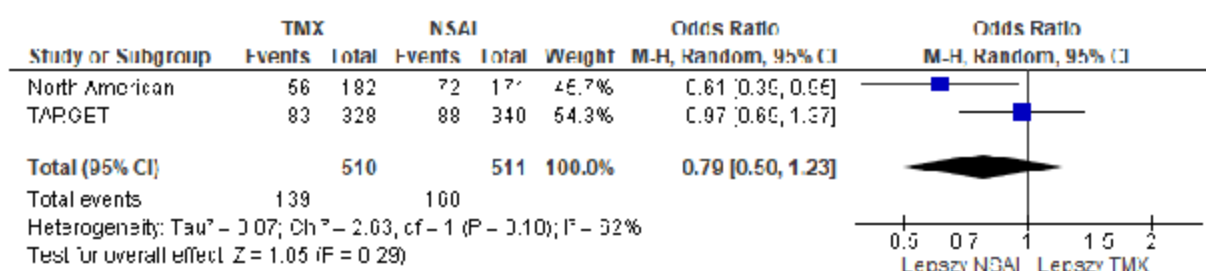
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

W badaniach, w których raportowano punkty końcowe takie jak: SD<24 tygodni oraz SD≥24 tygodni, w celu przedstawienia wyniku dla SD w niniejszej analizie zsumowano wartości dla liczby osób, u których wystąpiły te dwa punkty końcowe.

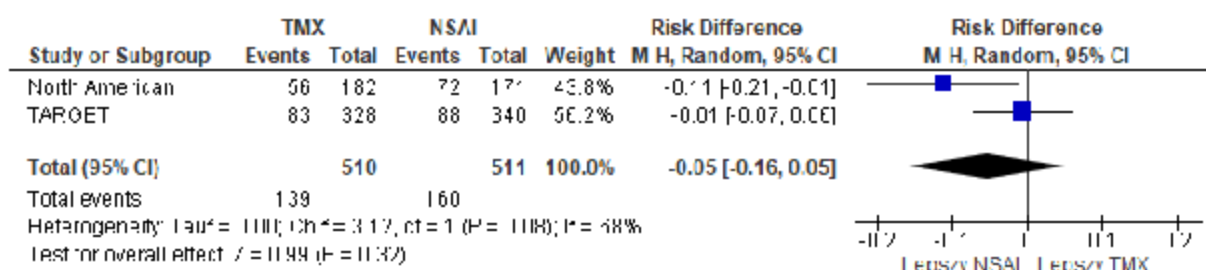
^{††} model efektów losowych.

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

Rys. 11. Stabilna postać choroby dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 12. Stabilna postać choroby dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.



Tab. 24. Stabilna postać choroby – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs TMX	0,82 (0,46; 1,48), 0,5161	-5,38 (-19,40; 8,64), 0,4519

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

7.8 Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy (SD ≥ 6 miesięcy)

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek, u których wystąpiła stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy wyniósł 28,4% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 34,5% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,75, 95% CI=(0,50; 1,12)] oraz różnica ryzyka [RD=-6,19 p.p., 95% CI=(-14,93; 2,55)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 25.).

W Tab. 26. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z tamoksyfenem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,90, 95% CI=(0,55; 1,48)] oraz różnica ryzyka [RD=-2,69, 95% CI=(-12,95; 7,57)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 25. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	93/328 (28,4%)	57/165 (34,5%)	0,75 (0,50; 1,12), 0,1591	-6,19 (-14,93; 2,55), 0,1651	16,15 NNH (6,70 NNH; 39,20 NNT)
TMX vs NSAI						
North American	mediana 17,7 miesięcy	52/182 (28,6%)	65/171 (38,0%)	0,65 (0,42; 1,02), 0,0603	-9,44 (-19,24; 0,36), 0,0590	10,59 NNH (5,20 NNH; 279,10 NNT)
TARGET	mediana 19 miesięcy	75/328 (22,9%)	79/340 (23,2%)	0,98 (0,68; 1,40), 0,9098	-0,37 (-6,76; 6,02), 0,9098	270,68 NNH (14,80 NNH; 16,61 NNT)
Metaanaliza (fixed [†] dla OR, random ^{††} dla RD)	całkowity okres badania	127/510	144/511	0,83 (0,63; 1,10), 0,2032	-3,50 (-8,88; 1,88), 0,2017	28,54 NNH (11,26 NNH; 53,31 NNT)

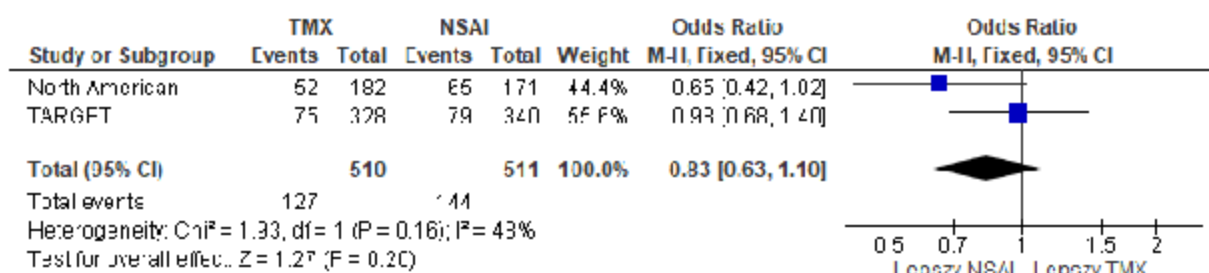
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

[†] model efektów statycznych,

^{††} model efektów losowych.

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

Rys. 13. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: ilorz szans.



Rys. 14. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.



Tab. 26. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAI vs TMX	0,90 (0,55; 1,48), 0,6853	-2,69 (-12,95; 7,57), 0,6074

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – ilorz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

7.9 Odsetek kontroli choroby (DCR)

W badaniu MONARCH-3 odsetek kontroli choroby wyniósł 88,7% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAI i 86,7% w grupie stosującej NSAI. Oszacowane miary efektu: ilorz szans [OR=1,21 (0,69; 2,13)], oraz różnica ryzyka [RD=2,05 p.p., 95% CI=(-4,16; 8,27)], wskazują na wyższy odsetek kontroli choroby w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAI niż w grupie przyjmującej NSAI, wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 27).

W Tab. 28. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania pośredniego skojarzenia abemacyklibu i NSAI z tamoksyfenem. Oszacowane miary efektu: ilorz szans [OR=1,66, 95% CI=(0,74; 3,71)] oraz różnica ryzyka [RD=9,73 p.p., 95% CI=(-5,72; 25,18)] wskazują na wyższy odsetek kontroli wśród pacjentek przyjmujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do tamoksyfenu, wynik nie uzyskał istotności statystycznej.

Tab. 27. Odsetek kontroli choroby.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	291/328 (88,7%)	143/165 (86,7%)	1,21 (0,69; 2,13), 0,5080	2,05 (-4,16; 8,27), 0,5174	48,71 NNT (24,03 NNH; 12,10 NNT)
TMX vs NSAI						
North American	mediana 17,7 miesięcy	87/182 (47,8%)	108/171 (63,2%)	0,53 (0,35; 0,82), 0,0039	-15,36 (-25,60; -5,11), 0,0033	6,51 NNH (3,91; 19,56) NNH
TARGET	mediana 19 miesięcy	190/328 (57,9%)	200/340 (58,8%)	0,96 (0,71; 1,31), 0,8142	-0,90 (-8,37; 6,58), 0,8142	111,52 NNH (11,94 NNH; 15,20 NNT)
Metaanaliza (random ^{††})	całkowity okres badania	277/510	308/511	0,73 (0,41; 1,30), 0,2879	-7,68 (-21,83; 6,46), 0,2869	13,01 NNH (4,58 NNH; 15,48 NNT)

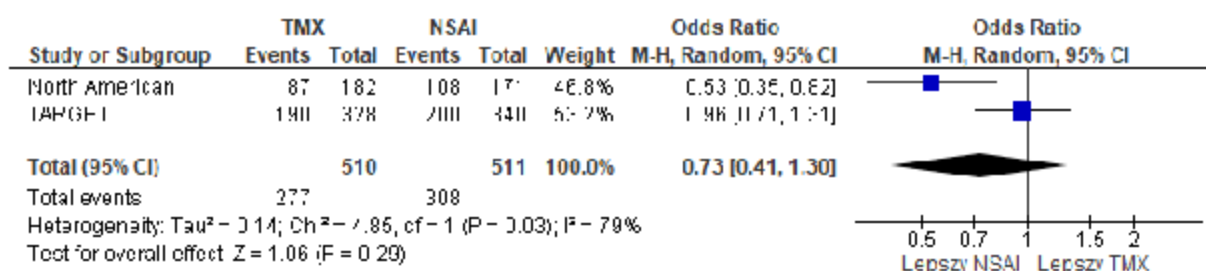
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

W badaniach, w których raportowano punkty końcowe takie jak: SD<24 tygodni oraz SD≥24 tygodni, w celu przedstawienia wyniku dla SD w niniejszej analizie zsumowano wartości dla liczby osób, u których wystąpiły te dwa punkty końcowe.,

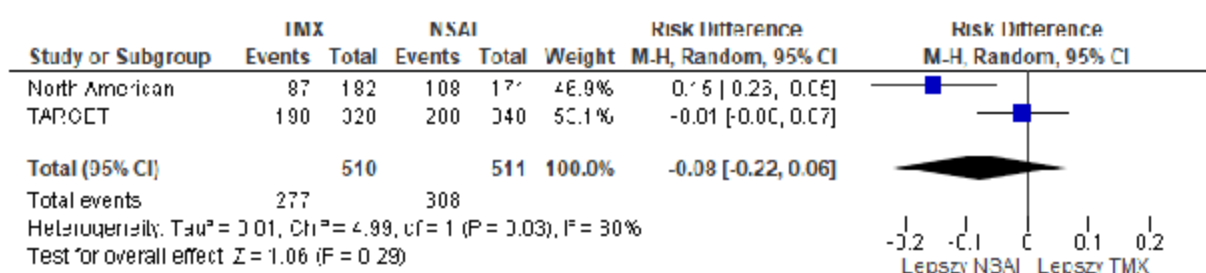
^{††} model efektów losowych.

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

Rys. 15. Odsetek kontroli choroby dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 16. Odsetek kontroli choroby dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.



Tab. 28. Odsetek kontroli choroby – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAI vs TMX	1,66 (0,74; 3,71), 0,2195	9,73 (-5,72; 25,18), 0,2171

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

7.10 Postępująca postać choroby

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek, u których wystąpiła postępująca postać choroby, wyniósł 3,7% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAI i 7,3% w grupie stosującej NSAI. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,48, 95% CI=(0,21; 1,10)] oraz różnica ryzyka [RD=-3,61 p.p., 95% CI=(-8,07; 0,84)] wskazują niższą częstość występowania postępującej postaci choroby w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAI niż w grupie przyjmującej NSAI, wynik nie był statystycznie istotny (por. Tab. 29.).

W Tab. 30. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAI z tamoksyfenem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,34, 95% CI=(0,14; 0,82)] oraz różnica ryzyka [RD=-12,26 p.p., 95% CI=(-21,47; -3,05)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania postępującej postaci choroby u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI niż u pacjentek stosujących tamoksyfen.

Tab. 29. Postępująca postać choroby

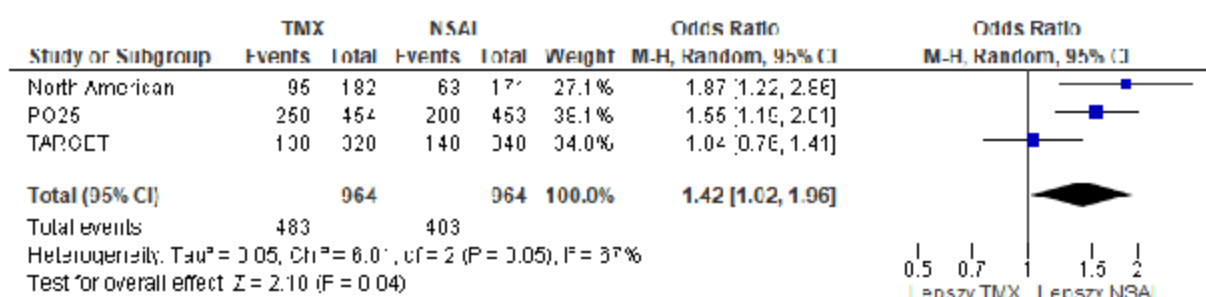
Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	12/328 (3,7%)	12/165 (7,3%)	0,48 (0,21; 1,10), 0,0842	-3,61 (-8,07; 0,84), 0,1117	27,67 NNH (12,40 NNH; 119,21 NNT)
TMX vs NSAI						
North American	mediana 17,7 miesięcy	95/182 (52,2%)	63/171 (36,8%)	1,87 (1,22; 2,87), 0,0039	15,36 (5,11; 25,60), 0,0033	6,51 NNH (3,91; 19,56) NNH
PO25	mediana 18 miesięcy	250/454 (55,1%)	200/453 (44,2%)	1,55 (1,19; 2,01), 0,0010	10,92 (4,45; 17,38), 0,0009	9,16 NNH (5,75; 22,49) NNH
TARGET	mediana 19 miesięcy	138/328 (42,1%)	140/340 (41,2%)	1,04 (0,76; 1,41), 0,8142	0,90 (-6,58; 8,37), 0,8142	111,52 NNH (11,94 NNH; 15,20 NNT)
Metaanaliza (random ^{††})	całkowity okres badania	483/964	403/964	1,42 (1,02; 1,97), 0,0353	8,65 (0,59; 16,72), 0,0355	11,56 NNH (5,98; 170,13) NNH

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

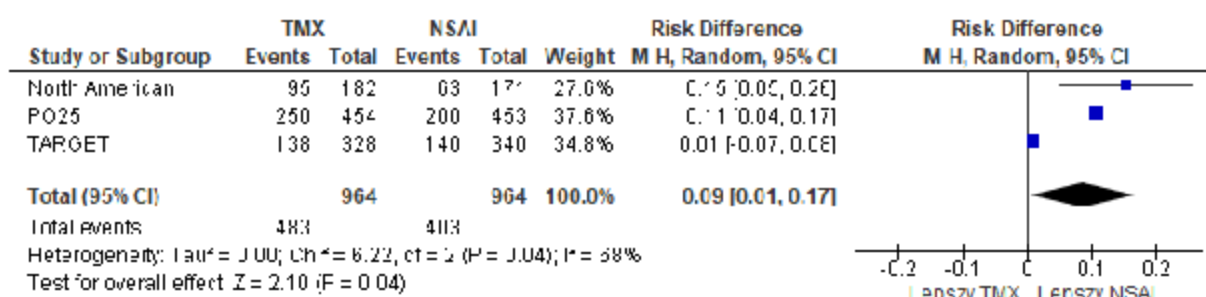
^{††} model efektów losowych.

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

Rys. 17. Postępująca postać choroby dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 18. Postępująca postać choroby dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.



Tab. 30. Postępująca postać choroby – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs TMX	0,34 (0,14; 0,82), 0,0170	-12,26 (-21,47; -3,05), 0,0091

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

7.11 Czas trwania odpowiedzi

W Tab. 31. przedstawiono medianę czasu trwania odpowiedzi dla abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do NSAİ oraz czas trwania odpowiedzi dla tamoksyfenu. W badaniu MONARCH-3 mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 27,39 miesiąca dla abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ oraz 17,46 miesiąca dla NSAİ. Ze względu na fakt, że wyniki przedstawiono w postaci mediany bez miar błędu oszacowania nie przeprowadzono porównań pośrednich dla abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do tamoksyfenu.

Tab. 31. Czas trwania odpowiedzi.

Badanie	Horizont, mies. / dni	Intercwencja, mediana (miesiące)	Komparator, mediana (miesiące)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI			
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	27,39 miesiąca	17,46 miesiąca
TMX vs NSAI			
North American	mediana 17,7 miesięcy	17,9 miesięcy	16,1 miesięcy
PO25	mediana 18 miesięcy	100 tygodni	102 tygodnie
TARGET	mediana 19 miesięcy	17 miesięcy	16,4 miesiąca

ABE – abemacyklib; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; TMX – tamoksyfen.

7.12 Jakość życia

Poniżej zestawiono wyniki dla jakości życia, wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research of Life Questionnaire Core 30 Items*) oraz kwestionariusza EORTC QLQ-BR23, która raportowana była jedynie w badaniu MONARCH-3 – z tego względu nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego względem eksemestanu, tamoksyfenu lub fulwestrantu.

7.12.1 Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30

W badaniu MONARCH-3 zmiana jakości życia wg kwestionariusza oceny stanu zdrowia EORTC QLQ-C30 po całkowitym okresie badania w porównaniu do wartości początkowej była dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym. W zakresie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyższy współczynnik dla skal funkcjonalnych odpowiada lepszemu poziomowi funkcjonowania, a wyższy poziom ogólnego stanu zdrowia oznacza lepszą jakość życia. Z kolei wyższy wynik dla pojedynczych objawów odpowiada większemu nasileniu objawów – chory czuje się gorzej. W badaniu MONARCH 3 istotność kliniczną zdefiniowano jako ≥ 10 punktów w skali od 0 do 100.

Oszacowana miara efektu, różnica średnich, dla skal funkcjonalnych wskazuje na zwiększoną jakość życia w zakresie funkcjonowania emocjonalnego [MD=0,68 pkt., 95% CI=(-2,44; 3,80)] i funkcjonowania poznawczego [MD=0,04 pkt., 95% CI=(-2,97; 3,05)]. Wyniki te nie uzyskały poziomu istotności statystycznej. Oszacowana miara efektu, różnica średnich [MD=-4,36 pkt., 95% CI=(-7,22; -1,50)], [MD=-4,25 pkt., 95% CI=(-7,98; -0,52)] oraz [MD=-3,41 (-6,77; -0,55)] odpowiednio dla ogólnej oceny stanu zdrowia, pełnienia ról życiowych oraz funkcjonowania społecznego wskazują na istotnie statystycznie pogorszenie jakości życia, nie mniej jednak wyniki nie osiągnęły istotności klinicznej.

Oszacowana miara efektu, różnica średnich, dla skal objawowych wskazuje na zmniejszenie natężenia objawów w zakresie występowania zaparć w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAI niż w grupie przyjmującej NSAI – wyniki te nie uzyskały poziomu istotności statystycznej. Oszacowana miara efektu, różnica średnich, wskazuje na istotnie statystycznie wyższe natężenie objawów w zakresie występowania zmęczenia, nudności i wymiotów, utraty apetytu oraz biegunki dla pacjentów przyjmujących abemacyklib

w skojarzeniu z NSAİ niż w grupie przyjmującej NSAİ (por. Tab. 32.). Jedyńm klinicznie istotnym objawem była biegunka.

Tab. 32. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – ABE + NSAI vs placebo + NSAI (MONARCH-3).

Rodzaj skali	Domena	Horyzont, mies.	ABE + NSAI			NSAI			MD (95%CI)	p
			N	Śr.	SD	N	Śr.	SD		
funkcjonalna	ogólna ocena stanu zdrowia	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	-4,36 (-7,22; -1,50)	0,003
	funkcjonowanie fizyczne	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	-2,68 (-5,62; 0,26)	0,074
	pełnienie ról życiowych	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	-4,25 (-7,98; -0,52)	0,025
	funkcjonowanie emocjonalne	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	0,68 (-2,44; 3,80)	0,66
	funkcjonowanie poznawcze	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	0,04 (-2,97; 3,05)	0,979
	funkcjonowanie społeczne	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	-3,41 (-6,77; -0,55)	0,047
objawowa	zmęczenie	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	4,96 (1,58; 8,35)	0,004
	nudności i wymioty	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	2,77 (0,58; 4,97)	0,013
	utrata apetytu	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	4,03 (0,31; 7,74)	0,034
	biegunka	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	18,68 (15,13; 22,22)	<0,001
	ból	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	0,98 (-2,63; 4,58)	0,594
	duszność	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	2,47 (-0,91; 5,86)	0,152
	bezsenność	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	2,34 (-1,80; 6,48)	0,268

Rodzaj skali	Domena	Horyzont, mies.	ABE + NSAI			NSAI			MD (95%CI)	p
			N	Śr.	SD	N	Śr.	SD		
	zaparcia	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	-2,34 (-5,35; 0,67)	0,128
	trudności finansowe	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	0,52 (-3,25; 4,29)	0,788

Wyniki przedstawiono w punktach skali EORTC QLQ-C30.

ABE – abemacyklib; b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba badanych; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy (ang. *nonsteroidal aromatase inhibitors*); p – wartość p; SD – odchylenie standardowe.

7.12.2 Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-BR23

W badaniu MONARCH-3 zmianę jakości życia oceniano również wg dodatkowego modułu kwestionariusza oceny stanu zdrowia EORTC QLQ-C30, skierowanego do pacjentek chorujących na nowotwór piersi – QLQ-BR23. Niższy wynik wg kwestionariusza QLQ-BR23 oznacza wyższą jakość życia.

Oszacowana miara efektu, różnica średnich [MD=-5,11 pkt., 95% CI=(-8,94; -1,29)] wskazuje na istotnie statystycznie polepszenie jakości życia w związku z wizerunkiem własnego ciała w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do grupy przyjmującej NSAİ. Oszacowana miara efektu, różnica średnich [MD=4,48 pkt., 95% CI=(2,12; 6,83)] wskazuje na istotnie statystycznie pogorszenie jakości życia jedynie w związku z występowaniem efektów ubocznych stosowanej terapii systemowej w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do grupy przyjmującej NSAİ (por. Tab. 33).

Tab. 33. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ- BR23 – ABE + NSAI vs placebo + NSAI (MONARCH-3).

Domena	Horyzont, mies.	ABE + NSAI			NSAI			MD (95%CI)	p
		N	Śr.	SD	N	Śr.	SD		
wizerunek ciała	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	-5,11 (-8,94; -1,29)	0,009
funkcjonowanie seksualne	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	-0,08 (-2,44; 2,28)	0,946
przyszłe perspektywy	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	0,81 (-3,63; 5,24)	0,721
efekty uboczne terapii systemowej	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	4,48 (2,12; 6,83)	<0,001
objawy ze strony piersi	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	0,11 (-2,11; 2,33)	0,922
objawy ze strony ramienia	całkowity okres badania	328	b.d.	b.d.	165	b.d.	b.d.	1,09 (-1,94; 4,11)	0,481

Wyniki przedstawiono w punktach skali EORTC QLQ-BR23.

ABE – abemacyklib; b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; MD – różnica średnich; N – liczba badanych; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy (ang. *nonsteroidal aromatase inhibitors*); p – wartość p; SD – odchylenie standardowe.

8 Analiza bezpieczeństwa

8.1 Dowolne zdarzenie niepożądane

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek doświadczających dowolnego zdarzenia niepożądanego wyniósł 98,8% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 94,4% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=4,78, 95% CI=(1,45; 15,77)] oraz różnica ryzyka [RD=4,37 p.p., 95% CI=(0,62; 8,11)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż w grupie przyjmującej NSAİ (por. Tab. 34.).

W Tab. 35. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z tamoksyfenem. Wyniki oszacowanych miar efektu wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż u pacjentek stosujących tamoksyfen, oszacowana miara względna dla ilorazu szans wyniosła: [OR=6,46, 95% CI=(1,83; 22,76)] oraz bezwzględna dla różnicy ryzyka [RD=7,45, 95% CI=(1,83; 13,07)] uzyskały poziom istotności statystycznej.

Tab. 34. Dowolne zdarzenie niepożądane.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	323/327 (98,8%)	152/161 (94,4%)	4,78 (1,45; 15,77), 0,0102	4,37 (0,62; 8,11), 0,0222	22,90 NNH (12,33; 160,38) NNH
TMX vs NSAI						
PO25	mediana 18 miesięcy	394/455 (86,6%)	408/455 (89,7%)	0,74 (0,50; 1,12), 0,1523	-3,08 (-7,27; 1,12), 0,1508	32,50 NNT (89,21 NNH; 13,75 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

ABE – abemacyklíb; CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

Tab. 35. Dowolne zdarzenie niepożądane – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs TMM	6,46 (1,83; 22,76), 0,0037	7,45 (1,83; 13,07), 0,0094

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMM – tamoksyfen.

8.2 Biegunka

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek doświadczających biegunki wyniósł 82,3% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 32,3% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=9,72, 95% CI=(6,29; 15,03)] oraz różnica ryzyka [RD=49,96 p.p., 95% CI=(41,64; 58,29)] wskazują na statystycznie istotną wyższą częstość występowania biegunki u pacjentek stosujących abemacyklib z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących NSAİ (por. Tab. 36.).

W Tab. 37. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z tamoksyfenem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=12,62, 95% CI=(6,56; 24,30)] oraz różnica ryzyka [RD=51,64 p.p., 95% CI=(42,75; 60,53)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania biegunki u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących tamoksyfen.

Tab. 36. Biegunka.

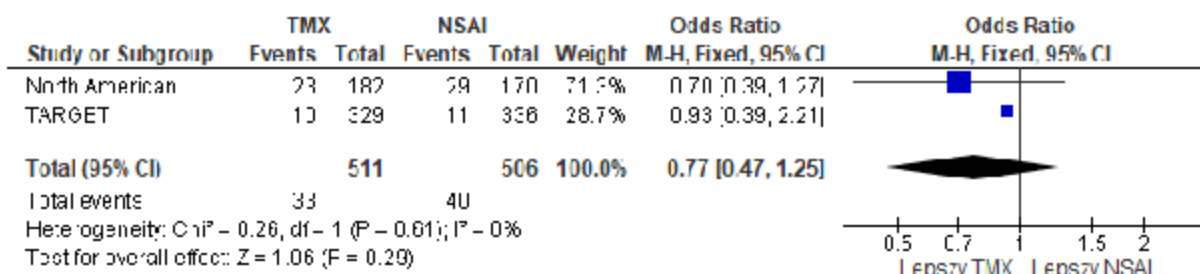
Badanie	Horyzont , mies.	Interwencja , n/N (%)	Komparator , n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAİ vs placebo + NSAİ						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesiący	269/327 (82,3%)	52/161 (32,3%)	9,72 (6,29; 15,03), 0,0000	49,96 (41,64; 58,29), 0,0000	2,00 NNH (1,72; 2,40) NNH
TMX vs NSAİ						
North American	mediana 17,7 miesiący	23/182 (12,6%)	29/170 (17,1%)	0,70 (0,39; 1,27), 0,2442	-4,42 (-11,86; 3,01), 0,2438	22,62 NNT (33,19 NNH; 8,43 NNT)
TARGET	mediana 19 miesiący	10/329 (3,0%)	11/336 (3,3%)	0,93 (0,39; 2,21), 0,8629	-0,23 (-2,89; 2,42), 0,8628	426,81 NNT (41,27 NNH; 34,58 NNT)
Metaanaliza (fixed ^{††})	całkowity okres badania	33/511	40/506	0,77 (0,47; 1,25), 0,2887	-1,68 (-4,79; 1,42), 0,2880	59,43 NNT (70,35 NNH; 20,89 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

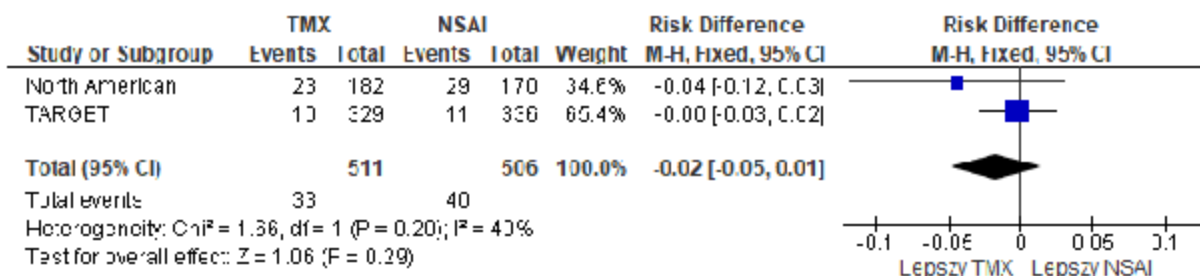
^{††} model efektów stałych,

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

Rys. 19. Biegunka dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: ilorz szans.



Rys. 20. Biegunka dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.



Tab. 37. Biegunka – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs TMX	12,62 (6,56; 24,30), 0,0000	51,64 (42,75; 60,53), 0,0000

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – ilorz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

8.3 Ból pleców

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek doświadczających bólu pleców wyniósł 15,9% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 16,1% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,98, 95% CI=(0,59; 1,64)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,25 p.p., 95% CI=(-7,18; 6,68)] wskazują na niższą częstość występowania bólu pleców u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących NSAİ. Wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 38.).

W Tab. 39. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z tamoksyfenem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,95, 95% CI=(0,53; 1,70)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,75 p.p., 95% CI=(-8,96; 7,46)] dla porównania z tamoksyfenem wskazują na niższą częstość występowania bólu pleców u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących tamoksyfen. Wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Tab. 38. Ból pleców.

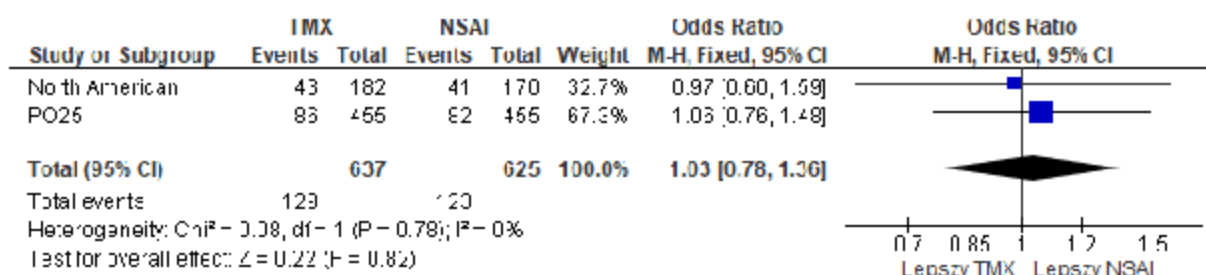
Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAİ vs placebo + NSAİ						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	52/327 (15,9%)	26/161 (16,1%)	0,98 (0,59; 1,64), 0,9442	-0,25 (-7,18; 6,68), 0,9443	404,98 NNT (14,96 NNH; 13,93 NNT)
TMX vs NSAİ						
North American	mediana 17,7 miesięcy	43/182 (23,6%)	41/170 (24,1%)	0,97 (0,60; 1,59), 0,9140	-0,49 (-9,40; 8,42), 0,9140	203,55 NNH (10,63 NNH; 11,87 NNT)
PO25	mediana 18 miesięcy	86/455 (18,9%)	82/455 (18,0%)	1,06 (0,76; 1,48), 0,7325	0,88 (-4,16; 5,92), 0,7325	113,75 NNH (16,89 NNH; 24,03 NNT)
Metaanaliza (fixed ^{††})	całkowity okres badania	129/637	123/625	1,03 (0,78; 1,36), 0,8249	0,50 (-3,91; 4,90), 0,8249	201,12 NNH (20,40 NNH; 25,60 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

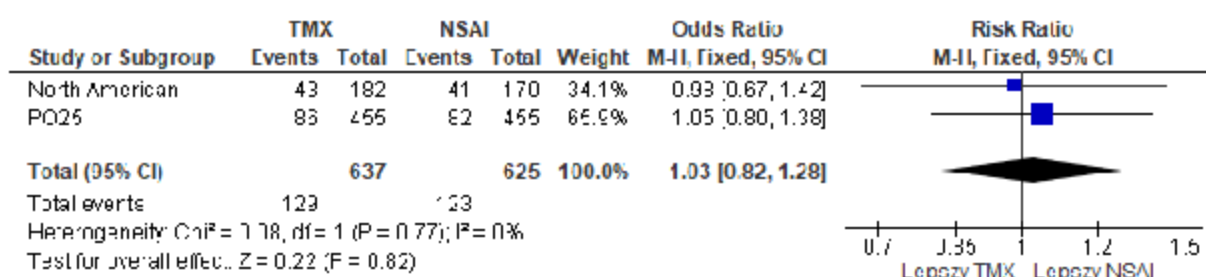
^{††}0,0019

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

Rys. 21. Ból pleców dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 22. Ból pleców dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.



Tab. 39. Ból pleców – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs TMX	0,95 (0,53; 1,70), 0,8669	-0,75 (-8,96; 7,46), 0,8579

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

8.4 Ból stawów

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek doświadczających bólu stawów wyniósł 17,4% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 20,5% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,82, 95% CI=(0,51; 1,32)] oraz różnica ryzyka [RD=-3,07 p.p., 95% CI=(-10,54; 4,40)] wskazują na niższą częstość występowania bólu stawów u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących NSAİ. Wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 40.).

W Tab. 41. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z tamoksyfenem. Oszacowane miary efektu ilorazu szans oraz różnicy ryzyka wskazują na niższą częstość występowania bólu stawów u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących tamoksyfen. Wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 40. Ból stawów.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAİ vs placebo + NSAİ						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesiący	57/327 (17,4%)	33/161 (20,5%)	0,82 (0,51; 1,32), 0,4121	-3,07 (-10,54; 4,40), 0,4211	32,62 NNT (22,71 NNH; 9,49 NNT)
TMX vs NSAİ						
PO25	mediana 32 mie- siące	67/455 (14,7%)	71/455 (15,6%)	0,93 (0,65; 1,34), 0,7116	-0,88 (-5,54; 3,78), 0,7116	113,75 NNT (26,44 NNH; 18,05 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

[†] model efektów losowych

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

Tab. 41. Ból stawów – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs TMX	0,88 (0,49; 1,60), 0,6796	-2,19 (-10,99; 6,61), 0,6259

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

8.5 Łysienie

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek doświadczających łysienia wyniósł 27,5% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 11,2% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=3,02, 95% CI=(1,75; 5,21)] oraz różnica ryzyka [RD=16,34 p.p., 95% CI=(9,48; 23,21)] wskazują na statystycznie istotną wyższą częstość występowania łysienia u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących NSAİ (por. Tab. 42.).

W Tab. 43. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z tamoksyfenem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=4,72, 95% CI=(2,00; 11,13)] oraz różnica ryzyka [RD=18,10 p.p., 95% CI=(10,76; 25,44)] dla porównania z tamoksyfenem wskazują na statystycznie istotną wyższą częstość występowania łysienia u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących tamoksyfen.

Tab. 42. Łysienie.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	90/327 (27,5%)	18/161 (11,2%)	3,02 (1,75; 5,21), 0,0001	16,34 (9,48; 23,21), 0,0000	6,12 NNH (4,31; 10,55) NNH
TMX vs NSAI						
PO25	mediana 18 miesięcy	15/455 (3,3%)	23/455 (5,1%)	0,64 (0,33; 1,24), 0,1881	-1,76 (-4,36; 0,84), 0,1845	56,88 NNT (119,24 NNH; 22,96 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

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

Tab. 43. Łysienie – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs TMX	4,72 (2,00; 11,13), 0,0004	18,10 (10,76; 25,44), 0,0000

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

8.6 Nudności

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek doświadczających nudności wyniósł 41,3% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 20,5% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,73, 95% CI=(1,75; 4,24)] oraz różnica ryzyka [RD=20,79 p.p., 95% CI=(12,58; 28,99)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania nudności w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż w grupie przyjmującej NSAİ (por. Tab. 44.).

W Tab. 45. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z tamoksyfenem. Wyniki oszacowanych miar efektu dla miary względnej [OR=2,58, 95% CI=(1,56; 4,25)] i [RD=19,96 p.p., 95% CI=(11,08; 28,84)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania nudności u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż u pacjentek stosujących tamoksyfen.

Tab. 44. Nudności.

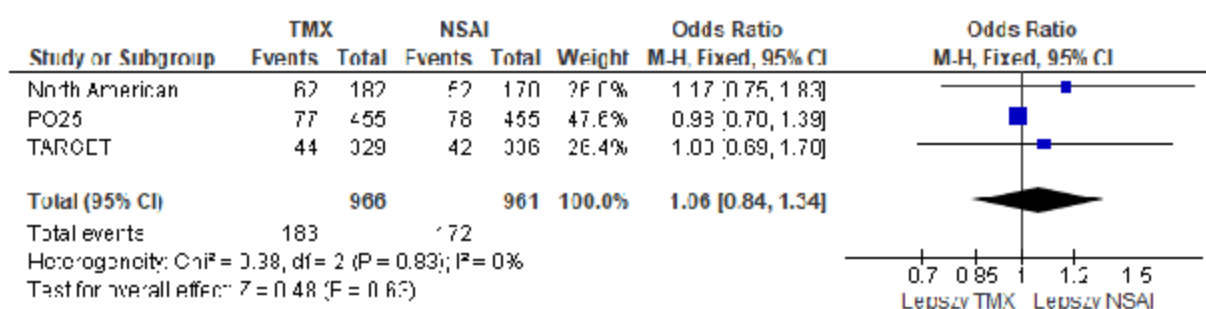
Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	135/327 (41,3%)	33/161 (20,5%)	2,73 (1,75; 4,24), 0,0000	20,79 (12,58; 28,99), 0,0000	4,81 NNH (3,45; 7,95) NNH
TAMX vs NSAI						
North American	mediana 17,7 miesięcy	62/182 (34,1%)	52/170 (30,6%)	1,17 (0,75; 1,83), 0,4861	3,48 (-6,29; 13,24), 0,4852	28,75 NNH (7,55 NNH; 15,90 NNT)
PO25	mediana 32 miesiące	77/455 (16,9%)	78/455 (17,1%)	0,98 (0,70; 1,39), 0,9297	-0,22 (-5,10; 4,67), 0,9297	455,00 NNT (21,44 NNH; 19,59 NNT)
TARGET	mediana 19 miesięcy	44/329 (13,4%)	42/336 (12,5%)	1,08 (0,69; 1,70), 0,7371	0,87 (-4,23; 5,98), 0,7371	114,43 NNH (16,73 NNH; 23,65 NNT)
Metaanaliza (fixed ^{††})	całkowity okres badania	183/966	172/961	1,06 (0,84; 1,34), 0,6321	0,83 (-2,57; 4,24), 0,6319	120,12 NNH (23,59 NNH; 38,85 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

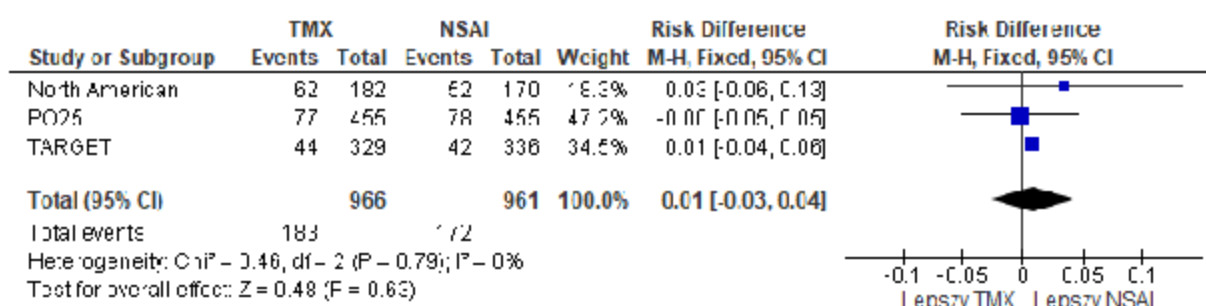
^{††} model efektów stałych.

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TAMX – tamoksyfen.

Rys. 23. Nudności dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 24. Nudności dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.



Tab. 45. Nudności – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAI vs TMX	2,58 (1,56; 4,25), 0,0002	19,96 (11,08; 28,84), 0,0000

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

8.7 Wymioty

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek doświadczających wymiotów wyniósł 30,3% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAI i 13,0% w grupie stosującej NSAI. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,89, 95% CI=(1,73; 4,85)] oraz różnica ryzyka [RD=17,23 p.p., 95% CI=(10,03; 24,43)] wskazują na istotną statystycznie wyższą częstość występowania wymiotów u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do pacjentek stosujących NSAI (por. Tab. 46.).

W Tab. 47. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAI z tamoksyfenem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=3,18, 95% CI=(1,57; 6,42)] oraz różnica ryzyka [RD=17,88 p.p., 95% CI=(10,02; 25,74)] dla porównania z tamoksyfenem wskazują na istotną statystycznie wyższą częstość występowania wymiotów u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do pacjentek stosujących tamoksyfen.

Tab. 46. Wymioty.

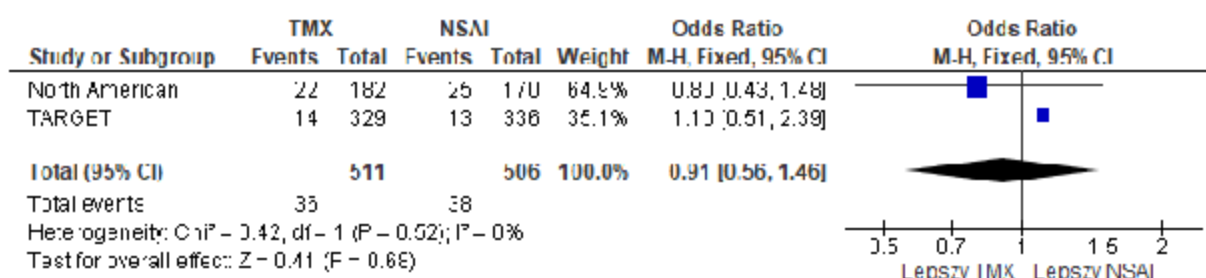
Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	99/327 (30,3%)	21/161 (13,0%)	2,89 (1,73; 4,85), 0,0001	17,23 (10,03; 24,43), 0,0000	5,80 NNH (4,09; 9,97) NNH
TMX vs NSAI						
North American	mediana 17,7 miesięcy	22/182 (12,1%)	25/170 (14,7%)	0,80 (0,43; 1,48), 0,4712	-2,62 (-9,74; 4,51), 0,4715	38,20 NNT (22,18 NNH; 10,26 NNT)
TARGET	mediana 19 miesięcy	14/329 (4,3%)	13/336 (3,9%)	1,10 (0,51; 2,39), 0,8009	0,39 (-2,62; 3,39), 0,8009	258,89 NNH (29,52 NNH; 38,24 NNT)
Metaanaliza (fixed ^{††})	całkowity okres badania	36/511	38/506	0,91 (0,56; 1,46), 0,6846	-0,65 (-3,80; 2,50), 0,6847	153,18 NNT (40,03 NNH; 26,29 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

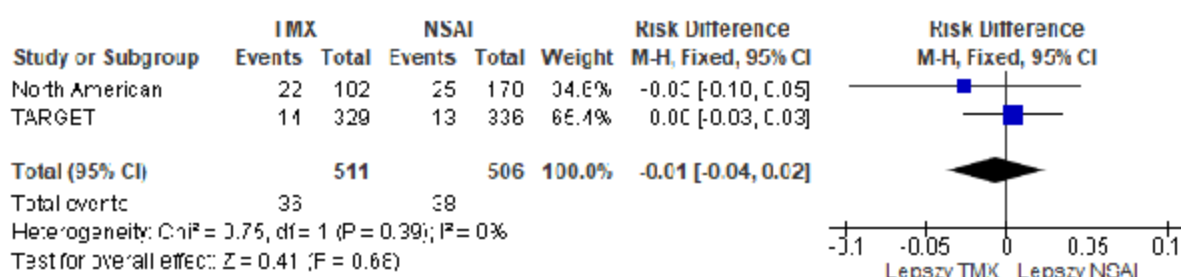
^{††} model efektów stałych.

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

Rys. 25. Wymioty dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 26. Wymioty dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.



Tab. 47. Wymioty – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAI vs TMX	3,18 (1,57; 6,42), 0,0013	17,88 (10,02; 25,74), 0,0000

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

8.8 Zaparcia

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek doświadczających zaparć wyniósł 17,4% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAI i 14,3% w grupie stosującej NSAI. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,27, 95% CI=(0,75; 2,14)] oraz różnica ryzyka [RD=3,15 p.p., 95% CI=(-3,65; 9,94)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 48.).

W Tab. 49. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAI z tamoksyfenem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,08, 95% CI=(0,57; 2,02)] oraz różnica ryzyka [RD=1,81 p.p., 95% CI=(-5,55; 9,17)] nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 48. Zaparcia.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	57/327 (17,4%)	23/161 (14,3%)	1,27 (0,75; 2,14), 0,3782	3,15 (-3,65; 9,94), 0,3640	31,79 NNH (10,06 NNH; 27,43 NNT)
TMX vs NSAI						
PO25	mediana 32 miesiące	48/455 (10,5%)	45/455 (9,9%)	1,07 (0,70; 1,65), 0,7427	0,66 (-3,28; 4,60), 0,7427	151,67 NNH (21,76 NNH; 30,52 NNT)
TARGET	mediana 19 miesięcy	28/329 (8,5%)	21/336 (6,3%)	1,40 (0,78; 2,51), 0,2663	2,26 (-1,71; 6,23), 0,2648	44,24 NNH (16,04 NNH; 58,37 NNT)
Metaanaliza (fixed ^{††})	całkowity okres badania	76/784	66/791	1,18 (0,83; 1,66), 0,3548	1,34 (-1,49; 4,16), 0,3544	74,88 NNH (24,03 NNH; 67,08 NNT)

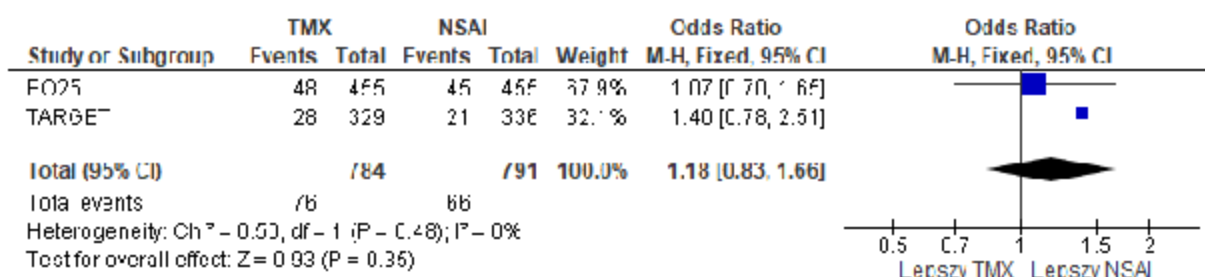
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

[†] model efektów losowych.

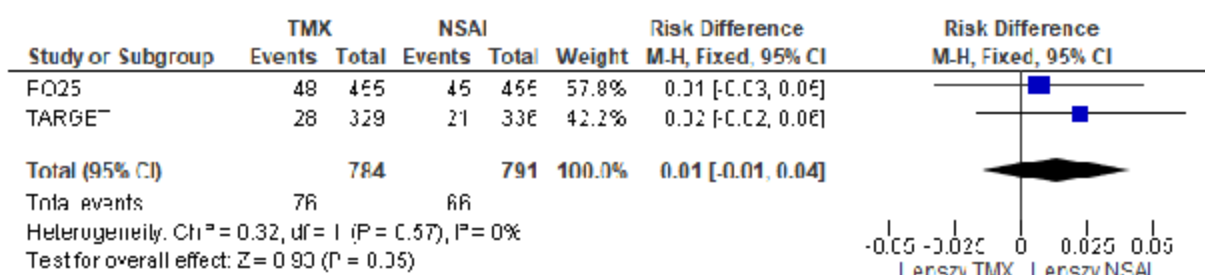
^{††} model efektów stałych.

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

Rys. 27. Zaparcia dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: ilorz szans.



Rys. 28. Zaparcia dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.



Tab. 49. Zaparcia – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAI vs TMX	1,08 (0,57; 2,02), 0,8187	1,81 (-5,55; 9,17), 0,6297

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – ilorz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

8.9 Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek doświadczających zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wyniósł 6,1% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAI i 0,6% w grupie stosującej NSAI. Oszacowane miary efektu: ilorz szans [OR=10,42, 95% CI=(1,39; 78,38)] oraz różnica ryzyka [RD=5,50 p.p., 95% CI=(2,63; 8,36)] wskazują na istotną statystycznie wyższą częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do pacjentek stosujących NSAI (por. Tab. 50.).

W Tab. 51. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich dla skojarzenia abemacyklibu i NSAI z tamoksyfenem. Oszacowane miary efektu: ilorz szans [OR=6,32, 95% CI=(0,78; 50,99)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej, miara efektu różnica ryzyka [RD=2,57 p.p., 95% CI=(-0,64; 5,78)] wskazuje na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do pacjentek stosujących tamoksyfen.

Tab. 50. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

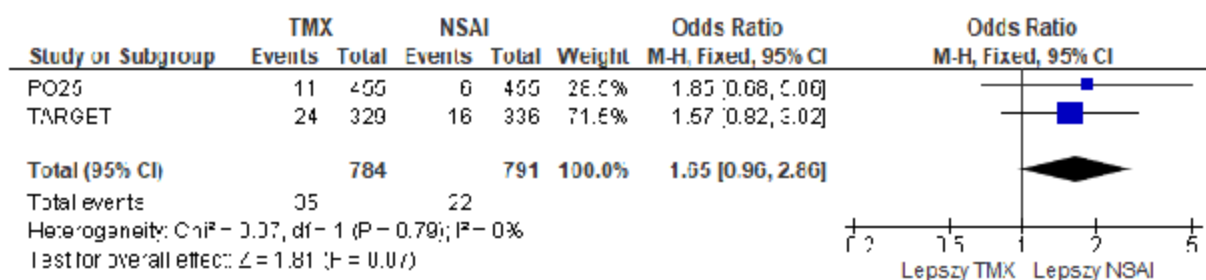
Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	20/327 (6,1%)	1/161 (0,6%)	10,42 (1,39; 78,38), 0,0228	5,50 (2,63; 8,36), 0,0002	18,20 NNH (11,96; 38,05) NNH
TMX vs NSAI						
PO25	mediana 18 miesięcy	11/455 (2,4%)	6/455 (1,3%)	1,85 (0,68; 5,06), 0,2278	1,10 (-0,66; 2,86), 0,2205	91,00 NNH (35,00 NNH; 151,72 NNT)
TARGET	mediana 19 miesięcy	24/329 (7,3%)	16/336 (4,8%)	1,57 (0,82; 3,02), 0,1726	2,53 (-1,08; 6,15), 0,1699	39,48 NNH (16,26 NNH; 92,26 NNT)
Metaanaliza (fixed ^{††})	całkowity okres badania	35/784	22/791	1,65 (0,96; 2,86), 0,0710	1,70 (-0,13; 3,54), 0,0685	58,67 NNH (28,26 NNH; 771,19 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

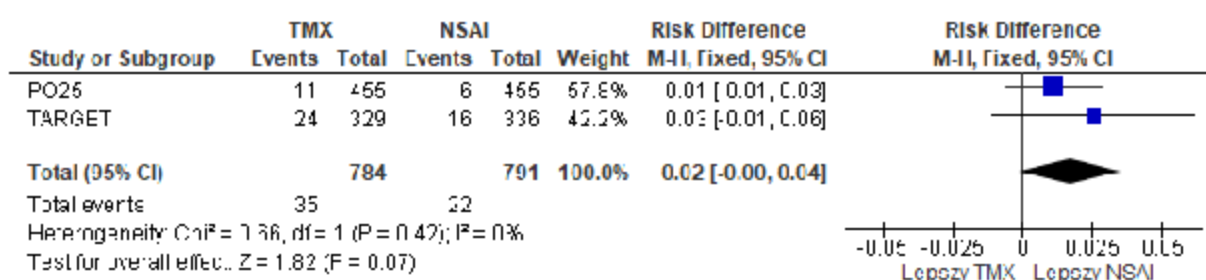
^{††} model efektów stałych,

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

Rys. 29. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 30. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.



Tab. 51. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAI vs TMX	6,32 (0,78; 50,99), 0,0837	3,80 (0,40; 7,20), 0,0286

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

8.10 Zmęczenie

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek doświadczających zmęczenia wyniósł 41,3% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 33,5% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,39, 95% CI=(0,94; 2,07)] oraz różnica ryzyka [RD=7,74 p.p., 95% CI=(-1,29; 16,78)] wskazują na wyższą częstość występowania zmęczenia w grupie przyjmującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż w grupie przyjmującej NSAİ, wyniki nie uzyskały poziomu istotności statystycznej. (por. Tab. 52.).

W Tab. 53. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z tamoksyfenem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,36, 95% CI=(0,78; 2,37)] i różnica ryzyka [RD=7,52 p.p., 95% CI=(-2,51; 17,55)] nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 52. Zmęczenie.

Badanie	Horizont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAİ vs placebo + NSAİ						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	135/327 (41,3%)	54/161 (33,5%)	1,39 (0,94; 2,07), 0,0993	7,74 (-1,29; 16,78), 0,0930	12,91 NNH (5,96 NNH; 77,35 NNT)
TAMX vs NSAİ						
PO25	mediana 32 miesiące	59/455 (13,0%)	58/455 (12,7%)	1,02 (0,69; 1,50), 0,9211	0,22 (-4,13; 4,57), 0,9211	455,00 NNH (21,88 NNH; 24,21 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TAMX – tamoksyfen.

Tab. 53. Zmęczenie – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs TMX	1,36 (0,78; 2,37), 0,2732	7,52 (-2,51; 17,55), 0,1416

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

8.11 Zgon z dowolnej przyczyny

W badaniu MONARCH-3 odsetek pacjentek doświadczających zgonu z dowolnej przyczyny wyniósł 4,6% w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 1,9% w grupie stosującej NSAİ. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,53, 95% CI=(0,72; 8,88)] oraz różnica ryzyka [RD=2,72 p.p., 95% CI=(-0,36; 5,81)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 54.).

W Tab. 55. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z tamoksyfenem. Wyniki oszacowanych miar efektu dla miary względnej [OR=3,61, 95% CI=(0,74; 17,76)] oraz dla miary bezwzględnej [RD=3,31 p.p., 95% CI=(-0,16; 6,78)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 54. Zgon z dowolnej przyczyny.

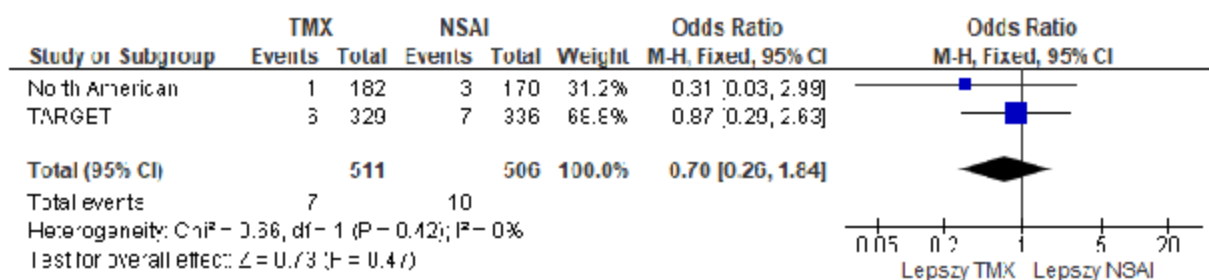
Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAİ vs placebo + NSAİ						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	15/327 (4,6%)	3/161 (1,9%)	2,53 (0,72; 8,88), 0,1466	2,72 (-0,36; 5,81), 0,0833	36,71 NNH (17,22 NNH; 278,37 NNT)
TMX vs NSAİ						
North American	mediana 17,7 miesięcy	1/182 (0,5%)	3/170 (1,8%)	0,31 (0,03; 2,99), 0,3093	-1,22 (-3,47; 1,04), 0,2902	82,29 NNT (96,47 NNH; 28,84 NNT)
TARGET	mediana 19 miesięcy	6/329 (1,8%)	7/336 (2,1%)	0,87 (0,29; 2,63), 0,8091	-0,26 (-2,36; 1,84), 0,8088	385,17 NNT (54,25 NNH; 42,32 NNT)
Metaanaliza (fixed ^{††})	całkowity okres badania	7/511	10/506	0,70 (0,26; 1,84), 0,4662	-0,59 (-2,17; 0,99), 0,4644	169,45 NNT (100,94 NNH; 46,06 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

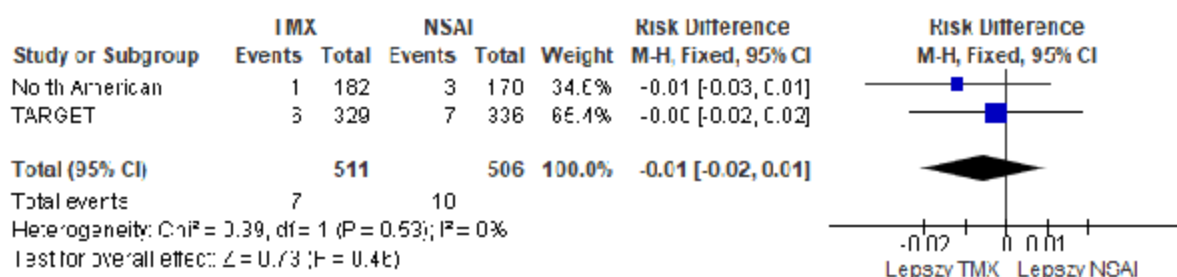
^{††} model efektów stałych.

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

Rys. 31. Zgon z dowolnej przyczyny dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 32. Zgon z dowolnej przyczyny dla porównania TMX vs NSAI. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.



Tab. 55. Zgon z dowolnej przyczyny – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAI vs TMX	3,61 (0,74; 17,76), 0,1137	3,31 (-0,16; 6,78), 0,0612

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMX – tamoksyfen.

9 Analiza wrażliwości – skuteczność eksperymentalna

9.1.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu MONARCH-3 mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 28,18 miesiąca w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ i 14,76 miesiąca w grupie stosującej NSAİ, oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka wyniosła: [HR=0,540, 95% CI=(0,418; 0,698)] (por. Tab. 12.). Z kolei zgodnie z niezależną weryfikacją centralną oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka wyniosła [HR=0,465, 95% CI=(0,339; 0,636)].

W Tab. 57. oraz Tab. 58. przedstawiono wyniki ilorazu ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu z NSAİ z eksemestanem i fulwestranem.

W badaniu FIRST definicja punktu końcowego dotyczącego przeżycia bez progresji przedstawiona w publikacji uwzględnia jedynie progresję choroby, natomiast pozostałych badaniach uwzględniano również zgony z dowolnej przyczyny. Jednakże definicja dla tego punktu końcowego przedstawiona na *ClinicalTrials.gov* jest zgodna z definicją przedstawioną w pozostałych badaniach. W związku z tą nieścisłością przeprowadzono badanie pośrednie za równo z badaniem FIRST jak i bez jego udziału.

W badaniu FALCON więcej niż 10% całej populacji otrzymywało wcześniejszą chemioterapię w stadium zaawansowanym. W związku z tym do porównania pośredniego wykorzystano wyniki dla podgrupy pacjentów, która takiej terapii systemowej nie otrzymywała.

Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,54, 95% CI=(0,37; 0,78)] dla porównania z eksemestanem wskazuje na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ¹¹ niż u pacjentek stosujących eksemestan.

Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,46, 95% CI=(0,31; 0,70)], [HR=0,65, 0,44; 0,94], [HR=0,62, 95% CI=(0,41; 0,92)], odpowiednio dla porównania eksemestanem, fulwestranem z udziałem badania FIRST i fulwestranem bez badania FIRST w porównaniu pośrednim wskazuje na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ¹² niż u pacjentek stosujących wymienione komparatory, wyniki osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

¹¹ Wynik dla porównania ABE + NSAİ vs NSAİ z badania MONARCH-3 oceniony przez badaczy.

¹² Wynik dla porównania ABE + NSAİ vs NSAİ z badania MONARCH-3 z niezależnej weryfikacji centralnej.

Tab. 56. Przeżycie wolne od progresji – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, mediana PFS (miesiące)	Komparator, mediana PFS (miesiące)	HR (95%CI), p
ABE + NSAI vs placebo + NSAI				
MONARCH-3 [#]	mediana 26,73 miesięcy	28,18 miesiąca	14,76 miesiąca	0,540 (0,418; 0,698), <0,001
MONARCH-3 [§]	mediana 26,73 miesięcy	mediana nie osiągnięta	19,36 miesiąca	0,465 (0,339; 0,636), <0,001
EXE vs NSAI				
Iwata 2013	całkowity okres badania	13,8 miesiąca	11,1 miesiąca	1,007 (0,771; 1,317), b.d.
FUL vs NSAI				
FALCON		16,6 miesiąca	13,8 miesiąca	0,752 (0,585; 0,967), b.d.
FIRST	mediana 18,8 miesięcy dla FUL i 12,9 miesięcy dla NSAI	23,4 miesiąca	13,1 miesiąca	0,66 (0,47; 0,92), 0,01
Metaanaliza (fixed ^{††})	całkowity okres badania	–	–	0,72 (0,59; 0,88), 0,001

[#]wynik oceniony przez badaczy

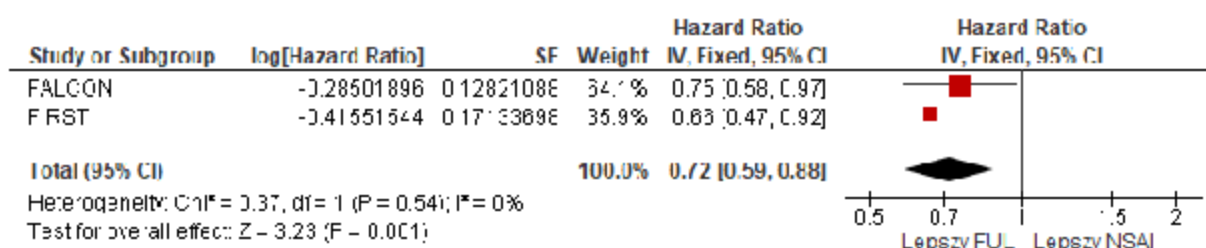
[§]wynik z niezależnej weryfikacji centralnej

*w badaniu wyniki dla PFS przedstawiono dla porównania NSAI vs TMX, co zostało przeliczone w niniejszej analizie dla porównania TMX vs NSAI dla ujednoczenia wyników.

^{††} model efektów stałych.

ABE – abemacyklid; b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; HR – iloraz ryzyka; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; p – wartość p; PFS – przeżycie wolne od progresji.

Rys. 33. Przeżycie wolne od progresji dla porównania FUL vs NSAİ. Miara efektu: iloraz ryzyka.



Tab. 57. Przeżycie wolne od progresji analiza wrażliwości – porównanie pośrednie, wynik dla porównania ABE + NSAİ vs NSAİ z badania MONARCH-3 oceniony przez badaczy.

Porównanie	HR (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	0,54 (0,37; 0,78), 0,001
ABE + NSAİ vs FUL*	0,75 (0,54; 1,04), 0,083
ABE + NSAİ vs FUL [†]	0,72 (0,50; 1,03), 0,071

*porównania uwzględniające badanie FIRST,

[†] porównania bez udziału badania FIRST,

[‡]porównanie na podstawie badania PO25.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; NSAİ – niestero-
 idowy inhibitor aromatazy; p – wartość p.

Tab. 58. Przeżycie wolne od progresji analiza wrażliwości – porównanie pośrednie, wynik dla porównania ABE + NSAİ vs NSAİ z badania MONARCH-3 z niezależnej weryfikacji centralnej.

Porównanie	HR (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	0,46 (0,31; 0,70), 0,000
ABE + NSAİ vs FUL*	0,65 (0,44; 0,94), 0,022
ABE + NSAİ vs FUL [†]	0,62 (0,41; 0,92), 0,019

*porównania uwzględniające badanie FIRST,

[†] porównania bez udziału badania FIRST,

[‡]porównanie na podstawie badania PO25.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; NSAİ – niestero-
 idowy inhibitor aromatazy; p – wartość p.

9.1.2 Przeżycie całkowite (OS)

Zgodnie z danymi opublikowanymi dla badania MONARCH-3 oszacowany HR dla OS wyniósł 0,97, mediana przeżycia nie została osiągnięta a brak przedziałów ufności dla oszacowanej miary HR uniemożliwił wykonanie porównania pośredniego z eksemestaniem czy fulwestran-

tem. Oszacowane miary HR wraz z medianami przeżycia dla komparatorów przedstawiono w Tab. 59.

Tab. 59. Przeżycie całkowite – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies. / dni	Interwencja, mediana OS (miesiące)	Komparator, mediana OS (miesiące)	HR (95%CI), p
ABE + NSAİ vs placebo + NSAİ				
MONARCH-3	mediana 17,8 miesięcy	nieosiągnięta	nieosiągnięta	0,97 (b.d.; b.d.), b.d.
EXE vs NSAİ				
Iwata 2013	całkowity okres badania	nieosiągnięta	60,1 miesięcy	1,062 (0,733; 1,539), b.d.
FUL vs NSAİ				
FIRST	mediana 18,8 miesięcy dla FUL i 12,9 miesięcy dla NSAİ	54,1	48,4	0,70 (0,50; 0,98), 0,04

ABE – abemacyklib; b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; HR – iloraz ryzyka; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OS – przeżycie całkowite; p – wartość p.

9.1.3 Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)

W Tab. 60. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAId z eksemestanem i fulwestranem. Wyniki oszacowanych miar efektu nie uzyskały istotności statystycznej dla miary względnej [OR=1,38, 95% CI=(0,74; 2,56)] i [OR=1,73, 95% CI=(0,86; 3,49)] oraz dla miary bezwzględnej [RD=7,85, 95% CI=(-7,21; 22,91)] i [RD=13,40, 95% CI=(-2,28; 29,08)] odpowiednio dla porównania z eksemestanem i fulwestranem.

Tab. 60. Odsetek obiektywnych odpowiedzi – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	163/328 (49,7%)	61/165 (37,0%)	1,68 (1,15; 2,47), 0,0076	12,73 (3,59; 21,87), 0,0064	7,86 NNT (4,57; 27,89) NNT
EXE vs NSAI						
Iwata 2013	całkowity okres badania	58/132 (43,9%)	50/128 (39,1%)	1,22 (0,75; 2,00), 0,4252	4,88 (-7,09; 16,84), 0,4243	20,50 NNT (14,11 NNH; 5,94 NNT)
FUL vs NSAI						
FIRST	mediana 6,5 miesiąca	32/102 (31,4%)	33/103 (32,0%)	0,97 (0,54; 1,75), 0,9184	-0,67 (-13,41; 12,07), 0,9184	150,09 NNH (7,46 NNH; 8,28 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

† model efektów losowych

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 61. Odsetek obiektywnych odpowiedzi analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	1,38 (0,74; 2,56), 0,3132	7,85 (-7,21; 22,91), 0,3068
ABE + NSAİ vs FUL	1,73 (0,86; 3,49), 0,1247	13,40 (-2,28; 29,08), 0,0939

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.1.4 Odpowiedź klinicznie istotna (CBR)

W Tab. 63. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z eksemestaniem i fulwestranem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,61, 95% CI=(0,79; 3,29)] i różnica ryzyka [RD=8,87 p.p., 95% CI=(-4,35; 22,09)] dla abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu z eksemestaniem oraz [OR=1,09, (0,52; 2,28)] i [RD=0,97, (-14,03; 15,97)] dla abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu z fulwestranem nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 62. Odpowiedź klinicznie istotna – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	256/328 (78,0%)	118/165 (71,5%)	1,42 (0,92; 2,17), 0,1105	6,53 (-1,68; 14,75), 0,1191	15,31 NNT (59,46 NNH; 6,78 NNT)
EXE vs NSAI						
Iwata 2013	całkowity okres badania	99/132 (75,0%)	99/128 (77,3%)	0,88 (0,50; 1,56), 0,6576	-2,34 (-12,70; 8,01), 0,6572	42,67 NNH (7,88 NNH; 12,49 NNT)
FUL vs NSAI						
FIRST	mediana 6,5 miesiąca	74/102 (72,5%)	69/103 (67,0%)	1,30 (0,72; 2,37), 0,3868	5,56 (-6,99; 18,11), 0,3853	17,99 NNT (14,31 NNH; 5,52 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

[†] model efektów losowych.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 63. Odpowiedź klinicznie istotna analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	1,61 (0,79; 3,29), 0,1881	8,87 (-4,35; 22,09), 0,1884
ABE + NSAİ vs FUL	1,09 (0,52; 2,28), 0,8136	0,97 (-14,03; 15,97), 0,8991

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.1.5 Odpowiedź całkowita (CR)

W Tab. 65. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z eksemestaniem i fulwestrantem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują na wyższą częstość występowania odpowiedzi całkowitej na leczenie u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż u pacjentek stosujących eksemestan ([OR=7,23, 95% CI=(0,47; 111,71) oraz [RD=2,97, 95% CI=(-1,00; 6,94))] czy fulwestrant ([OR=14,03, 95% CI=(0,27; 727,94) oraz [RD=3,11, 95% CI=(-0,29; 6,51)]), jednakże wyniki nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 64. Odpowiedź całkowita – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	9/328 (2,7%)	1/165 (0,6%)	4,63 (0,58; 36,84), 0,1478	2,14 (0,01; 4,27), 0,0489	46,78 NNT (23,44; 10076,77) NNT
EXE vs NSAI						
Iwata 2013	całkowity okres badania	2/132 (1,5%)	3/128 (2,3%)	0,64 (0,11; 3,90), 0,6294	-0,83 (-4,18; 2,52), 0,6277	120,69 NNH (23,94 NNH; 39,69 NNT)
FUL vs NSAI						
FIRST	mediana 6,5 miesiąca	0/102 (0,0%)	1/103 (1,0%)	0,33 (0,01; 8,28), 0,5027	-0,97 (-3,63; 1,68), 0,4737	103,00 NNH (27,57 NNH; 59,35 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

[†]model efektów losowych.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 65. Odpowiedź całkowita analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	7,23 (0,47; 111,71), 0,1565	2,97 (-1,00; 6,94), 0,1425
ABE + NSAİ vs FUL	14,03 (0,27; 727,94), 0,1899	3,11 (-0,29; 6,51), 0,0733

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.1.6 Odpowiedź częściowa (PR)

W Tab. 67. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z eksemestaniem i fulwestrantem. Wyniki oszacowanych miar efektu wskazują również na wyższą częstość występowania odpowiedzi częściowej dla porównania abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ z eksemestaniem i fulwestrantem, jednakże oszacowane miary nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 66. Odpowiedź częściowa – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	154/328 (47,0%)	60/165 (36,4%)	1,55 (1,05; 2,27), 0,0256	10,59 (1,47; 19,70), 0,0228	9,45 NNT (5,08; 67,82) NNT
EXE vs NSAI						
Iwata 2013	całkowity okres badania	56/132 (42,4%)	47/128 (36,7%)	1,27 (0,77; 2,09), 0,3473	5,71 (-6,16; 17,57), 0,3460	17,53 NNT (16,23 NNH; 5,69 NNT)
FUL vs NSAI						
FIRST	mediana 6,5 miesiąca	32/102 (31,4%)	32/103 (31,1%)	1,01 (0,56; 1,83), 0,9625	0,30 (-12,38; 12,99), 0,9625	328,31 NNT (8,08 NNH; 7,70 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

† model efektów statycznych.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 67. Odpowiedź częściowa analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	1,22 (0,65; 2,29), 0,5359	4,88 (-10,08; 19,84), 0,5226
ABE + NSAİ vs FUL	1,53 (0,76; 3,11), 0,2348	10,29 (-5,33; 25,91), 0,1966

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.1.7 Stabilna postać choroby (SD)

W Tab. 69. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania pośredniego skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z komparatorami. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,45, 95% CI=(0,23; 0,87)] oraz różnica ryzyka [RD=-19,95 p.p., 95% CI=(-36,44; -3,46)] wskazują na niższą częstość stabilnej postaci choroby¹³ dla abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do fulwestrantu i uzyskały poziomu istotności statystycznej. Porównanie z eksemestaniem nie uzyskało poziomu istotności statystycznej.

¹³ Mniejsza częstość osiągania stabilnej postaci choroby wynika z faktu, że większy odsetek pacjentek przyjmujących abemacyklib z NSAİ uzyskał odpowiedź całkowitą i częściową.

Tab. 68. Stabilna postać choroby – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	128/328 (39,0%)	82/165 (49,7%)	0,65 (0,44; 0,94), 0,0241	-10,67 (-19,95; -1,39), 0,0242	9,37 NNH (5,01; 71,68) NNH
EXE vs NSAI						
Iwata 2013	całkowity okres badania	55/132 (41,7%)	70/128 (54,7%)	0,59 (0,36; 0,97), 0,0362	-13,02 (-25,07; -0,97), 0,0341	7,68 NNH (3,99; 102,59) NNH
FUL vs NSAI						
FIRST	mediana 6,5 miesiąca	57/102 (55,9%)	48/103 (46,6%)	1,45 (0,84; 2,52), 0,1844	9,28 (-4,35; 22,91), 0,1819	10,78 NNT (23,01 NNH; 4,37 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

W badaniach, w których raportowano punkty końcowe takie jak: SD<24 tygodni oraz SD≥24 tygodni, w celu przedstawienia wyniku dla SD w niniejszej analizie zsumowano wartości dla liczby osób, u których wystąpiły te dwa punkty końcowe.,

†† model efektów losowych.

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 69. Stabilna postać choroby analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	1,10 (0,59; 2,06), 0,7611	2,35 (-12,86; 17,56), 0,7620
ABE + NSAİ vs FUL	0,45 (0,23; 0,87), 0,0185	-19,95 (-36,44; -3,46), 0,0177

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.1.8 Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy (SD≥6 miesięcy)

W Tab. 71. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z eksemestaniem i fulwestrantem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,03, 95% CI=(0,53; 1,98)] i [OR=0,58, 95% CI=(0,29; 1,15)] odpowiednio dla porównania z eksemestaniem oraz różnica ryzyka [RD=1,03 p.p., 95% CI=(-13,45; 15,51)] i [RD=-12,42 p.p., 95% CI=(-28,31; 3,47)] odpowiednio dla porównania z eksemestaniem i fulwestrantem nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 70. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	93/328 (28,4%)	57/165 (34,5%)	0,75 (0,50; 1,12), 0,1591	-6,19 (-14,93; 2,55), 0,1651	16,15 NNH (6,70 NNH; 39,20 NNT)
EXE vs NSAI						
Iwata 2013	całkowity okres badania	41/132 (31,1%)	49/128 (38,3%)	0,73 (0,43; 1,21), 0,2218	-7,22 (-18,76; 4,32), 0,2202	13,85 NNH (5,33 NNH; 23,14 NNT)
FUL vs NSAI						
FIRST	mediana 6,5 miesiąca	42/102 (41,2%)	36/103 (35,0%)	1,30 (0,74; 2,29), 0,3591	6,23 (-7,04; 19,49), 0,3578	16,06 NNT (14,20 NNH; 5,13 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

[†] model efektów statycznych,

^{††} model efektów losowych.

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 71. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy analiza wrażliwości analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	1,03 (0,53; 1,98), 0,9356	1,03 (-13,45; 15,51), 0,8891
ABE + NSAİ vs FUL	0,58 (0,29; 1,15), 0,1203	-12,42 (-28,31; 3,47), 0,1254

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.1.9 Odsetek kontroli choroby (DCR)

W Tab. 73. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania pośredniego skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z komparatorami. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=3,03, 95% CI=(1,09; 8,42)] oraz różnica ryzyka [RD=10,19 p.p., 95% CI=(0,60; 19,78)] wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek kontroli wśród pacjentek przyjmujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do eksemestanu. Wyniki dla fulwestrantu nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 72. Odsetek kontroli choroby.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	291/328 (88,7%)	143/165 (86,7%)	1,21 (0,69; 2,13), 0,5080	2,05 (-4,16; 8,27), 0,5174	48,71 NNT (24,03 NNH; 12,10 NNT)
EXE vs NSAI						
Iwata 2013	całkowity okres badania	113/132 (85,6%)	120/128 (93,8%)	0,40 (0,17; 0,94), 0,0361	-8,14 (-15,45; -0,83), 0,0290	12,28 NNH (6,47; 120,01) NNH
FUL vs NSAI						
FIRST	mediana 6,5 miesiąca	89/102 (87,3%)	81/103 (78,6%)	1,86 (0,88; 3,93), 0,1045	8,61 (-1,61; 18,84), 0,0987	11,61 NNH (5,31 NNH; 62,11 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

W badaniach, w których raportowano punkty końcowe takie jak: SD<24 tygodni oraz SD≥24 tygodni, w celu przedstawienia wyniku dla SD w niniejszej analizie zsumowano wartości dla liczby osób, u których wystąpiły te dwa punkty końcowe.,

^{††} model efektów losowych.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 73. Odsetek kontroli choroby – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	3,03 (1,09; 8,42), 0,0341	10,19 (0,60; 19,78), 0,0374
ABE + NSAİ vs FUL	0,65 (0,25; 1,66), 0,3683	-6,56 (-18,53; 5,41), 0,2826

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.1.10 Postępująca postać choroby

W Tab. 75. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z eksemestaniem i fulwestrantem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,23, 95% CI=(0,07; 0,78)] oraz różnica ryzyka [RD=-9,48 p.p., 95% CI=(-17,75; -1,21)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania postępującej postaci choroby u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż u pacjentek stosujących eksemestan. Wyniki porównania pośredniego abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do fulwestrantu nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 74. Postępująca postać choroby – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	12/328 (3,7%)	12/165 (7,3%)	0,48 (0,21; 1,10), 0,0842	-3,61 (-8,07; 0,84), 0,1117	27,67 NNH (12,40 NNH; 119,21 NNT)
EXE vs NSAI						
Iwata 2013	całkowity okres badania	16/132 (12,1%)	8/128 (6,3%)	2,07 (0,85; 5,02), 0,1079	5,87 (-1,10; 12,84), 0,0988	17,03 NNT (9,98 NNH; 7,79 NNT)
FUL vs NSAI						
FIRST	mediana 6,5 miesiąca	10/102 (9,8%)	20/103 (19,4%)	0,45 (0,20; 1,02), 0,0556	-9,61 (-19,19; -0,04), 0,0491	10,40 NNT (5,21; 2534,38) NNT

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

†† model efektów losowych.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 75. Postępująca postać choroby analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	0,23 (0,07; 0,78), 0,0183	-9,48 (-17,75; -1,21), 0,0247
ABE + NSAİ vs FUL	1,07 (0,33; 3,41), 0,9133	6,00 (-4,56; 16,56), 0,2655

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2 Analiza wrażliwości – analiza bezpieczeństwa

9.2.1 Dowolne zdarzenie niepożądane

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających dowolnego zdarzenia niepożądanego w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibem i NSAİ z eksemestaniem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z fulwestrantem.

W Tab. 77. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z eksemestaniem. Wyniki oszacowanych miar efektu wskazują na wyższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż u pacjentek stosujących eksemestaniem dla miary względnej ilorazu szans [OR=3,32, 95% CI=(0,81; 13,59)] oraz dla miary bezwzględnej [RD=1,01, 95% CI=(-6,86; 8,88)], wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 76. Dowolne zdarzenie niepożądane – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAİ vs placebo + NSAİ						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesiący	323/327 (98,8%)	152/161 (94,4%)	4,78 (1,45; 15,77), 0,0102	4,37 (0,62; 8,11), 0,0222	22,90 NNH (12,33; 160,38) NNH
EXE vs NSAİ						
Iwata 2013	całkowity okres badania	136/149 (91,3%)	131/149 (87,9%)	1,44 (0,68; 3,05), 0,3447	3,36 (-3,57; 10,28), 0,3420	29,80 NNH (9,73 NNH; 28,04 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

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

Tab. 77. Dowolne zdarzenie niepożądane analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	3,32 (0,81; 13,59), 0,0953	1,01 (-6,86; 8,88), 0,8015

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2.2 Dowolne zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub 4.

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4. w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i NSAİ z eksemestaniem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z fulwestranem.

W Tab. 79. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z eksemestaniem. Wyniki oszacowanych miar efektu wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4. u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż u pacjentek stosujących eksemestan dla miary względnej [OR=4,05, 95% CI=(1,97; 8,34) oraz dla miary bezwzględnej [RD=32,90 p.p., 95% CI=(20,63; 45,17)].

Tab. 78. Dowlone zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub 4.

Badanie	Horyzont, mies.	Intervencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	191/327 (58,4%)	40/161 (24,8%)	4,25 (2,79; 6,46), 0,0000	33,57 (25,02; 42,11), 0,0000	2,98 NNH (2,37; 4,00) NNH
EXE vs NSAI						
Iwata 2013	całkowity okres badania	28/149 (18,8%)	27/149 (18,1%)	1,05 (0,58; 1,88), 0,8813	0,67 (-8,14; 9,48), 0,8813	149,00 NNH (10,55 NNH; 12,29 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; EXE – eksemetan; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 79. Dowolne zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub 4. analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	4,05 (1,97; 8,34), 0,0001	32,90 (20,63; 45,17), 0,0000

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2.3 Ból głowy

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających bólu głowy w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i NSAİ z fulwestran-tem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z eksemestaniem.

W Tab. 81. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z fulwestranem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=43,00, 95% CI=(2,39; 773,50) oraz różnica ryzyka [RD=16,35 p.p., 95% CI=(6,63; 26,07) dla porównania z fulwestranem wskazują na statystycznie istotną większą częstość bólu głowy u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż u pacjentek stosujących fulwestrant.

Tab. 80. Ból głowy – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAİ vs placebo + NSAİ						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesiący	65/327 (19,9%)	26/161 (16,1%)	1,29 (0,78; 2,12), 0,3209	3,73 (-3,41; 10,87), 0,3062	26,82 NNH (9,20 NNH; 29,29 NNT)
FUL vs NSAİ						
FIRST	mediana 8 vs 5,9 miesiący	0/101 (0,0%)	13/103 (12,6%)	0,03 (0,00*; 0,56), 0,0185	-12,62 (-19,22; - 6,02), 0,0002	7,92 NNT (5,20; 16,61) NNT

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

*0,0019

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 81. Ból głowy analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs FUL	43,00 (2,39; 773,50), 0,0107	16,35 (6,63; 26,07), 0,0010

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2.4 Nudności

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających nudności w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i NSAİ z fulwestrantem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z eksemestanem.

W Tab. 83. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z fulwestrantem. Porównanie pośrednie abemacyklibu z fulwestrantem nie uzyskało poziomu istotności statystycznej.

Tab. 82. Nudności – analiza wrażliwości.

Badanie	Horizont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesiące	135/327 (41,3%)	33/161 (20,5%)	2,73 (1,75; 4,24), 0,0000	20,79 (12,58; 28,99), 0,0000	4,81 NNH (3,45; 7,95) NNH
FUL vs NSAI						
FIRST	mediana 8 vs 5,9 miesiące	11/101 (10,9%)	0/103 (0,0%)	26,30 (1,53; 452,69), 0,0243	10,89 (4,61; 17,17), 0,0007	9,18 NNH (5,82; 21,69) NNH

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

^{††} model efektów stałych.

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 83. Nudności analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs FUL	0,10 (0,01; 1,85), 0,1231	9,90 (-0,43; 20,23), 0,0604

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2.5 Wymioty

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających wymiotów w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i NSAİ z fulwestran-tem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z eksemestaniem.

W Tab. 85. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z fulwestranem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,14, 95% CI=(0,01; 2,48) oraz różnica ryzyka [RD=8,32 p.p., 95% CI=(-0,92; 17,56) dla porównania z fulwestranem nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 84. Wymioty – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAİ vs placebo + NSAİ						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesiący	99/327 (30,3%)	21/161 (13,0%)	2,89 (1,73; 4,85), 0,0001	17,23 (10,03; 24,43), 0,0000	5,80 NNH (4,09; 9,97) NNH
FUL vs NSAİ						
FIRST	mediana 8 vs 5,9 miesiący	9/101 (8,9%)	0/103 (0,0%)	21,26 (1,22; 370,36), 0,0360	8,91 (3,12; 14,71), 0,0026	11,22 NNH (6,80; 32,09) NNH

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

^{††} model efektów stałych.

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

Tab. 85. Wymioty analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs FUL	0,14 (0,01; 2,48), 0,1780	8,32 (-0,92; 17,56), 0,0777

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2.6 Zaparcia

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających zaparcí w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklidu i NSAİ z fulwestran-tem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z eksemestanem.

W Tab. 87. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklidu i NSAİ z fulwestranem. Oszacowana miara efektu: iloraz szans [OR=0,05, 95% CI=(0,00; 0,97)] wskazuje na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zaparcí u pacjentów stosujących abemacyklid w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących fulwestrant. Oszacowana miara różnica ryzyka [RD=-6,75 p.p., 95% CI=(-15,84; 2,34)] nie uzyskała istotności statystycznej.

Tab. 86. Zaparcia – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesiące	57/327 (17,4%)	23/161 (14,3%)	1,27 (0,75; 2,14), 0,3782	3,15 (-3,65; 9,94), 0,3640	31,79 NNH (10,06 NNH; 27,43 NNT)
FUL vs NSAI						
FIRST	mediana 8 vs 5,9 miesiące	10/101 (9,9%)	0/103 (0,0%)	23,75 (1,37; 411,06), 0,0294	9,90 (3,86; 15,95), 0,0013	10,10 NNH (6,27; 25,94) NNH

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

† model efektów losowych.

†† model efektów stałych.

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

Tab. 87. Zaparcia analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs FUL	0,05 (0,00; 0,97), 0,0478	-6,75 (-15,84; 2,34), 0,1458

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; FUL – fulwestrant; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2.7 Zwiększony poziom ALT

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających zwiększonego poziomu ALT w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i NSAİ z eksemestanem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania ni-niejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z fulwestranem.

W Tab. 89. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonego porównania pośredniego skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z eksemestanem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,34, 95% CI=(0,92; 5,95)] i różnica ryzyka [RD=8,64 p.p., 95% CI=(-1,02; 18,30)] nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 88. Zwiększony poziom ALT – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	57/327 (17,4%)	12/161 (7,5%)	2,62 (1,36; 5,04), 0,0039	9,98 (4,20; 15,75), 0,0007	10,02 NNH (6,35; 23,80) NNH
EXE vs NSAI						
Iwata 2013	całkowity okres badania	21/149 (14,1%)	19/149 (12,8%)	1,12 (0,58; 2,19), 0,7341	1,34 (-6,40; 9,08), 0,7339	74,50 NNH (11,01 NNH; 15,63 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

ABE – abemacyklib; ALT – aminotransferaza alaninowa; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 89. Zwiększony poziom ALT analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	2,34 (0,92; 5,95), 0,0742	8,64 (-1,02; 18,30), 0,0795

ABE – abemacyklib; ALT – aminotransferaza alaninowa; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2.8 Zwiększony poziom AST

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających zwiększonego poziomu AST w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibem i NSAİ z NSAİ i eksemestaniem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z fulwestrantem.

W Tab. 91. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z eksemestaniem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,89, 95% CI=(1,19; 7,00)] i [RD=11,38 p.p., 95% CI=(0,98; 21,78)] dla porównania z eksemestaniem wskazują na istotnie statycznie wyższą częstość występowania zwiększonego poziomu AST u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących eksemestan.

Tab. 90. Zwiększony poziom AST – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAİ vs placebo + NSAİ						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesiący	55/327 (16,8%)	12/161 (7,5%)	2,51 (1,30; 4,84), 0,0059	9,37 (3,63; 15,10), 0,0014	10,68 NNH (6,62; 27,54) NNH
EXE vs NSAİ						
Iwata 2013	całkowity okres badania	25/149 (16,8%)	28/149 (18,8%)	0,87 (0,48; 1,58), 0,6496	-2,01 (-10,69; 6,67), 0,6494	49,67 NNT (15,00 NNH; 9,35 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

ABE – abemacyklib; AST – aminotransferaza asparaginianowa; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAİ – nie-steroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 91. Zwiększony poziom AST analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	2,89 (1,19; 7,00), 0,0192	11,38 (0,98; 21,78), 0,0320

ABE – abemacyklib; AST – aminotransferaza asparaginianowa; CI – przedział ufności; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2.9 Zwiększony poziom kreatyniny we krwi

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających zwiększonego poziomu kreatyniny we krwi w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i NSAİ z NSAİ i eksemestaniem. Z uwagi na brak odpowiednich danych (raportowania niniejszego punktu końcowego) w odnalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z fulwestranem.

W Tab. 93. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z eksemestaniem. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=5,25, 95% CI=(1,97; 13,98)] oraz różnica ryzyka [RD=14,80 p.p., 95% CI=(4,12; 25,48)] wskazują na statystycznie istotną wyższą częstość występowania zwiększonego poziomu kreatyniny we krwi u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do pacjentek stosujących eksemestan.

Tab. 92. Zwiększony poziom kreatyniny we krwi – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAİ vs placebo + NSAİ						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesiący	67/327 (20,5%)	7/161 (4,3%)	5,67 (2,54; 12,66), 0,0000	16,14 (10,75; 21,53), 0,0000	6,20 NNH (4,64; 9,30) NNH
EXE vs NSAİ						
Iwata 2013	całkowity okres badania	32/149 (21,5%)	30/149 (20,1%)	1,08 (0,62; 1,90), 0,7754	1,34 (-7,87; 10,56), 0,7753	74,50 NNH (9,47 NNH; 12,70 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

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

Tab. 93. Zwiększony poziom kreatyniny we krwi analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	5,25 (1,97; 13,98), 0,0009	14,80 (4,12; 25,48), 0,0066

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2.10 Poważne zdarzenie niepożądane

Dane odnośnie do odsetka osób doświadczających poważnych działań niepożądanych w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i NSAİ z eksemestaniem i fulwestranem.

W Tab. 95. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibem i NSAİ z eksemestaniem oraz fulwestranem. Wyniki oszacowanych miar efektu, dla porównania z eksemestaniem nie uzyskały istotności statystycznej dla miary względnej [OR=2,17, 95% CI=(0,94; 5,03)] oraz wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż u pacjentek stosujących eksemestan dla miary bezwzględnej [RD=12,62 p.p., 95% CI=(2,09; 23,15)]. Wyniki oszacowanych miar efektu, dla porównania z fulwestranem nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 94. Poważne zdarzenia niepożądane – analiza wrażliwości.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 17,8 miesięcy	90/327 (27,5%)	24/161 (14,9%)	2,17 (1,32; 3,56), 0,0023	12,62 (5,29; 19,94), 0,0007	7,93 NNH (5,01; 18,91) NNH
EXE vs NSAI						
Iwata 2013	całkowity okres badania	19/149 (12,8%)	19/149 (12,8%)	1,00 (0,51; 1,98), 1,0000	0,00 (-7,57; 7,57), 1,0000	N.A. NNH (13,20 NNH; 13,20 NNT)
FUL vs NSAI						
FIRST	mediana 8 vs 5,9 miesięcy	24/101 (23,8%)	22/103 (21,4%)	1,15 (0,59; 2,21), 0,6814	2,40 (-9,07; 13,87), 0,6813	41,61 NNH (7,21 NNH; 11,03 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 95. Poważne zdarzenie niepożądane analiza wrażliwości— porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	2,17 (0,94; 5,03), 0,0707	12,62 (2,09; 23,15), 0,0189
ABE + NSAİ vs FUL	1,89 (0,83; 4,31), 0,1318	10,22 (-3,39; 23,83), 0,1411

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2.11 Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych

Dane odnośnie do odsetka osób, u których nastąpił zgon z powodu zdarzeń niepożądanych w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i NSAİ z eksemestaniem oraz fulwestrantem.

W Tab. 97. przedstawiono wyniki ilorazu szans oraz różnicy ryzyka dla przeprowadzonych porównań pośrednich skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z eksemestaniem i fulwestrantem. Oszacowane miary efektu, iloraz szans oraz różnica nie uzyskały istotności statystycznej w porównaniu pośrednim abemacyklibu z NSAİ do eksemestanu lub fulwestrantu.

Tab. 96. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
ABE + NSAI vs placebo + NSAI						
MONARCH-3	mediana 26,73 miesięcy	11/327 (3,4%)	2/161 (1,2%)	2,77 (0,61; 12,64), 0,1889	2,12 (-0,48; 4,72), 0,1094	47,13 NNH (21,19 NNH; 210,23 NNT)
EXE vs NSAI						
Iwata 2013	całkowity okres badania	3/149 (2,0%)	1/149 (0,7%)	3,04 (0,31; 29,58), 0,3379	1,34 (-1,27; 3,95), 0,3132	74,50 NNH (25,31 NNH; 78,96 NNT)
FUL vs NSAI						
FIRST	mediana 8 vs 5,9 miesięcy	0/101 (0,0%)	1/103 (1,0%)	0,34 (0,01; 8,36), 0,5065	-0,97 (-3,63; 1,69), 0,4748	103,00 NNT (59,12 NNH; 27,52 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

^{††} model efektów stałych.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 97. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
ABE + NSAİ vs EXE	0,91 (0,06; 14,07), 0,9469	0,78 (-2,90; 4,46), 0,6782
ABE + NSAİ vs FUL	8,15 (0,20; 326,23), 0,2652	3,09 (-0,63; 6,81), 0,1035

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; NSAİ – niesteroidowy inhibitor aromatazy; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Poniżej zestawiono wyniki dla pozostałych punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa terapii raportowanych w badaniu MONARCH-3, a dla których nie było wystarczających danych do przeprowadzenia porównań pośrednich względem tamoksyfenu, eksemestanu czy fulwestrantu lub (niniejsze punkty końcowe nie były raportowane w badaniach uwzględnionych w porównaniach pośrednich). Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania większości raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż w grupie stosującej NSAİ.

U pacjentek stosujących skojarzenie abemacyklibu z NSAİ wystąpiło mniej zdarzeń niż u pacjentek stosujących NSAİ w zakresie zgonu z powodu ogólnego fizycznego pogorszenia stanu zdrowia oraz z powodu nagłego zgonu, jednak wyniki te nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 98).

Tab. 98. Pozostałe zdarzenia niepożądane – ABE + NSAİ vs placebo + NSAİ (MONARCH-3).

Punkt końcowy	Horyzont, mies.	ABE + NSAİ, n/N (%)	NSAİ, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
anemia	mediana 26,73 miesiący	103/327 (31,5%)	13/161 (8,1%)	5,23 (2,84; 9,66), 0,0000	23,42 (16,86; 29,99), 0,0000	4,27 NNH (3,33; 5,93) NNH
ból brzucha	mediana 26,73 miesiący	102/327 (31,2%)	21/161 (13,0%)	3,02 (1,81; 5,06), 0,0000	18,15 (10,92; 25,38), 0,0000	5,51 NNH (3,94; 9,16) NNH
ciężkie zdarzenia nie- pożądane - infekcja płuc	mediana 17,8 miesiący	9/327 (2,8%)	0/161 (0,0%)	9,63 (0,56; 166,58), 0,1193	2,75 (0,75; 4,76), 0,0072	36,33 NNH (21,02; 133,98) NNH
infekcje i infestacje	mediana 17,8 miesiący	128/327 (39,1%)	46/161 (28,6%)	1,61 (1,07; 2,42), 0,0224	10,57 (1,82; 19,33), 0,0180	9,46 NNH (5,17; 55,08) NNH
leukopenia	mediana 26,73 miesiący	72/327 (22,0%)	4/161 (2,5%)	11,08 (3,97; 30,93), 0,0000	19,53 (14,44; 24,63), 0,0000	5,12 NNH (4,06; 6,93) NNH
neutropenia	mediana 26,73 miesiący	143/327 (43,7%)	3/161 (1,9%)	40,93 (12,79; 130,96), 0,0000	41,87 (36,10; 47,64), 0,0000	2,39 NNH (2,10; 2,77) NNH
wysypka	mediana 26,73 miesiący	50/327 (15,3%)	8/161 (5,0%)	3,45 (1,60; 7,47), 0,0017	10,32 (5,18; 15,47), 0,0001	9,69 NNH (6,47; 19,32) NNH
zmniejszony apetyt	mediana 26,73 miesiący	86/327 (26,3%)	17/161 (10,6%)	3,02 (1,73; 5,29), 0,0001	15,74 (9,01; 22,47), 0,0000	6,35 NNH (4,45; 11,10) NNH

Punkt końcowy		Horyzont, mies.	ABE + NSAI, n/N (%)	NSAI, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
zgon:	infekcja płuc	mediana 26,73 miesiący	4/327 (1,2%)	0/161 (0,0%)	4,49 (0,24; 83,97), 0,3145	1,22 (-0,30; 2,74), 0,1150	81,75 NNH (36,44 NNH; 335,47 NNT)
	zator	mediana 26,73 miesiący	2/327 (0,6%)	0/161 (0,0%)	2,48 (0,12; 51,98), 0,5583	0,61 (-0,66; 1,88), 0,3456	163,50 NNH (53,12 NNH; 151,65 NNT)
	niedokrwienie mózgu	mediana 26,73 miesiący	1/327 (0,3%)	0/161 (0,0%)	1,48 (0,06; 36,63), 0,8093	0,31 (-0,82; 1,43), 0,5938	327,00 NNH (69,95 NNH; 122,26 NNT)
	zapalenie płuc	mediana 26,73 miesiący	1/327 (0,3%)	0/161 (0,0%)	1,48 (0,06; 36,63), 0,8093	0,31 (-0,82; 1,43), 0,5938	327,00 NNH (69,95 NNH; 122,26 NNT)
	niewydolność oddechowa	mediana 26,73 miesiący	2/327 (0,6%)	0/161 (0,0%)	2,48 (0,12; 51,98), 0,5583	0,61 (-0,66; 1,88), 0,3456	163,50 NNH (53,12 NNH; 151,65 NNT)
	ogólne fizycz- ne pogorszenie stanu zdrowia	mediana 26,73 miesiący	0/327 (0,0%)	1/161 (0,6%)	0,16 (0,01; 4,03), 0,2680	-0,62 (-2,16; 0,91), 0,4275	161,00 NNT (109,52 NNH; 46,40 NNT)
	nagły zgon	mediana 26,73 miesiący	0/327 (0,0%)	1/161 (0,6%)	0,16 (0,01; 4,03), 0,2680	-0,62 (-2,16; 0,91), 0,4275	161,00 NNT (109,52 NNH; 46,40 NNT)
	z powodu cho- roby	mediana 17,8 miesiący	3/327 (0,9%)	1/161 (0,6%)	1,48 (0,15; 14,36), 0,7345	0,30 (-1,30; 1,89), 0,7156	337,48 NNH (52,90 NNH; 77,06 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

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

11 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z większością komparatorów – porównanie bezpośrednie było możliwe jedynie z NSAİ (badanie MONARCH-3). Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach *ClinicalTrials.gov* oraz *ClinicalTrialsRegister.eu* nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym skojarzenie abemacyklibu z NSAİ porównywano by z eksemestanem, fulwestranem czy tamoksyfenem). Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich. Należy zauważyć, że wnioskowanie to wiąże się z dużą niepewnością.

Kolejnym problemem jest mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ – zidentyfikowano jedno randomizowane kontrolowane badanie, które objęło populację 493 pacjentek. W pozostałych badaniach, które uwzględnione zostały w porównaniach pośrednich, włączono zróżnicowaną liczbę pacjentek – od 205 do 907 pacjentek.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak oceny skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego dla abemacyklibu co wynika z faktu, że dane są jeszcze zbierane. Jednak w niniejszej analizie przeprowadzono porównanie skojarzenia abemacyklibu z NSAİ z każdym z komparatorów w zakresie przeżycia wolnego od progresji, który jest drugim najczęściej wykorzystywanym punktem końcowym w ocenie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych.

Dość dużym ograniczeniem jest ograniczona możliwość porównania pośredniego występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ze wszystkimi komparatorami. W publikacjach raportowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, które to były odmienne dla dotychczas stosowanych hormonoterapii i wnioskowanego skojarzenia abemacyklibu z NSAİ.

Do przeglądu włączono również badania, w których odsetek pacjentek ze statusem receptora HER2-ujemnym nie był uwzględniony w charakterystyce początkowej populacji, ze względu na fakt, że status tego receptora zaczęto weryfikować po ukazaniu się wytycznych ASCO w 2007 r.

Jako dodatkowe ograniczenia można wymienić:

- sponsorowanie badań, zarówno w przypadku rozważanej interwencji, jak i komparatorów (bezpośrednich i pomocniczych), przez ich producentów – obniża to wiarygodność danych, przy czym w sytuacji, kiedy dotyczy to wszystkich analizowanych produktów, nie powinno mieć dużego wpływu na wyniki analizy porównawczej,
- jedno z badań uwzględnionych w porównaniach pośrednich zostało przeprowadzone w sposób niezaślepiony,
- w części badań nie zidentyfikowano opisu procesu randomizacji oraz informacji o pacjentach, którzy nie ukończyli badania,

- w większości badań nie podano precyzyjnie horyzontu badania oraz przeciętnego okresu obserwacji (mediany/średniej).

Dodatkowo nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej skojarzenia abemacyklibu z NSAİ.

12 Dyskusja

12.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem pracy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Verzenio[®] (substancja czynna abemacyklib) stosowanego w skojarzeniu z NSAİ w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u kobiet bez uprzedniej terapii systemowej w zaawansowanym raku piersi [REDACTED].

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA, w tym zrzeszonych w INAHTA. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia abemacyklibu z NSAİ oceniono na tle NSAİ oraz dodatkowo przeprowadzono porównania pośrednie (ze względu na brak bezpośrednich dowodów klinicznych) z eksemestanem, fulwestranem i tamoksyfenem. Ryzyko błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane. Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR. Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Porównania pośrednie przeprowadzono metodą Buchera.

Do dnia 14.12.2018 r. (w przypadku badań związanych z przedmiotową interwencją) i do dnia 17.12.2018 r. (w przypadku badań związanych z komparatorami) w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono łącznie do analizy 30 publikacji, dotyczących 7 badań:

- 7 badań (30 publikacji) włączonych do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa:
 - 1 badanie RCT – MONARCH-3 (6 publikacji) dla abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ,
 - 2 badania RCT dla porównania fulwestrantu w dawce nasyconej 500 mg vs anastrozol,
 - 1 badanie RCT dla porównania eksemestan vs anastrozol,
 - 3 badania RCT dla porównania tamoksyfen vs NSAİ (anastrozol lub letrozol);

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano łącznie pięć przeglądów systematycznych (w pięciu publikacjach), natomiast nie zidentyfikowano żadnych raportów HTA dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

Do niniejszego przeglądu dla interwencji włączono jedno badanie RCT – MONARCH-3 i oceniono, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. W przypadku badań dla komparatorów ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane dla badania FALCON oceniono na niskie, dla badań Iwata 2013, North American, PO25 i TARGET na nieznanie, natomiast w badaniu FIRST na wysokie ze względu na brak zaślepienia.

Włączone badania RCT (na podstawie których przeprowadzono analizę skuteczności eksperymentalnej oraz bezpieczeństwa), prowadzono w populacji zbliżonej do wnioskowanej –

we wszystkich badaniach populację stanowiły kobiety po menopauzie z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi o medianie wieku w zakresie 62-68 lat. We wszystkich badaniach włączono pacjentki bez uprzedniej hormonoterapii w zaawansowanym raku piersi, jednakże kryteria przeglądu dla komparatorów dopuszczały badania, w których pacjentki przeszły nie więcej niż jedną linię chemioterapii w stadium zaawansowanym, aby nie ograniczać możliwości porównania z badaną interwencją. W dwóch badaniach, FALCON oraz PO25, kryteria włączenia obejmowały takie pacjentki, stanowiły one odpowiednio 17% i 10% całkowitej populacji. Kryteria włączenia uwzględniały pacjentki niezależnie od stanu menopauzalnego, jednakże do wszystkich odnalezionych badań włączano pacjentki po menopauzie.

We wszystkich badaniach większość populacji stanowiły pacjentki z guzem hormonozależnym (ER+ i/lub PgR+). Status receptora HER2 uwzględniono w charakterystyce początkowej pacjentek jedynie w trzech badaniach – MONARCH-3, FALCON i FIRST. W badaniu MONARCH-3 i FALCON wszystkie pacjentki charakteryzowały się brakiem nadekspresji HER2, natomiast w badaniu FIRST około 18% pacjentek w całkowitej populacji charakteryzowało się nadekspresją tego receptora, co było dopuszczalne w kryteriach włączenia, gdzie pacjentki z HER2-ujemny lub nieznanym statusem receptora powinny stanowić 80% populacji. W pozostałych badaniach nie podano informacji na ten temat w charakterystyki początkowej pacjentów.

W badaniu MONARCH-3 jako terapia skojarzona z abemacyklibem oraz jako komparator w monoterapii stosowano jeden z dwóch leków z grupy NSAİ – anastrozol lub letrozol, a wybór jednego z nich należał do lekarza (większość pacjentów w badaniu – 79% otrzymywało letrozol). Wyniki w badaniu podano łącznie dla tych dwóch leków, jako że należą one do tej samej grupy niesteroidowych inhibitorów aromatazy oraz ze względu na dostępne dane kliniczne. Badanie Rose 2003 przeprowadzone w populacji pacjentów w drugiej linii leczenia wykazało, że te dwa leki charakteryzują się podobną skutecznością i zbliżonym profilem bezpieczeństwa (tzw. efekt klasy) [Rose 2003].

Przeprowadzono porównanie bezpośrednie z NSAİ mg oraz porównania pośrednie:

- abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ vs eksemestan,
- abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ vs fulwestrant,
- abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ vs tamoksyfen.

Jakość przeprowadzonych porównań również się różniła – w przypadku porównania z NSAİ była wysoka (porównanie bezpośrednie), w przypadku pozostałych komparatorów – umiarkowana (porównania pośrednie).

12.2 Wyniki

12.2.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim skojarzenia abemacyklibu i NSAİ z NSAİ (badanie MONARCH-3) oraz na porównaniach pośrednich wnioskowanego skojarzenia z eksemestaniem, fulwestrantem oraz tamoksyfenem.

W analizie skuteczności porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i NSAİ z NSAİ uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu MONARCH-3 – przeżycie wolne od progresji, a także:
- drugorzędowych punktów końcowych w badaniu MONARCH-3:
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie,
 - odpowiedź częściowa na leczenie,
 - stabilna postać choroby.

W analizie skuteczności porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i NSAİ z eksemestanem uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji,
- progresji.

W analizie skuteczności porównania terapii skojarzonej abemacyklibu i NSAİ z tamoksyfenem uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji, zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji,
- odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie,
- odpowiedzi klinicznie istotnych,
- odpowiedzi częściowych,
- progresji.

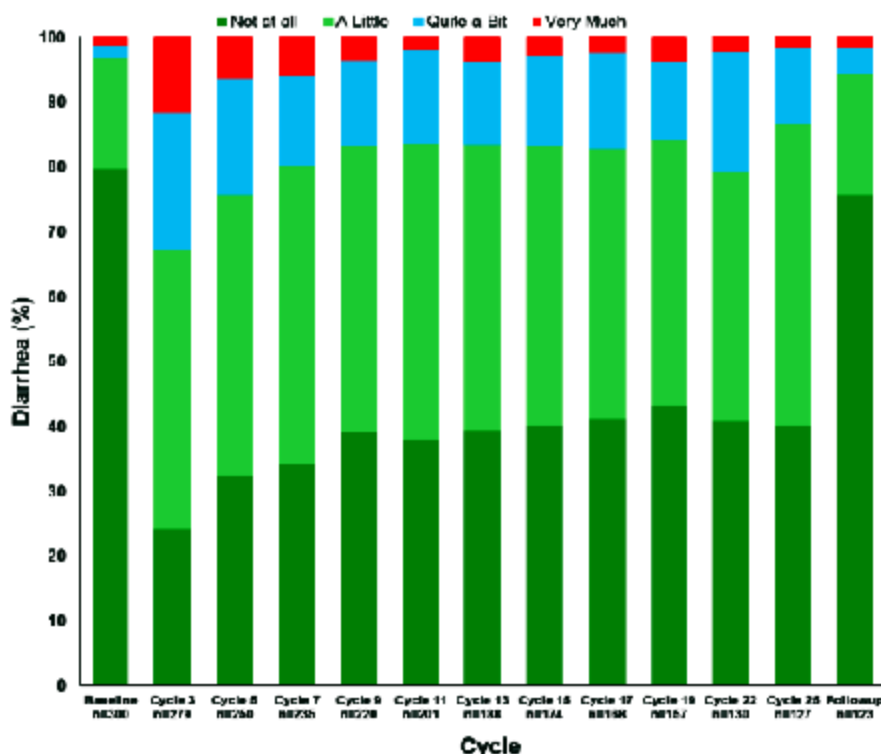
Wyniki, dla których nie uzyskano istotności statystycznej, również w większości przypadków wskazywały na przewagę leczenia z zastosowaniem abemacyklibu w porównaniu do komparatorów.

Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować o wyższej skuteczności skojarzenia abemacyklibu z NSAİ w porównaniu do komparatorów.

W skalach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wystąpiły istotne statystyczne różnice w związku z pogorszeniem ogólnej oceny stanu zdrowia, pełnienia ról życiowych oraz funkcjonowania społecznego, nie mniej jednak wyniki te nie osiągnęły istotności klinicznej. W skalach objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wystąpiły istotne statystyczne różnice w związku ze zwiększeniem natężenia objawów w zakresie występowania zmęczenia, nudności i wymiotów, utraty apetytu oraz biegunki w grupie przyjmującej terapię skojarzoną, jedynie biegunka była zdarzeniem klinicznie istotnym (por. Tab. 32). Nie mniej jednak biegunka nie miała wpływu na istotne klinicznie zmiany w ogólnej ocenie stanu zdrowia ani w domenach skali funkcjonalnej.

Analiza poszczególnych cykli leczenia wykazała, że na początku stosowania terapii skojarzonej częstość występowania biegunek była wysoka, jednak po trzecim cyklu leczenia natężenie biegunek malało.

Rys. 34. Abemacyklb w skojarzeniu z NSAİ – skala objawów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w poszczególnych cyklach leczenia.



Najważniejsze wyniki niniejszej analizy skuteczności eksperymentalnej oraz analizy wrażliwości przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 99.).

Tab. 99. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej abemacyklbu w skojarzeniu z NSAİ.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
Przeżycie wolne od progresji [#]	ABE + NSAİ mg vs NSAİ	HR=0,540, 95% CI=(0,418; 0,698), p<0,001
	ABE + NSAİ vs TMK	HR=0,39, 95% CI=(0,29; 0,52), p<0,001
	ABE + NSAİ vs EXE	HR=0,54, 95% CI=(0,37; 0,78), p=0,001
	ABE + NSAİ vs FUL*	HR=0,75, 95% CI=(0,54; 1,04), p=0,083
	ABE + NSAİ vs FUL [†]	HR=0,72, 95% CI=(0,50; 1,03), p=0,071
Przeżycie wolne od progresji [§]	ABE + NSAİ mg vs NSAİ	HR=0,465, 95% CI=(0,339; 0,636), p<0,001
	ABE + NSAİ vs TMK	HR=0,33, 95% CI=(0,24; 0,47); p=0,000
	ABE + NSAİ vs EXE	HR=0,46, 95% CI=(0,31; 0,70), p=0,000
	ABE + NSAİ vs FUL*	HR=0,65, 95% CI=(0,44; 0,94), p=0,022
	ABE + NSAİ vs FUL [†]	HR=0,62, 95% CI=(0,41; 0,92), p=0,019

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=1,68, 95% CI=(1,15; 2,47), p=0,0076 RD=12,73 p.p., 95% CI=(3,59; 21,87), p=0,0064
	ABE + NSAID vs TMAK	OR=2,24, 95% CI=(1,31; 3,84), p=0,0033 RD=18,20 p.p., 95% CI=(6,81; 29,59), p=0,0017
	ABE + NSAID vs EXE	OR=1,38, 95% CI=(0,74; 2,56), p=0,3132 RD=7,85 p.p., 95% CI=(-7,21; 22,91), p=0,3068
	ABE + NSAID vs FUL	OR=1,73, 95% CI=(0,86; 3,49), p=0,1247 RD=13,4 p.p., 95% CI=(-2,28; 29,08), p=0,0939
Odpowiedź klinicznie istotna	ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=1,42, 95% CI=(0,92; 2,17), p=0,1105 RD=6,53 p.p., 95% CI=(-1,68; 14,75), p=0,1191
	ABE + NSAID vs TMAK	OR=2,00, 95% CI=(1,17; 3,43), p=0,0117 RD=15,00 p.p., 95% CI=(3,49; 26,51), p=0,0106
	ABE + NSAID vs EXE	OR=1,61, 95% CI=(0,79; 3,29), p=0,1881 RD=8,87 p.p., 95% CI=(-4,35; 22,09), p=0,1884
	ABE + NSAID vs FUL	OR=1,09, 95% CI=(0,52; 2,28), p=0,8136 RD=0,97 p.p., 95% CI=(-14,03; 15,97), p=0,8991
Odpowiedź całkowita	ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=4,63, 95% CI=(0,58; 36,84), p=0,1478 RD=2,14 p.p., 95% CI=(0,01; 4,27), p=0,0489
	ABE + NSAID vs TMAK	OR=7,85, 95% CI=(0,86; 71,37), p=0,0674 RD=4,49 p.p., 95% CI=(0,13; 8,85), p=0,0438
	ABE + NSAID vs EXE	OR=7,23, 95% CI=(0,47; 111,71), p=0,1565 RD=2,97 p.p., 95% CI=(-1,00; 6,94), p=0,1425
	ABE + NSAID vs FUL	OR=14,03, 95% CI=(0,27; 727,94), p=0,1899 RD=3,11 p.p., 95% CI=(-0,29; 6,51), p=0,0733
Odpowiedź częściowa	ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=1,55, 95% CI=(1,05; 2,27), p=0,0256 RD=10,59 p.p., 95% CI=(1,47; 19,70), p=0,0228
	ABE + NSAID vs TMAK	OR=1,85, 95% CI=(1,19; 2,87), p=0,0064 RD=13,57 p.p., 95% CI=(3,74; 23,40), p=0,0068
	ABE + NSAID vs EXE	OR=1,22, 95% CI=(0,65; 2,29), p=0,5359 RD=4,88 p.p., 95% CI=(-10,08; 19,84), p=0,5226
	ABE + NSAID vs FUL	OR=1,53, 95% CI=(0,76; 3,11), p=0,2348 RD=10,29 p.p., 95% CI=(-5,33; 25,91), p=0,1966
Stabilna postać choroby	ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=0,65, 95% CI=(0,44; 0,94), p=0,0241 RD=-10,67 p.p., 95% CI=(-19,95; -1,39), p=0,0242
	ABE + NSAID vs TMAK	OR=0,82, 95% CI=(0,46; 1,48), p=0,5161 RD=-5,38 p.p., 95% CI=(-19,40; 8,64), p=0,4519
	ABE + NSAID vs EXE	OR=1,10, 95% CI=(0,59; 2,06), p=0,7611 RD=2,35 p.p., 95% CI=(-12,86; 17,56), p=0,7620
	ABE + NSAID vs FUL	OR=0,45, 95% CI=(0,23; 0,87), p=0,0185 RD=-19,95 p.p., 95% CI=(-36,44; -3,46), p=0,0177
Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy	ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=0,75, 95% CI=(0,50; 1,12), p=0,1591 RD=-6,19 p.p., 95% CI=(-14,93; 2,55), p=0,1651
	ABE + NSAID vs TMAK	OR=0,90, 95% CI=(0,55; 1,48), p=0,6853 RD=-2,69 p.p., 95% CI=(-12,95; 7,57), p=0,6074
	ABE + NSAID vs EXE	OR=1,03, 95% CI=(0,53; 1,98), p=0,9356 RD=1,03 p.p., 95% CI=(-13,45; 15,51), p=0,8891
	ABE + NSAID vs FUL	OR=0,58, 95% CI=(0,29; 1,15), p=0,1203

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
		RD=-12,42 p.p., 95% CI=(-28,31; 3,47), p=0,1254
Odsetek kontroli choroby	ABE + NSAI mg vs NSAI	OR= 1,21, 95% CI=(0,69; 2,13), p=0,5080 RD=2,05, 95% CI=(-4,16; 8,27), p=0,5174
	ABE + NSAI vs TMK	OR=1,66, 95% CI=(0,74; 3,71), p=0,2195 RD=9,73, 95% CI=(-5,72; 25,18), p=0,2171
	ABE + NSAI vs EXE	OR=3,03, 95% CI=(1,09; 8,42), p=0,0341 RD=10,19, 95% CI=(0,60; 19,78), p=0,0374
	ABE + NSAI vs FUL	OR=0,65, 95% CI=(0,25; 1,66), p=0,3683 RD=-6,56, 95% CI=(-18,53; 5,41), 0,2826
Postępująca postać choroby	ABE + NSAI mg vs NSAI	OR=0,48, 95% CI=(0,21; 1,10), p=0,0842 RD=-3,61 p.p., 95% CI=(-8,07; 0,84), p=0,1117
	ABE + NSAI vs TMK	OR=0,34, 95% CI=(0,14; 0,82), p=0,0170 RD=-12,26, 95% CI=(-21,47; -3,05), p=0,0091
	ABE + NSAI vs EXE	OR=0,23, 95% CI=(0,07; 0,78), p=0,0183 RD=-9,48 p.p., 95% CI=(-17,75; -1,21), p=0,0247
	ABE + NSAI vs FUL	OR=1,07, 95% CI=(0,33; 3,41), p=0,9133 RD=6,00 p.p., 95% CI=(-4,56; 16,56), p=0,2655

*Wynik dla porównania ABE + NSAI vs NSAI z badania MONARCH-3 oceniony przez badaczy.

§ Wynik dla porównania ABE + NSAI vs NSAI z badania MONARCH-3 z niezależnej weryfikacji centralnej.

*Porównanie uwzględniające badanie FIRST.

† Porównanie bez udziału badania FIRST.

ABE – abemacyklid; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; HR – iloraz ryzyka; NSAI – niesteroidowy inhibitor; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TMK – tamoksyfen.

12.2.2 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim skojarzenia abemacyklidu i NSAI z NSAI (badanie MONARCH-3) oraz na porównaniach pośrednich wnioskowanego skojarzenia z eksemestaniem, fulwestrantem i tamoksyfenem.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała, że:

- analiza wyników dla dowolnego zdarzenia niepożądanego, dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4, nudności, biegunki, anemii, wymiotów, łysienia, zwiększony poziomu kreatyniny we krwi, zwiększonego poziomu ALT, zwiększonego poziomu AST, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, poważnych zdarzeń niepożądanych, neutropenii, infekcji i infestacji, bólu brzucha, leukopenii oraz zmniejszonego apetytu wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentek stosujących abemacyklid w skojarzeniu z NSAI niż u pacjentek stosujących NSAI, w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej,
- analiza wyników dla dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4., zwiększonego poziomu kreatyniny we krwi, zwiększonego poziomu AST wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentek stosujących abemacyklid w skojarzeniu z NSAI niż u pacjentek stosujących eksemestan w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej,

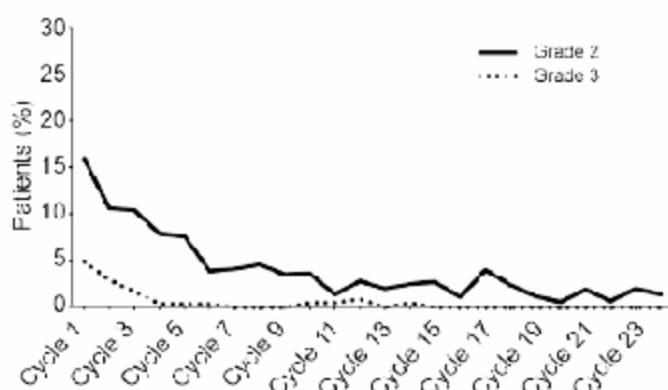
- analiza wyników dla dowolnego zdarzenia niepożądanego wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż u pacjentek stosujących eksemestan, w zakresie miary względnej,
- analiza wyników dla poważnego zdarzenia niepożądanego wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż u pacjentek stosujących eksemestan, w zakresie miary bezwzględnej,
- analiza wyników dla bólu głowy wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż u pacjentek stosujących fulwestrant, w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej,
- analiza wyników dla dowolnego zdarzenia niepożądanego, nudności, biegunki, wymiotów oraz łysienia wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ niż u pacjentek stosujących tamoksyfen w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej.

Dla niektórych punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa analizowanych w badaniu MONARCH-3, nie zidentyfikowano odpowiednich punktów końcowych w badaniach dla komparatorów, co uniemożliwiło przeprowadzenie dla nich porównań pośrednich.

Na podstawie wszystkich wyników można wnioskować, że skojarzenie abemacyklibu z NSAİ generuje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do komparatorów. Warto jednak zauważyć, że nie są to zdarzenia niepożądane wysokiej toksyczności.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była biegunka (82,3% w ramieniu abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ vs 32,3% w ramieniu NSAİ), jednak u większości pacjentów (około 73%) była to biegunka niskiego stopnia – 1. lub 2. W leczeniu biegunki wystarczające było podanie leku przeciwbiegunkowego oraz redukcja dawki w przypadku dolegliwości nawracających. Jak wynika z analizy poszczególnych cykli leczenia częstość zdarzeń stopnia 2. spadła poniżej 10% w 4 cyklu leczenia, a w stopniu 3. poniżej 1%. (por. Rys. 35.).

Rys. 35. Częstość biegunki stopnia 2. i 3. w poszczególnych cyklach leczenia.



Źródło: Johnston 2018

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy bezpieczeństwa i analizy wrażliwości przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 100.).

Tab. 100. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
dowolne zdarzenie niepożądane	ABE + NSAİ mg vs NSAİ	OR=4,78, 95% CI=(1,45; 15,77), p=0,0102 RD=4,37 p.p., 95% CI=(0,62; 8,11), p=0,0222
	ABE + NSAİ vs TMX	OR=6,46, 95% CI=(1,83; 22,76), p=0,0037 RD=7,45 p.p., 95% CI=(1,83; 13,07), p=0,0094
	ABE + NSAİ vs EXE	OR=3,32, 95% CI=(0,81; 13,59), p=0,0953 RD=1,01 p.p., 95% CI=(-6,86; 8,88), p=0,8015
biegunka	ABE + NSAİ mg vs NSAİ	OR=9,72, 95% CI=(6,29; 15,03), p=0,0000 RD=49,96, 95% CI=(41,64; 58,29), p=0,0000
	ABE + NSAİ vs TMX	OR=12,62, 95% CI=(6,56; 24,30), p=0,0000 RD=51,64, 95% CI=(42,75; 60,53), p=0,0000
ból pleców	ABE + NSAİ mg vs NSAİ	OR=0,98, 95% CI=(0,59; 1,64), p=0,9442 RD=-0,25, 95% CI=(-7,18; 6,68), p=0,9443
	ABE + NSAİ vs TMX	OR=0,95, 95% CI=(0,53; 1,70), p=0,8669 RD=-0,75, 95% CI=(-8,96; 7,46), p=0,8579
ból stawów	ABE + NSAİ mg vs NSAİ	OR=0,82, 95% CI=(0,51; 1,32), p=0,4121 RD=-3,07, 95% CI=(-10,54; 4,40), p=0,4211
	ABE + NSAİ vs TMX	OR=0,88, 95% CI=(0,49; 1,60), p=0,6796 RD=-2,19, 95% CI=(-10,99; 6,61), p=0,6259
tętnienie	ABE + NSAİ mg vs NSAİ	OR=3,02, 95% CI=(1,75; 5,21), p=0,0001 RD=16,34 p.p., 95% CI=(9,48; 23,21), p=0,0000
	ABE + NSAİ vs TMX	OR=4,72, 95% CI=(2,00; 11,13), p=0,0004 RD=18,10 p.p., 95% CI=(10,76; 25,44), p=0,0000
nudności	ABE + NSAİ mg vs	OR=2,73, 95% CI=(1,75; 4,24), p=0,0000

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
	NSAI	RD=20,79 p.p., 95% CI=(12,58; 28,99), p=0,0000
	ABE + NSAI vs TMX	OR=2,58, 95% CI=(1,56; 4,25), p=0,0002 RD=19,96 p.p., 95% CI=(11,08; 28,84), p=0,0000
	ABE + NSAI vs FUL	OR=0,10, 95% CI= (0,01; 1,85), p=0,1231 RD=9,90 p.p., 95% CI=(-0,43; 20,23), p=0,0604
wymioty	ABE + NSAI mg vs NSAI	OR=2,89, 95% CI=(1,73; 4,85), p=0,0001 RD=17,23 p.p., 95% CI=(10,03; 24,43), p=0,0000
	ABE + NSAI vs TMX	OR=3,18, 95% CI=(1,57; 6,42), p=0,0013 RD=17,88 p.p., 95% CI=(10,02; 25,74), p=0,0000
	ABE + NSAI vs FUL	OR=0,14, 95% CI= (0,01; 2,48), p=0,1780 RD=8,32 p.p., 95% CI=(-0,92; 17,56), p=0,0777
zaparcia	ABE + NSAI mg vs NSAI	OR=1,27, 95% CI= (0,75; 2,14), p=0,3782 RD=3,15 p.p., 95% CI=(-3,65; 9,94), p=0,3640
	ABE + NSAI vs TMX	OR=1,08, 95% CI= (0,57; 2,02), p=0,8187 RD=1,81 p.p., 95% CI=(-5,55; 9,17), p=0,6297
	ABE + NSAI vs FUL	OR=0,05, 95% CI= (0,00; 0,97), p=0,0478 RD=-6,75 p.p., 95% CI=(-15,84; 2,34), p=0,1458
zdarzenia zakrzepo-wo-zatorowe	ABE + NSAI mg vs NSAI	OR=10,42, 95% CI=(1,39; 78,38), p=0,0228 RD=5,50, 95% CI=(2,63; 8,36), p=0,0002
	ABE + NSAI vs TMX	OR=6,32, 95% CI= (0,78; 50,99), p=0,0837 RD=3,80, 95% CI=(0,40; 7,20), 0,0286
zmęczenie	ABE + NSAI mg vs NSAI	OR=1,39, 95% CI= (0,94; 2,07), p=0,0993 RD=7,74 p.p., 95% CI=(-1,29; 16,78), p=0,0930
	ABE + NSAI vs TMX	OR=1,36, 95% CI= (0,78; 2,37), p=0,2732 RD=7,52 p.p., 95% CI=(-2,51; 17,55), p=0,1416
zgon z dowolnej przyczyny	ABE + NSAI mg vs NSAI	OR=2,53, 95% CI= (0,72; 8,88), p=0,1466 RD=2,72 p.p., 95% CI=(-0,36; 5,81), p=0,0833
	ABE + NSAI vs TMX	OR=3,61, 95% CI= (0,74; 17,76), p=0,1137 RD=3,31 p.p., 95% CI=(-0,16; 6,78), p=0,0612
dowolne zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub 4.	ABE + NSAI mg vs NSAI	OR=4,25, 95% CI=(2,79; 6,46), p=0,0000 RD=33,57 p.p., 95% CI=(25,02; 42,11), p=0,0000
	ABE + NSAI vs EXE	OR=4,05, 95% CI=(1,97; 8,34), p=0,0001 RD=32,90 p.p., 95% CI=(20,63; 45,17), p=0,0000
ból głowy	ABE + NSAI mg vs NSAI	OR=1,29, 95% CI= (0,78; 2,12), p=0,3209 RD=3,73 p.p., 95% CI=(-3,41; 10,87), p=0,3062
	ABE + NSAI vs FUL	OR=43,00, 95% CI=(2,39; 773,50), p=0,0107 RD=16,35 p.p., 95% CI=(6,63; 26,07), p=0,0010
zwiększony poziom kreatyniny we krwi	ABE + NSAI mg vs NSAI	OR=5,67, 95% CI=(2,54; 12,66), p=0,0000 RD=16,14 p.p., 95% CI=(10,75; 21,53), p=0,0000
	ABE + NSAI vs EXE	OR=5,25, 95% CI=1,97; 13,98), p=0,0009 RD=14,80 p.p., 95% CI=(4,12; 25,48), p=0,0066
zwiększony poziom ALT	ABE + NSAI mg vs NSAI	OR=2,62, 95% CI=(1,36; 5,04), p=0,0039 RD=9,98 p.p., 95% CI=(4,20; 15,75), p=0,0007
	ABE + NSAI vs EXE	OR=1,12, 95% CI= (0,58; 2,19), p=0,7341 RD=1,34 p.p., 95% CI=(-6,40; 9,08), p=0,7339
zwiększony poziom AST	ABE + NSAI mg vs NSAI	OR=2,51, 95% CI=(1,30; 4,84), p=0,0059 RD=9,37 p.p., 95% CI=(3,63; 15,10), p=0,0014

Punkt końcowy		Porównanie	Wynik
		ABE + NSAID vs EXE	OR=2,89, 95% CI=(1,19; 7,00), p=0,0192 RD=11,38 p.p., 95% CI=(0,98; 21,78), p=0,0320
poważne zdarzenie niepożądane		ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=2,17, 95% CI=(1,32; 3,56), p=0,0023 RD=12,62 p.p., 95% CI=(5,29; 19,94), p=0,0007
		ABE + NSAID vs EXE	OR=2,17, 95% CI=(0,94; 5,03), p=0,0707 RD=12,62 p.p., 95% CI=(2,09; 23,15), p=0,0189
		ABE + NSAID vs FUL	OR=1,89, 95% CI=(0,83; 4,31), p=0,1318 RD=10,22 p.p., 95% CI=(-3,39; 23,83), p=0,1411
zgon z powodu zdarzeń niepożądanych		ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=2,77, 95% CI=(0,61; 12,64), p=0,1889 RD=2,12 p.p., 95% CI=(-0,48; 4,72), p=0,1094
		ABE + NSAID vs EXE	OR=0,91, 95% CI=(0,06; 14,07), p=0,9469 RD=0,78 p.p., 95% CI=(-2,90; 4,46), p=0,6782
		ABE + NSAID vs FUL	OR=8,15, 95% CI=(0,20; 326,23), p=0,2652 RD=3,09 p.p., 95% CI=(-0,63; 6,81), p=0,1035
anemia		ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=5,23, 95% CI=(2,84; 9,66), p=0,0000 RD=23,42 p.p., 95% CI=(16,86; 29,99), p=0,0000
neutropenia		ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=40,93, 95% CI=(12,79; 130,96), p=0,0000 RD=41,87 p.p., 95% CI=(36,10; 47,64), p=0,0000
infekcje i infestacje		ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=1,61, 95% CI=(1,07; 2,42), p=0,0224 RD=10,57 p.p., 95% CI=(1,82; 19,33), p=0,0180
ból brzucha		ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=3,02, 95% CI=(1,81; 5,06), p=0,0000 RD=18,15 p.p., 95% CI=(10,92; 25,38), p=0,0000
leukopenia		ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=11,08, 95% CI=(3,97; 30,93), p=0,0000 RD=19,53 p.p., 95% CI=(14,44; 24,63), p=0,0000
zmniejszony apetyt		ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=3,02, 95% CI=(1,73; 5,29), p=0,0001 RD=15,74 p.p., 95% CI=(9,01; 22,47), p=0,0000
ciężkie zdarzenia niepożądane infekcja płuc		ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=9,63, 95% CI=(0,56; 166,58), p=0,1193 RD=2,75 p.p., 95% CI=(0,75; 4,76), p=0,0072
zgon:	infekcja płuc	ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=4,49, 95% CI=(0,24; 83,97), p=0,3145 RD=1,22 p.p., 95% CI=(-0,30; 2,74), p=0,1150
	zator	ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=2,48, 95% CI=(0,12; 51,98), p=0,5583 RD=0,61 p.p., 95% CI=(-0,66; 1,88), p=0,3456
	niedokrwienie mózgu	ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=1,48, 95% CI=(0,06; 36,63), p=0,8093 RD=0,31 p.p., 95% CI=(-0,82; 1,43), p=0,5938
	zapalenie płuc	ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=1,48, 95% CI=(0,06; 36,63), p=0,8093 RD=0,31 p.p., 95% CI=(-0,82; 1,43), p=0,5938
	niewydolność oddechowa	ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=2,48, 95% CI=(0,12; 51,98), p=0,5583 RD=0,61 p.p., 95% CI=(-0,66; 1,88), p=0,3456
	ogólne fizyczne pogorszenie stanu zdrowia	ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=0,16, 95% CI=(0,01; 4,03), p=0,2680 RD=-0,62 p.p., 95% CI=(-2,16; 0,91), p=0,4275
	nagły zgon	ABE + NSAID mg vs NSAID	OR=0,16, 95% CI=(0,01; 4,03), p=0,2680 RD=-0,62 p.p., 95% CI=(-2,16; 0,91), p=0,4275
	z powodu	ABE + NSAID mg vs	OR=1,48, 95% CI=(0,15; 14,36), p=0,7345

Punkt końcowy		Porównanie	Wynik
	choroby	NSAI	RD=0,30 p.p., 95% CI=(-1,30; 1,89), p=0,7156

ABE – abemacyklil; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; CI – przedział ufności; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

13 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że;

- abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ jest bardziej skuteczny od NSAİ w zakresie przeżycia wolnego od progresji, odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi całkowitej na leczenie (dotyczy miary RD), odpowiedzi częściowej na leczenie,
- abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ jest bardziej skuteczny od tamoksyfenu w zakresie przeżycia wolnego od progresji, odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi klinicznie istotnych, odpowiedzi całkowitych (dla miary RD), odpowiedzi częściowych oraz postępującej postaci choroby,
- abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ jest bardziej skuteczny od eksemestanu w zakresie przeżycia wolnego od progresji, odsetka kontroli choroby oraz postępującej postaci choroby,
- abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ jest bardziej skuteczny od fulwestrantu w zakresie przeżycia wolnego od progresji¹⁴,
- abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ powoduje wyższą częstość zdarzeń niepożądanych w porównaniu do komparatorów, jednakże jego profil bezpieczeństwa pozostaje akceptowalny dla pacjentów i przynosi dodatkowe korzyści kliniczne wspomniane powyżej.

Ze względu na brak danych odnośnie do przeżycia całkowitego (ze względu na niedojrzałość danych dla abemacyklibu) niemożliwe było wykonanie porównań dla tego punktu końcowego, jednakże przeprowadzono porównanie skojarzenia abemacyklibu z NSAİ z każdym z komparatorów w zakresie przeżycia wolnego od progresji, który jest drugim najczęściej wykorzystywanym punktem końcowym w ocenie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych. Dodatkowo wpływ leków stosowanych w pierwszej linii leczenia na przeżycie całkowite nie jest jednoznaczny, ze względu na różnorodność terapii stosowanych w dalszych liniach leczenia.

Produkt leczniczy Verzenio® adresowany jest do pacjentek cierpiących na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi bez nadekspresji receptora HER2, wykazujących ekspresję HR bez wcześniejszej hormonoterapii [REDACTED]

[REDACTED] w związku z powyższymi opisanymi korzyściami zdrowotnymi należy ocenić jako wysoce istotne klinicznie. Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Trudności w leczeniu hormonozależnego raka piersi wynikają z pojawiającej się hormonoporności, która powoduje konieczność zastosowania chemioterapii i jest znacznie bardziej

¹⁴ Wynik dla porównania ABE + NSAİ vs NSAİ z badania MONARCH-3 z niezależnej weryfikacji centralnej.

obciążająca dla pacjentek niż hormonoterapia. Warto też wspomnieć, że hormonoterapia jest przyjmowana samodzielnie przez pacjentki w postaci doustnych tabletek, w przeciwieństwie do chemioterapii dożylniej, która wiąże się z częstymi wizytami w szpitalu wynikającymi ze sposobu podawania leku. Dołączenie abemacyklibu do terapii NSAI pozwala na przedłużenie terapii hormonalnej, oddalając proces konieczności na chemioterapię z jednoczesnym uzyskaniem efektów klinicznych w leczeniu choroby. Udostępnienie pacjentkom wnioskowanej opcji terapeutycznej jest więc klinicznie uzasadnione.

Wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentek z rakiem piersi bez nadekspresji receptora HER2, które obecnie nie posiadają możliwości leczenia w żadnym z istniejących programów lekowych raka piersi (leki dostępne w zakresie istniejących programów lekowych dedykowane są pacjentkom wykazującym ekspresję HER2). W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii skojarzonej przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezaadresowanej potrzeby medycznej.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

13.1 Przegląd systematyczny dla interwencji

Tab. 101. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 14. 12.2018 r.

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	abemaciclib	152
#2	LY2835210	51
#3	LY2385219	52
#4	LY2835219	66
#5	"5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzoimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine"	51
#6	"n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny)methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine"	0
#7	"n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny)methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine"	1
#8	"n [5 [(4 ethylpiperazin 1 yl)methyl]pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl]pyrimidin 2 amine"	0
#9	verzenio	4
#10	verzenios	0
#11	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10)	158

Tab. 102. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 14. 12.2018 r.

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	abemaciclib	541
#2	LY2835210	0
#3	LY2385219	2
#4	LY2835219	74
#5	'5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzoimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine'	0
#6	'n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny)methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine'	0
#7	'n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny)methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine'	0
#8	'n [5 [(4 ethylpiperazin 1 yl)methyl]pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl]pyrimidin 2 amine'	0
#9	verzenio	13

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#10	verzenios	0
#11	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10)	551

Tab. 103. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 14. 12.2018 r.

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	abemaciclib	62
#2	LY2835210	0
#3	LY2385219	0
#4	LY2835219	16
#5	"5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine"	0
#6	"n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny]methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine"	0
#7	"n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny]methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine"	0
#8	"n [5 [(4 ethylpiperazin 1 yl)methyl]pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl]pyrimidin 2 amine"	0
#9	verzenio	0
#10	verzenios	0
#11	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10)	63
	Cochrane Protocol	1
	Trials	62

13.2 Przegląd systematyczny dla komparatorów

Tab. 104. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 17. 12.2018 r.

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	fulvestrant	2805
#2	"7-(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl)estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol"	2805
#3	faslodex	2858
#4	"ICI 182780"	462
#5	"ICI 182,780"	1787
#6	ICI-182780	3038
#7	ICI182780	2941
#8	"ZM182780"	18

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#9	ZM-182780	2807
#10	ZM182780	2805
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	4152
#12	Tamoxifen	28202
#13	ICI-47699	28202
#14	"ICI 47699"	1
#15	ICI47699	28202
#16	Nolvadex	28203
#17	Novaldex	28202
#18	"Tamoxifen Citrate"	299
#19	Citrate, Tamoxifen	28202
#20	Tomaxithen	28202
#21	Zitazonium	28202
#22	ICI-46474	28202
#23	"ICI 46474"	12
#24	ICI46474	28203
#25	ICI-46,474	28210
#26	"ICI 46,474"	27
#27	ICI46,474	28202
#28	Soltamox	28202
#29	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28	28212
#30	exemestane	1346
#31	examestane	1350
#32	6-methyleneandrosta-1,4-diene-3,17-dione	1346
#33	"FCE 24304"	15
#34	FCE-24304	1347
#35	aromasil	1346
#36	aromasin	1347
#37	aromasine	1346
#38	#30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37	1352
#39	anastrozole	2060
#40	2,2'-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-phenylene)bis(2-methylpropionitrile)	1
#41	anastrazole	2109
#42	arimidex	2090
#43	"ICI D1033"	7
#44	ZD-1033	2061
#45	"ZD 1033"	2
#46	"Zeneca ZD 1033"	2060

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#47	ZD1033	2061
#48	#39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47	2147
#49	letrozole	2921
#50	4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile)	1
#51	"CGS 20267"	52
#52	CGS-20267	2937
#53	CGS20267	2921
#54	femara	2925
#55	fémara	2925
#56	#49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55	2941
#57	NSAI	147
#58	"non-steroidal aromatase inhibitor"	110
#59	"nonsteroidal aromatase inhibitor"	159
#60	"non steroidal aromatase inhibitor"	110
#61	#57 or #58 or #59 or #60	394
#62	breast	468640
#63	mammary	518668
#64	#39 or #40	518668
#65	cancer	3778284
#66	cancers	3187556
#67	carcinoma	892757
#68	carcinomas	921425
#69	neoplasm	3177147
#70	neoplasms	3134567
#71	tumor	3670872
#72	tumors	3240305
#73	#42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49	4258654
#74	advanced	515023
#75	advanced*	515098
#76	metastatic	962546
#77	metasta*	521807
#78	#51 or #52 or #53 or #54	1648521
#79	#41 and #50 and #55	108488
#80	ABC	33035
#81	MBC	15971
#82	#56 or #57 or #58	154940
#83	"randomized controlled trial" [pt]	473479
#84	"controlled clinical trial" [pt]	561431
#85	randomized [tiab]	463568
#86	placebo [tiab]	199261

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#87	"drug therapy" [sh]	206 9655
#88	randomly [tiab]	302644
#89	trial [tiab]	52 9660
#90	groups [tiab]	188 8634
#91	#60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67	439 8962
#92	#11 or #29 or #38 or #48 or #56	34032
#93	#48 or #56 or #61	4543
#94	#96 and #95	4327
#95	#97 and #82	1320
#96	#98 and #90	1162

Tab. 105. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018 r.

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	'fulvestrant'/exp OR fulvestrant	8019
#2	'7-(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl)estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol'	0
#3	faslodex	832
#4	'ICI 182780'	2161
#5	'ICI 182,780'	2412
#6	ICI-182780	2161
#7	ICI182780	254
#8	'ZM 182780'	30
#9	'ZM-182780'	30
#10	ZM182780	0
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	8721
#12	Tamoxifen	62521
#13	ICI-47699	25
#14	"ICI 47699"	25
#15	ICI47699	0
#16	Nolvadex	1459
#17	Novaldex	124
#18	"Tamoxifen Citrate"	2527
#19	Citrate, Tamoxifen	23
#20	Tomaxithen	0
#21	Zitazonium	29
#22	ICI-46474	177

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#23	"ICI 46474"	177
#24	ICI46474	1
#25	ICI-46,474	66
#26	"ICI 46,474"	66
#27	ICI46,474	3
#28	Soltamox	17
#29	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28	62531
#30	exemestane	5831
#31	examestane	17
#32	'6-methyleneandrosta-1,4-diene-3,17-dione'	3
#33	'FCE 24304'	49
#34	'FCE-24304'	49
#35	aromasil	3
#36	aromasin	522
#37	aromasine	23
#38	#30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37	5847
#39	anastrozole	9121
#40	'2,2-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-phenylene)bis(2-methylpropionitrile)'	1
#41	anastrazole	297
#42	arimidex	1708
#43	'ICI D1033'	23
#44	'ZD-1033'	27
#45	'ZD 1033'	27
#46	'Zeneca ZD 1033'	0
#47	ZD1033	7
#48	#39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47	9149
#49	letrozole	10977
#50	'4,4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile)'	0
#51	'CGS 20267'	139
#52	'CGS-20267'	139
#53	CGS20267	7
#54	femara	1115
#55	fémara	1115
#56	#49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55	10986
#57	NSAI	329
#58	"non-steroidal aromatase inhibitor"	180
#59	"nonsteroidal aromatase inhibitor"	231
#60	"non steroidal aromatase inhibitor"	180

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#61	#57 or #58 or #59 or #60	678
#62	breast	727262
#63	mammary	92870
#64	#62 or #63	761988
#65	cancer	3754236
#66	cancers	351427
#67	carcinoma	1097126
#68	carcinomas	147150
#69	neoplasm	841628
#70	neoplasms	235168
#71	tumor	2734578
#72	tumors	764741
#73	#65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72	5289924
#74	advanced	772745
#75	advanced*	773092
#76	metastatic	317928
#77	metasta*	802433
#78	#74 or #75 or #76 or #77	1471203
#79	#64 and #73 and #78	170869
#80	ABC	77338
#81	MBC	41947
#82	#56 or #57 or #58	282601
#83	'randomized controlled trial'/syn	696932
#84	'controlled clinical trial'/syn	708486
#85	randomized:ab,ti	652882
#86	placebo:ab,ti	279772
#87	randomly:ab,ti	393632
#88	trial:ab,ti	748043
#89	groups:ab,ti	2566905
#90	#60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66	3850772
#91	#11 or #29 or #38 or #48 or #56	75271
#92	#48 or #56 or #61	15671
#93	#91 and #92	15329
#94	#93 and #82	5594
#95	#94 and #90	2071

Tab. 106. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018 r.

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	fulvestrant	442
#2	"7-(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfanyl)nonyl)estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol"	0
#3	faslodex	75
#4	"ICI 182780"	11
#5	"ICI 182,780"	21
#6	ICI-182780	11
#7	ICI182780	3
#8	"ZM182780"	0
#9	ZM-182780	0
#10	ZM182780	0
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	470
#12	MeSH descriptor: [Tamoxifen] explode all trees	2152
#13	Tamoxifen	4305
#14	ICI-47699	1
#15	"ICI 47699"	1
#16	ICI47699	1
#17	Nolvadex	92
#18	Novaldex	6
#19	"Tamoxifen Citrate"	78
#20	Citrate, Tamoxifen	15
#21	Tomaxithen	3
#22	Zitazonium	4
#23	ICI-46474	0
#24	"ICI 46474"	0
#25	ICI46474	1
#26	ICI-46,474	1
#27	"ICI 46,474"	1
#28	ICI46,474	1
#29	Soltamox	3
#30	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29	4768
#31	exemestane	715
#32	examestane	2
#33	6-methyleneandrosta-1,4-diene-3,17-dione	0
#34	"FCE 24304"	2
#35	FCE-24304	2
#36	aromasil	0

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#37	aromasin	35
#38	aromasine	2
#39	#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38	716
#40	anastrozole	979
#41	2,2'-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-phenylene)bis(2-methylpropionitrile)	0
#42	anastrazole	49
#43	arimidex	223
#44	"ICI D1033"	0
#45	ZD-1033	1
#46	"ZD 1033"	1
#47	"Zeneca ZD 1033"	0
#48	ZD1033	7
#49	#40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48	1043
#50	letrozole	1426
#51	4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile)	0
#52	"CGS 20267"	6
#53	CGS-20267	6
#54	CGS20267	1
#55	femara	63
#56	fémara	258
#57	#50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56	1625
#58	NSAI	73
#59	"non-steroidal aromatase inhibitor"	58
#60	"nonsteroidal aromatase inhibitor"	108
#61	"non steroidal aromatase inhibitor"	58
#62	#58 or #59 or #60 or #61	156
#63	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11186
#64	breast	35774
#65	mammary	1193
#66	#64 or #65	36376
#67	cancer	131623
#68	cancers	8761
#69	carcinoma	30636
#70	carcinomas	2562
#71	neoplasm	21020
#72	neoplasms	55998
#73	tumor	47729
#74	tumors	17211
#75	#67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74	162557

Identyfikator pytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#76	#66 and #75	28856
#77	#76 or #63	28856
#78	advanced	42761
#79	advanced*	42772
#80	metastatic	17935
#81	metasta*	28901
#82	#78 or #79 or #80 or #81	63566
#83	#77 and #82	10167
#84	ABC	1808
#85	MBC	1335
#86	#83 or #84 or #85	11929
#87	#11 or #30 or #39 or #49 or #57	6770
#88	#49 or #57 or #62	2470
#89	#87 and #88	2438
#90	#89 and #86	748
	Trials	709

14 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

14.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 107.).

Tab. 107. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Deng 2018	Deng Y, Ma G, Li W, Wang T, Zhao Y, Wu Q. CDK4/6 Inhibitors in Combination With Hormone Therapy for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Clin Breast Cancer</i> . 2018;18(5):e943-e953.
2	Elrassy 2018	El Rassy E, Bakouny Z, Assi T, Kattan J. Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference?. <i>Future Oncology</i> . 2018;14(9): 891-895.
3	Lee 2018	Lee K.W. C, Lord S, Finn R. S, Lim E, Martin A, Loi S, Lee C. K. The impact of ethnicity on efficacy and toxicity of cyclin D kinase 4/6 inhibitors in advanced breast cancer: a meta-analysis. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2018, 1-8.
4	Messina 2018	Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, Cerbone L, Zanardi E, Messina M, Boccardo F. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2018;172(1):9-21.
5	Ramos-Esquivel 2018	Ramos-Esquivel A, Hernandez-Steller H, Savard M. F, Landaverde, D. U. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors as First-Line Treatment for Post-Menopausal Metastatic Hormone Receptor-Positive Breast cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase Iii Randomized Clinical Trials. <i>Breast cancer</i> . 2018;25(4): 479-488.

14.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 108.).

Tab. 108. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Goetz 2015	MONARCH 3	Goetz M. P, Toi M., et al. MONARCH 3: A Randomized Phase Iii Study of Anastrozole or Letrozole Plus Abemaciclib, a Cdk4/6 Inhibitor, or Placebo in First-Line Treatment of Women with Hr+, Her2-Lotheregionally Recurrent or Metastatic Breast cancer (Mbc). <i>Journal of clinical oncology</i> . 2015; 33(15 SUPPL. 1).

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
2	Goetz 2017		Goetz M. P, Toi M., et al. MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast cancer. J Clin Oncol. 2017; 35(32): 3638-3646.
3	Goetz 2018		Goetz M. P, Martin M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Patients with Hr+, Her2- Advanced Breast cancer - Results from the Preplanned Final Pfs Analysis. Cancer research. 2018. Conference: 2018 annual meeting of the american association for cancer research, AACR 2018; United states 78(13 Supplement 1)
4	Goetz 2019		Goetz M. P, Johnston S., Martin M., Tokunaga E., Park I. H., Huober J., Forrester T. Abstract P6-16-01: Health-related quality of life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an aromatase inhibitor as initial therapy in women with HR+, HER2- advanced breast cancer. Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2019; 79 [4 Suppl]:Abstract nr P6-16-01.2019
5	Leo 2018		Leo A. D, Toi M., et al. MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Patients with Hr+/Her2- Advanced Breast cancer. Oncology research and treatment. 2018; Conference: 33. Deutscher krebskongress, DKK. Germany 41 (Supplement 1): 5.
6	NCT02246621		https://clinicaltrials.gov/show/nct02246621 .
7	Sidaway 2017		Sidaway P. Breast cancer: Abemaciclib Effective in Combination with Aromatase Inhibition. Nat Rev Clin Oncol. 2017; 14(12): 714.

14.3 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 109.).

Tab. 109. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatorów włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Ellis 2016	FALCON	Ellis M. J, Bondarenko I, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, Ruiz-Borrego M. Falcon: A Phase III Randomised Trial of Fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. Annals of oncology. 2016; Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016. Denmark. 27 (suppl 6).
2	Ellis 2013		Ellis M. J, Prahladan M, et al. FALCON: A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase III Study Comparing Fulvestrant 500 mg with Anastrozole 1 mg for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Not Previously Been Treated with Any Hormonal Therapy. Cancer research. 2013; 73(24).

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
3	Robertson 2016		Robertson J.F.R, Bondarenko I. M, et al. Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole 1 mg for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer (FALCON): An International, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. <i>Lancet</i> . 2016; 388(10063): 2997-3005.
4	Robertson 2017 a		Robertson J. F. R, Cheung K. L, et al. Health-Related Quality of Life from a Phase 3 Randomized Trial of Fulvestrant 500 mg vs Anastrozole for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer (FALCON). <i>Journal of clinical oncology</i> . 2017; Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states 35 (15 Supplement 1)
5	Robertson 2018		Robertson J. F. R, Cheung K. L, et al. Health-Related Quality of Life from the FALCON Phase III Randomised Trial of Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. <i>Eur J Cancer</i> . 2018; 94: 206-215.
6	Robertson 2017 b		Robertson J. F. R, Noguchi S, et al. Progression-Free Survival Results in Patient Subgroups from a Phase 3 Randomized Trial of Fulvestrant 500 Mg Vs Anastrozole for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer (FALCON). <i>Cancer research</i> . 2017; Conference: 39th annual CTRC-AACR san antonio breast cancer symposium. United states 77(4 Supplement 1)
7	Shao 2017		Shao Z, Ellis M. J, et al. Progression-Free Survival Results in Postmenopausal Asian Women: Subgroup Analysis from a Phase 3 Randomized Trial of Fulvestrant 500 mg vs Anastrozole for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer (FALCON). <i>Cancer research</i> . 2017. Conference: 39th annual CTRC-AACR san antonio breast cancer symposium. United states 77 (4 Supplement 1)
8	Ellis 2009	FIRST	Ellis MJ, Llombart A, et al. A Comparison of High-Dose (HD, 500 mg) Fulvestrant Vs Anastrozole (1 mg) as First-Line Treatments for Advanced Breast Cancer: Results from FIRST. <i>Cancer research</i> 2009; 69(2).
9	Ellis 2015		Ellis M. J, Llombart-Cussac A, et al. Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis from the Phase II First Study. <i>J Clin Oncol</i> . 2015; 33(32): 3781-3787.
10	NCT00274469		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct00274469
11	Robertson 2012		Robertson J. F, Lindemann J. P, et al. Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Follow-up Analysis from the Randomized 'First' Study. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2012; 136(2): 503-511.
12	Robertson 2009		Robertson J. F, Llombart-Cussac A, et al. Activity of Fulvestrant 500 Mg Versus Anastrozole 1 Mg as First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: Results from the First Study. <i>J Clin Oncol</i> . 2009; 27(27): 4530-4535.
13	Robertson 2011		Robertson J. F. R, Lindemann J. P. O, et al. Response to Subsequent Endocrine Therapy in Patients Treated with Fulvestrant 500mg or Anastrozole: Results from First. <i>The Breast</i> . 2011; 20: S46.
14	Robertson		Robertson J. F. R, Lindemann J. P. O., et al. Abstract S1-3: A

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
	2010		Comparison of Fulvestrant 500 Mg with Anastrozole as First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: Follow-up Analysis from the 'First' Study. <i>Cancer Research</i> . 2010. 70 (24) Supplement: S1-3
15	Robertson 2015		Robertson J. F. R, Llombart-Cussac A., et al. Fulvestrant 500 Mg Versus Anastrozole as First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: Overall Survival from the Phase II 'First' Study. <i>Cancer research</i> . 2015; 75(9).
16	Iwata 2013	Iwata 2013	Iwata H, Masuda N, et al. A Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Exemestane Versus Anastrozole for the First-Line Treatment of Postmenopausal Japanese Women with Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2013; 139(2): 441-451.
17	Masuda 2011		Masuda N, Iwata H, et al. A Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Exemestane Vs. Anastrozole for the First-Line Treatment of Postmenopausal Japanese Women with Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer 38. <i>Cancer research</i> 2011. 71 (24 Supplement): Abstract no: P1-16-01.
18	NCT00143390		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct00143390
19	Mouridsen 2003 a	PO25	Mouridsen H, Gershonovich M, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. <i>J Clin Oncol</i> . 2003; 21(11): 2101-2109
20	Mouridsen 2003 b		Mouridsen H. T. Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Treatment for Metastatic Breast Cancer: A Survival Analysis. <i>American Journal of Cancer</i> . 2003; 2(SUPPL.): 7-11.
21	Mouridsen 2004 b		Mouridsen H, Sun Y, et al. Superiority of Letrozole to Tamoxifen in the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Evidence from Metastatic Subgroups and a Test of Functional Ability. <i>Oncologist</i> . 2004; 9(5): 489-496.
22	Mouridsen 2001		Mouridsen H, Gershonovich M, et al. Superior Efficacy of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Study of the International Letrozole Breast Cancer Group. <i>J Clin Oncol</i> 2001; 19(10): 2596-2606.
23	Mouridsen 2001 b		Mouridsen H, Sun Y, et al. First-Line Therapy with Letrozole (Femara®) for Advanced Breast Cancer Prolongs Time to Worsening of Karnofsky Performance Status Compared with Tamoxifen. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2001; 69(3): 291.
24	Mouridsen 2001 c		Mouridsen H, Sun Y, et al. Final Survival Analysis of the Double-Blind, Randomized, Multinational Phase III Trial of Letrozole (Femara) Compared to Tamoxifen as First-Line Hormonal Therapy for Advanced Breast Cancer. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2001; 69(3): 211.
25	Smith 2000		Smith R, Sun Y. et al. Femara (Letrozole) Showed Significant Improvement in Efficacy over Tamoxifen as First-Line Treatment in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2000; 64(1): 27.
26	Nabholtz	North	Nabholtz J. M, Buzdar A, et al. An astrozole Is Superior to

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
	2000	American	Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2000; 18(22): 3758-3767.
27	Bonneterre 2012	TARGET	Bonneterre J, et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2000; 18: 3748-3757). Erratum in: <i>J Clin Oncol</i> . 2012 Jan 20;30(3):343.
28	Bonneterre 1999		Bonneterre J. Preliminary Results of a Large Comparative Multi-Centre Clinical Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Arimidex™ (Anastrozole) and Tamoxifen (Tam) in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer (Abc). <i>European journal of cancer</i> . 1999; 35(Suppl 4): S313.
29	Bonneterre 2000		Bonneterre J, Thurlimann B, et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. <i>J Clin Oncol</i> . 2000; 18(22): 3748-3757.
30	Vergote 2000		Vergote I, Bonneterre J, et al. Randomised Study of Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women. <i>Eur J Cancer</i> . 2000; 36 Suppl 4: S84-85.

15 Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

15.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 110.).

Tab. 110. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Bilgin B, Sendur M. A. N, et al. A Current and Comprehensive Review of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors for the Treatment of Metastatic Breast cancer. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2017. 33(9): 1559-1569.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (przeszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie spośród wymienionych w kryteriach) ani raport HTA.
2	Edessa D, Sisay M. Recent advances of cyclin-dependent kinases as potential therapeutic targets in HR+/HER2-metastatic breast cancer: a focus on ribociclib. <i>Breast Cancer: Targets and Therapy.</i> 2017;9: 567-579.	Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla skojarzenia abemacyklibu z NSAI.
3	Murphy C. G, Dickler M. N. The Role of Cdk4/6 Inhibition in Breast cancer. <i>Oncologist.</i> 2015; 20(5): 483-490.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (przeszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie spośród wymienionych w kryteriach) ani raport HTA.
4	Polk A, Kolmos I. L, et al. Specific Cdk4/6 Inhibition in Breast cancer: A Systematic Review of Current Clinical Evidence. <i>ESMO Open</i> 2016; 1(6): e000093.	Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla skojarzenia abemacyklibu z NSAI.
5	Tanguy M. L, Cabel L., et al. Cdk4/6 Inhibitors and Overall Survival: Power of First-Line Trials in Metastatic Breast cancer. <i>NPJ Breast cancer.</i> 2018; 4:14.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (przeszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie spośród wymienionych w kryteriach) ani raport HTA.
6	Vidula N, Rugo H. S. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Breast cancer: A Review of Pre-clinical and Clinical Data. <i>Clin Breast cancer.</i> 2016; 16(1): 8-17.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (przeszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie spośród wymienionych w kryteriach) ani raport HTA.
7	Xu H, Yu S. Recent Advances of Highly Selective Cdk4/6 Inhibitors in Breast cancer. <i>J Hematol Oncol.</i> 2017; 10(1): 97.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (przeszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie spośród wymienionych w kryteriach) ani raport HTA.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
8	Zhou Z, Tang D. H., et al. Systematic Literature Review of the Impact of Endocrine Monotherapy and in Combination with Targeted Therapy on Quality of Life of Postmenopausal Women with Hr+/Her2- Advanced Breast cancer. <i>Advances in Therapy</i> . 2017; 34(12): 2566-2584.	Brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla skojarzenia abemacyklibu z NSAİ.

15.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji (por. Tab. 111.).

Tab. 111. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	No authors. Correction: MONARCH 1, a Phase II Study of Abemaciclib, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory Hr(+)/Her2(-) Metastatic Breast cancer. <i>Clin Cancer Res</i> 24(21): 5485.	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
2	Anders C, Zielinski C, et al. A Phase 2 Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive Breast cancer. <i>Cancer research</i> . 2016; 76(4).	Niewłaściwa populacja - wcześniejsza terapia hormonalna.
3	Bachelot T, Kabos P, et al. Abemaciclib for the Treatment of Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive Breast cancer. <i>Cancer research</i> . 2018; 78(4).	Brak poszukiwanych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa.
4	Beeram M, Tolaney S. M, et al. A Phase 1b Study of Abemaciclib, an Inhibitor of Cdk4 and Cdk6, in Combination with Endocrine and Her2-Targeted Therapies for Patients with Metastatic Breast cancer. <i>Annals of oncology</i> . 2016. Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016	Brak poszukiwanych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa.
5	Boye M, Houghton K, et al. Estimating the Effects of Patient-Reported Outcome (Pro) Diarrhea and Pain Measures on Pro Fatigue: Data Analysis from a Phase II Study of Abemaciclib Monotherapy, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, in Patients with Hr+/Her2-Breast cancer after Chemotherapy for Metastatic Disease-MONARCH 1. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2017; Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states 35 (15 Supplement 1).	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
6	Cortés J, Rugo H. S, et al. Analysis of Overall Survival by Tumor Response in MONARCH 1, a Phase 2 Study of Abemaciclib, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, in Women with Hr1/Her2-Metastatic Breast cancer (Mbc) after Chemotherapy for Advanced Disease. <i>Annals of Oncology</i> . 2017; 28: v80.	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
7	Dalmaso B, Hatse S., et al. Age-Related Micrnas and Their Biomarker Potential in Chemotherapy-Treated Older Breast cancer Patients. <i>Cancer research</i> . 2017; Confer-	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowa-

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	ence: 39th annual CTSC-AACR san antonio breast cancer symposium. United states 77(4 Supplement 1)	nego raka piersi.
8	Di Leo A, Dickler M., et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib in Patients with Liver Metastases in the MONARCH 1, 2, and 3 Studies. <i>Cancer research</i> . 2018; 78 (4).	Niewłaściwy typ publikacji - analiza post-hoc.
9	Dickler M. N, Tolaney S. M, et al. MONARCH 1, a Phase II Study of Abemaciclib, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory Hr(+)/Her2(-) Metastatic Breast cancer. <i>Clin Cancer Res</i> . 2017; 23(17): 5218-5224.	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
10	Dickler M. N, Tolaney S. M, et al. MONARCH1: Results from a Phase Ii Study of Abemaciclib, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, as Monotherapy, in Patients with Hr+/Her2-Breast cancer, after Chemotherapy for Advanced Disease. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2016; 34	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
11	Fujiwara Y, Tamura K., et al. Phase 1 Study of Abemaciclib, an Inhibitor of Cdk 4 and 6, as a Single Agent for Japanese Patients with Advanced Cancer. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> (2016). 78(2): 281-288.	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
12	Goetz M. P, Beeram M, et al. Abemaciclib, an Inhibitor of Cdk4 and Cdk6, Combined with Endocrine and Her2-Targeted Therapies for Women with Metastatic Breast cancer. <i>Cancer research</i> . 2016; 76(4).	Brak wyników.
13	Houghton K, Boye M. E, et al. A Longitudinal Investigation of the Relationships between Patient-Reported Symptoms and Survival among Patients with Hr+/Her2-Metastatic Breast cancer (Mbc) Treated with Abemaciclib in the Phase 2 MONARCH 1 Trial. <i>Value in Health</i> . 2017; 20(9): A413.	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
14	Kondo S, Yamamoto N., et al. Phase 1 Study of Abemaciclib, a Cdk 4 and 6 Inhibitor, as a Single Agent for Japanese Patients with Advanced Cancer. <i>European Journal of Cancer</i> . 2015); 51: S59.	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
15	https://clinicaltrials.gov/show/nct02102490 .	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
16	https://clinicaltrials.gov/show/nct02441946 .	Niewłaściwa populacja - rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania.
17	https://clinicaltrials.gov/show/nct02763566 .	Brak wyników.
18	https://clinicaltrials.gov/show/nct03280563 .	Brak poszukiwanych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa.
19	O'Shaughnessy J, Chigutsa E, et al. Abemaciclib Exposure-Response Relationship in Patients with Metastatic Breast cancer in MONARCH 1. <i>Cancer research</i> . 2017; 77(4).	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
20	Patnaik A, Rosen L. S, et al. Ly2835219, a Novel Cell Cycle Inhibitor Selective for Cdk4/6, in Combination with Fulvestrant for Patients with Hormone Receptor Positive	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowa-

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	(Hr+) Metastatic Breast cancer. Journal of clinical oncology 2014; 32(15).	nego raka piersi.
21	Patnaik A, Rosen L. S, et al. Clinical Activity of Ly2835219, a Novel Cell Cycle Inhibitor Selective for Cdk4 and Cdk6, in Patients with Metastatic Breast cancer. Cancer research 2014; 74(19).	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
22	Rajagopal P. S, Lee A, et al. Attitudes Towards Tissue Donation for Rapid Autopsy among Community and Academic Oncologists. Cancer research. 2017; Conference: 39th annual CTRC-AACR san antonio breast cancer symposium. United states 77(4 Supplement 1)	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
23	Rugo H, Nanda S., et al. Subgroup Analysis by Prior Treatment and Disease Burden in MONARCH 1: A Phase 2 Study of Monotherapy Abemaciclib, a Cdk4 & 6 Inhibitor, in Patients with Hr+/Her2 Metastatic Breast cancer (Mbc) Following Chemotherapy. Cancer research. 2017; Conference: 39th annual CTRC-AACR san antonio breast cancer symposium. United states 77(4 Supplement 1)	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
24	Rugo H. S, Tolaney S. M, et al. MONARCH 1: Final Overall Survival Analysis of a Phase 2 Study of Abemaciclib, a Cdk4 and Cdk6 Inhibitor, as Monotherapy, in Patients with Hr+/Her2-Breast cancer, after Chemotherapy for Advanced Disease. Cancer research. 2017; 77(13).	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
25	Sahebjam S, Le Rhun E, et al. Assessment of Concentrations of Abemaciclib and Its Major Active Metabolites in Plasma, Csf, and Brain Tumor Tissue in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor Positive (Hr+) Breast cancer. Journal of clinical oncology. 2016; 34.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.
26	Shapiro G, Rosen L. S., et al. A First-in-Human Phase I Study of the Cdk4/6 Inhibitor, Ly2835219, for Patients with Advanced Cancer. Journal of clinical oncology. 2013; 31(15).	Niewłaściwa populacja - brak informacji o receptorze HR i HER2.
27	Tolaney S, Lam A. Q, et al. Analysis of Renal Function in MONARCH 1 a Phase 2 Study of Abemaciclib, a Cdk4 & 6 Inhibitor, as Monotherapy, in Patients with Hr+/Her2-Breast cancer, after Chemotherapy for Metastatic Breast cancer (Mbc). Cancer research. 2017; Conference: 39th annual CTRC-AACR san antonio breast cancer symposium. United states 77(4 Supplement 1)	Niewłaściwa populacja - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi.
28	Tolaney S. M, Beeram M., et al. A Phase Ib Study of Abemaciclib with Therapies for Metastatic Breast cancer. Journal of clinical oncology. 2015; 33(15).	Brak poszukiwanych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa.
29	Tolaney S. M, Lin N. U., et al. Abemaciclib for the Treatment of Brain Metastases (Bm) Secondary to Hormone Receptor Positive (Hr+), Her2 Negative Breast cancer. Journal of clinical oncology. (2017). Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states 35(15 Supplement 1)	Brak poszukiwanych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa.

15.3 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów (por. Tab. 112.).

Tab. 112. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Anonymous Letrozole (Cgs 2026701025) Double Blind, Double Dummy, Randomised Phase Iii Trial Comparing Letrozole 2.5 mg Versus Tamoxifen 20mg Versus the Combination of Letrozole + Tamoxifen as First-Line Therapy in Post-Menopausal Women with Advanced Breast Cancer. National clinical trials registry. 2001.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
2	Bergmann, L. Aromatase Inhibitors: Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Postmenopausal Breast Cancer. Strahlenther Onkol. 2001; 177(5): 273-274.	Niewłaściwy język publikacji – publikacja w języku niemieckim
3	Bonneterre J. M, Nabholz J. M, et al. Anastrozole Compared with Tamoxifen as First-Line Therapy for Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer - Survival Analyses. Annals of oncology. 2002; 13(Suppl 5): 47.	Niewłaściwy typ publikacji - analiza post hoc.
4	Brady C. Phase III Randomised Comparison Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy in Postmenopausal Women with Stage Iiib, Metastatic, or Recurrent Breast Cancer. Physician data query (PDQ). 1998	Brak dostępu do pełnego tekstu.
5	Campos S. M, Guastalla J. P, et al. A Comparative Study of Exemestane Versus Anastrozole in Patients with Postmenopausal Breast Cancer with Visceral Metastases. Clin Breast Cancer. 2009; 9(1): 39-44.	Niewłaściwa populacja - pacjentki po wcześniejszej terapii systemowej w zaawansowanym stadium raka piersi.
6	Castelazo Rico G, Molotla Xolalpa D, et al. Survival of Breast Cancer Patients Treated with Inhibitors of the Aromatase Vs Tamoxifen. Ginecol Obstet Mex. 2004; 72: 493-499.	Niewłaściwy język publikacji – publikacja w języku hiszpańskim.
7	Fricker J. Letrozole Better Than Tamoxifen in Postmenopausal Women. Lancet oncology. 2005; 6(3): 137.	Niewłaściwy typ publikacji – artykuł poglądowy.
8	Howell A, Robertson J. F. R, et al. Fulvestrant Versus Anastrozole for the Treatment of Advanced Breast Cancer: Survival Analysis from a Phase III Trial. Proceedings of american society of clinical oncology. 2003; 22: 45	Brak dostępu do pełnego tekstu.
9	Illiger H. J. Superior Efficacy of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer: Results of a Phase Iii Study of the International Letrozole Breast Cancer Group. Strahlentherapie und onkologie. 2002; 178(2): 111-113.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
10	Irish W, Sherrill B, et al. Quality-Adjusted Survival in a Crossover Trial of Letrozole Versus Tamoxifen in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer. Ann Oncol	Niewłaściwy typ publikacji - analiza post hoc.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	2005; 16(9): 1458-1462.	
11	Jancin B. Fulvestrant Bests Anastrozole in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. <i>Oncology Report</i> 2015; 11(1): 10-11.	Niewłaściwy typ publikacji – artykuł poglądowy.
12	Lipton A, Ali S. M, et al. Serum Her-2/ Neu and Response to the Aromatase Inhibitor Letrozole Versus Tamoxifen. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21(10): 1967-1972.	Niewłaściwy typ publikacji - analiza post hoc.
13	Lipton A, Leitzel K, et al. Serum Timp-1 and Response to the Aromatase Inhibitor Letrozole Versus Tamoxifen in Metastatic Breast Cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2008; 26(16): 2653-2658.	Niewłaściwy typ publikacji - analiza post hoc.
14	Llombart-Cussac A, Ruiz A, et al. Exemestane Versus Anastrozole as Front-Line Endocrine Therapy in Postmenopausal Patients with Hormone Receptor-Positive, Advanced Breast Cancer: Final Results from the Spanish Breast Cancer Group 2001-03 Phase 2 Randomized Trial. <i>Cancer</i> 2012; 118(1): 241-247.	Niewłaściwa populacja - nieznaną czas od zakończenia terapii od nawrotu choroby.
15	Matthews, B. Phase III Randomised, Double-Blind Study of Anastrozole Vs Tamoxifen as First-Line Therapy in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer. <i>Physician data query (PDQ)</i> . 1997.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
16	Mayordomo J, Llombart A, et al. Randomized, Multicenter, Crossover Phase II Trial to Compare Exemestane (E) Vs. Anastrozole (a) in Postmenopausal Patients (Pt) with Advanced Breast Cancer (Abc) and Positive Hormone Receptors (Hr). Final Efficacy Analysis of Geicam 2001 - 03 Study. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2006; 24(18 Suppl): 37s.	Niewłaściwy typ publikacji – doniesienie dostępne jedynie w postaci abstraktu
17	Milla S. A, Milla L, et al. Phase III Trial of Anastrozole (an) Vs Tamoxifen (Tam) in Postmenopausal (Pm) Patients (Pts) with Hormone-Dependent Advanced Breast Cancer (Abc). <i>European journal of cancer</i> . 2002; 38: S67.	Niewłaściwy komparator- tamoksyfen w dawce 40 mg.
18	Milla-Santos A, Milla L, et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy in Postmenopausal Patients with Hormone-Dependent Advanced Breast Cancer: A Prospective, Randomized, Phase III Study. <i>Am J Clin Oncol</i> . 2003; 26(3): 317-322.	Niewłaściwy komparator- tamoksyfen w dawce 40 mg.
19	Milla-Santos A, Milla L, et al. Phase III Trial of Anastrozole (an) Versus Tamoxifen (Tam) in Postmenopausal (Pm) Patients (Pts) with Hormone-Dependent Advanced Breast Cancer (Abc). <i>European journal of cancer</i> . 2001; 37(Suppl 5): 4.	Niewłaściwy komparator- tamoksyfen w dawce 40 mg.
20	Milla-Santos A, Milla L, et al. Anastrozole Vs Tamoxifen in Hormonoddependent Advanced Breast Cancer. A Phase II Randomized Trial. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2000; 64(1): 54.	Niewłaściwy komparator- tamoksyfen w dawce 40 mg.
21	Mouridsen H, Chaudri-Ross H. A. Efficacy of First-Line Letrozole Versus Tamoxifen as a Function of Age in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer. <i>Oncologist</i> 2004; 9(5): 497-506.	Niewłaściwy typ publikacji - analiza post hoc.
22	Mouridsen H. T. Letrozole in Advanced Breast Cancer: The Po25 Trial. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2007; 105 Suppl 1:	Niewłaściwy typ publikacji - analiza post hoc.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	19-29.	
23	Nabholtz J. M, Bonnetterre J, et al. Anastrozole (Arimidex) Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Survival Analysis and Updated Safety Results. <i>Eur J Cancer</i> . 2003; 39(12): 1684-1689.	Niewłaściwy typ publikacji - analiza post hoc.
24	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct00128843	Brak wyników.
25	Noguchi S, Ellis M. J, et al. Progression-Free Survival Results in Postmenopausal Asian Women: Subgroup Analysis from a Phase III Randomized Trial of Fulvestrant 500 Mg Vs Anastrozole 1 Mg for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer (Falcon). <i>Breast Cancer</i> . 2018; 25(3): 356-364.	Niewłaściwy typ publikacji - analiza post hoc.
26	Osborne C. K. A Double-Blind Randomized Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Faslodextm (Fulvestrant) with Arimidextm (Anastrozole) in Post-Menopausal (Pm) Women with Advanced Breast Cancer (Abc). <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2000; 64(1): 27.	Brak wyników.
27	Ouwens M, Grinsted L. M, et al.. Relationship between Progression-Free Survival and Overall Survival in Advanced Breast Cancer: A Novel Approach Using First-Line Treatment Data for Fulvestrant 500 Mg and Anastrozole. <i>Annals of oncology</i> . 2016; Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016	Niewłaściwy typ publikacji - analiza post hoc.
28	Piccart M. J, Cardoso F, et al. Letrozole's Superiority over Progestins and Tamoxifen Challenges Standards of Care in Endocrine Therapy for Metastatic Breast Cancer. <i>Eur J Cancer</i> . 2002; 38 Suppl 6: S52-54.	Niewłaściwy typ publikacji - analiza post hoc.
29	Russell C. A. Combination Anastrozole and Fulvestrant in Metastatic Breast Cancer. <i>Breast diseases</i> . 2013; 24(3): 283-284.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
30	Thurlimann B, Robertson J. F. R, et al. Efficacy of Tamoxifen Following Arimidex (Anastrozole) as First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer (Abc) in Postmenopausal (Pm) Women. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2000; 64(1): 51-51.	Niewłaściwa populacja, pacjenci po wcześniejszej terapii systemowej w stadium zaawansowanym.

16 Aneks 4. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0)

Do oceny jakości życia w badaniu MONARCH-3 posłużono się standardowymi kwestionariuszami służącymi do pomiaru jakości życia pacjentów leczonych z powodu nowotworów:

- QLQ-C30 (ang. *Quality of Life Questionnaire*), tzw. *core* kwestionariusz składający się z 30 pytań, stosuje się u pacjentów onkologicznych bez względu na rodzaj przebytego nowotworu i jego lokalizację;
- QLQ-BR32 (ang. *Quality of Life Questionnaire – Breastcancer*) stanowi rozszerzenie kwestionariusza QLQ, dotyczy jakości życia kobiet leczonych w powodu raka piersi.

Kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-BR32 zostały skonstruowane przez Grupę Badawczą Jakości Życia powstałą przy Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC, ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) [Głowacka 2015]. Poniżej przedstawiono kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0) [Żmijewska-Tomczak 2011].

Jesteśmy zainteresowani niektórymi sprawami związanymi z Panem/ią i Pana/i zdrowiem. Prosimy o odpowiedź na wszystkie pytania przez zakreślenie numeru, który najbardziej odpowiada Panu/i. Nie ma odpowiedzi „prawidłowych” lub „nieprawidłowych”. Wszystkie udzielone informacje pozostaną ściśle poufne.

Proszę wpisać swoje inicjały:

Datę urodzenia (dzień, miesiąc, rok):

Dzisiejszą datę (dzień, miesiąc, rok):

Tab. 113. Kwestionariusz EORTC QLQ

pytanie	nigdy	czasami	często	bardzo często
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy długi spacer męczy Pana/nią?	1	2	3	4
3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
Czy w ostatnim tygodniu:				
6. Był/a Pana/i ograniczony/a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4
7. Był/a Pana/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4

pytanie	nigdy	czasami	często	bardzo często		
9. Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4		
10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4		
11. Odczuwał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4		
12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4		
13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4		
14. Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4		
15. Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4		
16. Miewał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4		
17. Miewał/a Pani biegunkę?	1	2	3	4		
18. Był/a Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4		
19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?	1	2	3	4		
20. Miał/a Pan/i trudności w skupianiu się np. przy czytaniu gazety, oglądaniu telewizji?	1	2	3	4		
21. Czuł/a się Pan/i spięty/a?	1	2	3	4		
22. Martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4		
23. Czuł/a się Pan/i rozdrażniony/a?	1	2	3	4		
24. Czuł/a się Pan/i przygnębiony/a?	1	2	3	4		
25. Miał/a Pan/i trudności z zapamiętywaniem?	1	2	3	4		
26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana i życie rodzinne?	1	2	3	4		
27. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana i życie rodzinne?	1	2	3	4		
28. Stan Pana i zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?	1	2	3	4		
Przy następujących pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 do 7, która najbardziej Pana/i dotyczy						
29. Jak ocenia Pan/i swój ogólny stan zdrowia w czasie ubiegłego tygodnia?						
1	2	3	4	5	6	7
bardzo zły			doskonały			
30. Jak ocenia Pan/i jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?						
1	2	3	4	5	6	7
bardzo zły			doskonała			

17 Aneks 5 Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 114. przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 114. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

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

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

18 Aneks 6. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa, dotyczących abemacyklibu (Verzenios®) [URPL].

EMA / EudraVigilance

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

Zgodnie z danymi z dnia 5 kwietnia 2019 roku odnotowano ogółem 19 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Verzenios®. 15,8% zdarzeń wystąpiło u pacjentów w wieku 18-64 lata, 21,1% u pacjentów w przedziale wiekowym 65-85 lat, a dla pozostałych pacjentów nie określono wieku.

Zgłaszane zdarzenia dotyczyły zaburzeń krwi i układu limfatycznego, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, infekcji i infestacji, zranień, zatruc i powikłań proceduralnych, nieprawidłowych wyników badań, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń psychicznych, zaburzeń nerek i dróg moczowych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzeń naczyń krwionośnych,

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu abemacyklib (Verzenios®) [MedWatch].

DrugLib

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu abemacyklib (Verzenios®) [DrugLib].

WHO / Uppsala Monitoring Centre

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

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

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

Interpretacja wyniku:

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

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

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

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie¹⁵; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.

¹⁵ Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

- Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

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

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

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

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

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

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,

- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

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

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

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

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

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

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

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

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

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

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

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

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

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

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

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

Badania kliniczne z randomizacją.

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

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

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

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

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

Nierandomizowane badania.

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

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

- czynników zakłócających oraz

- błędu selekcji.

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

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

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

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

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

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

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

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

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

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

Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania (por. Tab. 115.) ocenionych w skali AMSTAR 2. Wyszarzeniem zaznaczono domeny krytyczne opisane przez autorów skali (por. rozdz. 19.).

W badaniu Deng 2018 zabrakło listy badań wykluczonych wraz z podaną przyczyną wykluczenia, autorzy nie podali również informacji, czy metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem raportu.

W publikacji Elrassy 2018 nie podano czy metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem raportu, nie przedstawiono również listy badań wykluczonych wraz z podaną przyczyną wykluczenia. Autorzy nie przeprowadzili oceny ryzyka błędy systematycznego w włączonych badaniach i nie uzasadniono czy heterogeniczność badań pozwala na przeprowadzenie metaanalizy. W dyskusji wyników nie odniesiono się do oceny ryzyka błędu w przedstawionych badaniach i nie przedstawiono testów graficznych oraz statystycznych dotyczących błędu publikacji.

Badanie Lee 2018 nie zawierało informacji czy metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem raportu, nie podano słów kluczowych używanych w strategii wyszukiwania, nie przedstawiono listy badań wykluczonych wraz z przyczyną wykluczenia, autorzy nie przedstawili odpowiedniej techniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do przeglądu i nie uwzględnili go przy omawianiu wyników. Autorzy nie przeprowadzili testów graficznych lub statystycznych dotyczących błędu publikacji.

W badaniu Messina 2018 autorzy nie podali informacji czy metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem raportu, zabrakło listy badań wykluczonych wraz z podaną przyczyną wykluczenia, nie uwzględniono ryzyka błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania wyników, autorzy nie przeprowadzili testów graficznych lub statystycznych dotyczących błędu publikacji.

W publikacji Ramos-Esquivel 2018 autorzy nie podali informacji, czy metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem raportu, zabrakło listy badań wykluczonych wraz z podaną przyczyną wykluczenia, autorzy nie przedstawili odpowiedniej techniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do przeglądu, autorzy nie przeprowadzili testów graficznych lub statystyczne dotyczące błędu publikacji.

Tab. 115. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.

Pytanie	Odpowiedź				
	Deng 2018	Elrassy 2018	Lee 2018	Messina 2018	Ramos-Esquivel 2018

Pytanie	Odpowiedź				
	Deng 2018	Elrassy 2018	Lee 2018	Messina 2018	Ramos-Esquivel 2018
Pytanie 1	tak	nie	tak	tak	tak
Pytanie 2	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 3	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 4	częściowo tak	częściowo tak	nie	częściowo tak	częściowo tak
Pytanie 5	nie	nie	nie	tak	tak
Pytanie 6	tak	tak	tak	nie	nie
Pytanie 7	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 8	częściowo tak	nie	częściowo tak	częściowo tak	tak
Pytanie 9a	tak	nie	nie	tak	nie
Pytanie 9b	zawiera tylko badania RCT	nie	zawiera tylko badania RCT	zawiera tylko badania RCT	zawiera tylko badania RCT
Pytanie 10	tak	nie	nie	nie	nie
Pytanie 11a	tak	nie	tak	tak	tak
Pytanie 11b	nie przeprowadzono metaanalizy badań nierandomizowanych	nie	nie przeprowadzono metaanalizy badań nierandomizowanych	nie przeprowadzono metaanalizy badań nierandomizowanych	nie przeprowadzono metaanalizy badań nierandomizowanych
Pytanie 12	tak	nie	tak	nie	tak
Pytanie 13	tak	nie	nie	nie	tak
Pytanie 14	tak	nie	nie	nie	tak
Pytanie 15	tak	nie	nie	nie	nie
Pytanie 16	tak	tak	tak	tak	tak
Podsumowanie wyników	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

21 Aneks 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Niekompletne dane zaadresowane

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

Selektywne raportowanie

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

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

Ogólna jakość

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

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

22 Aneks 10. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

22.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu MONARCH-3 (por. Tab. 116).

Tab. 116. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu MONARCH-2.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
MONARCH-3	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłe kobiety po menopauzie, • zdiagnozowany rak piersi HR+, HER2- lokoregionalnie nawracający rak piersi niekwalifikujący się do resekcji chirurgicznej lub radioterapii lub z rak przerzutami, • choroba mierzalna lub niemierzalna obejmująca kości (zmiany blastyczne, lityczne lub mieszane) zgodnie z definicją podaną w RECIST (wersja 1.1) • brak terapii systemowej w stadium zaawansowanym choroby, • dozwolona terapia o założeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym jeśli czas od jej zakończenia do nawrotu choroby wynosił więcej niż 12 miesięcy • prawidłowe funkcjonowanie organów oraz status sprawności ≤ 1 w skali ECOG. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność masywnego rozsiewu (ang. <i>visceral crisis</i>), • szerzenie się zapalenia węzłów chłonnych (ang. <i>lymphangitis spread</i>), • nowotworowe zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. <i>leptomeningeal carcinomatosis</i>), • zapalny rak piersi, • dowody na obecność lub historia przerzutów do OUN, • wcześniejsze leczenie ewerolimusem lub inhibitorami CDK 4 i 6.

CDK – kinazy zależne od cyklin; ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; HER2- – brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR+ – ekspresja receptorów hormonalnych; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

22.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystykę początkową pacjentów włączonych do badania MONARCH-3 (por. Tab. 117.).

Tab. 117. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania MONARCH-3.

Charakterystyka		ABE + NSAİ (N=328)	Placebo + NSAİ (N=165)
Mediana wieku (zakres), lata		63 (38-87)	63 (32-88)
Rasa [†] , n (%)	azjatycka	103 (31,4%)	45 (27,3%)
	biała	186 (56,7%)	102 (61,8%)
	inna	11 (3,4%)	7 (4,2%)
Status sprawności wg ECOG, n (%)	0	192 (58,5%)	104 (63%)
	1	136 (41,5%)	61 (37%)
Status choroby n (%) [‡]	przerzut <i>de novo</i>	135 (41,2%)	61 (37%)
	nawrót przerzutów	182 (55,5%)	99 (60%)
	lokoregionalnie nawracający	11 (3,4%)	5 (3%)
Status PgR ^{††} , n (%)	pozytywny (+)	255 (77,7%)	127 (77%)
	negatywny (-)	70 (21,3%)	36 (21,8%)
Umiejscowienie przerzutu n (%) [‡]	narządy wewnętrzne	172 (52,4%)	89 (53,9%)
	wyłącznie kości	70 (21,3%)	39 (23,6%)
	inne	86 (26,2%)	37 (22,4%)
Wcześniejsza chemioterapia (neoadjuwantowa lub adjuwantowa), n (%)	tak	125 (38,1%)	66 (40%)
	nie	203 (61,9%)	99 (60%)
Wcześniejsza ET n (%)	brak	178 (54,3%)	85 (51,5%)
	AI	85 (25,9%)	50 (30,3%)
	inne	65 (19,8%)	30 (18,2%)
Okres wolny od leczenia n (%) ^l	< 36 miesięcy	42/150 (28%)	32/80 (40%)
	≥ 36 miesięcy	94/150 (62,7%)	40/80 (50%)
	nieznany	14/150 (9,3%)	8/80 (10%)
Obecność choroby mierzalnej, n (%)	tak	267 (81,4%)	130 (78,8%)
	nie	61 (18,6%)	35 (21,2%)
Liczba zajętych narządów, n (%) [†]	1	96 (29,3%)	47 (28,5%)
	2	76 (23,2%)	42 (25,5%)
	≥3	154 (47%)	75 (45,5%)

* rasa zgłaszana przez pacjentów

† brak danych u pozostałych pacjentów

‡ dane procentowe nie sumują się do 100% ze względu na zaokrąglenie

†† status PgR nie znany u pozostałych pacjentów

l okres wolny od leczenia został policzony jedynie u pacjentów otrzymujących wcześniej ET

ABE – abemacyklib; AI – inhibitor aromatazy; ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; ET – terapia hormonalna; n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; NSAİ - niesteroidowy inhibitor aromatazy; PgR – receptor progesteronowy.

22.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 118. szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu MONARCH-3.

Tab. 118. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu MONARCH-3.

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
ABE + NSAİ (N=328)	ABE – 150 mg BID doustnie w każdym dniu 28-dniowego cyklu. NSAİ – 1 mg anastrozolu lub 2,5 mg letrozolu doustnie w każdym dniu 28-dniowego cyklu.	Leczenie kontynuowano do progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, śmierci lub wycofania się pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.
Placebo + NSAİ (N=165)	placebo –150 mg BID doustnie w każdym dniu 28-dniowego cyklu. NSAİ – 1 mg anastrozolu lub 2,5 mg letrozolu doustnie w każdym dniu 28-dniowego cyklu.	

ABE – abemacyklid; BID – dwa razy dziennie; FUL – fulwestrant; N – liczba badanych; NSAİ - niesteroidowy inhibitor aromatazy.

22.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W Tab. 119. zestawiono pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami.

Tab. 119. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania MONARCH-3.

	ABE + NSAİ	Placebo + NSAİ
Liczba randomizowanych pacjentów	328	165
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	167 (51,5%)	102 (61,8%)
Przyczyny nieukończenia badania, n (%)		
utrata z obserwacji	3 (0,9%)	1 (0,6%)
przerwanie leczenia	164 (50%)	98 (59%)

ABE – abemacyklid; n – liczba zdarzeń; NSAİ - niesteroidowy inhibitor aromatazy.

22.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonym badaniu przedstawiono w Tab. 120.

Tab. 120. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
MONARCH-3	Pierwszorzędowy punkt końcowy: PFS (analizowany od czasu randomizacji do obiektywnej PD lub śmierci z dowolnej przyczyny). Drugorzędowe punkty końcowe:

Badanie	Punkty końcowe
	ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR), czas trwania odpowiedzi (czas od CR lub PR do PD lub śmierci z dowolnej przyczyny), współczynnik korzyści klinicznych (odsetek pacjentów z CR, PR lub w niezmiennym się stanie chorobowym \geq 6 miesięcy) bezpieczeństwo i tolerancja leczenia. Inne punkty końcowe*: OS, jakość życia, farmakokinetyka analizy biomarkerów.

*nie objęte w obecnej analizie.

CR – odpowiedź całkowita; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS – przeżycie całkowite; PD – postępująca postać choroby; PFS – przeżycie wolne od progresji; PR – odpowiedź częściowa.

22.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 121. przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badania MONARCH-3.

Tab. 121. Randomizacja i zaślepienie badania MONARCH-3.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
MONARCH-3	Wykorzystując interaktywny, oparty na sieci internetowej schemat randomizacji pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 2:1) do otrzymywania abemacyklibu i niesteroidowego inhibitora aromatazy lub placebo i niesteroidowego inhibitora aromatazy. Randomizacja była stratyfikowana w zależności od miejsca przerzutów (narządy wewnętrzne / wyłącznie kości / inne) i wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego (AI, brak ET, inne).	Badanie podwójnie zaślepienie.

ET – terapia hormonalna; AI – inhibitor aromatazy.

22.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 122. przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badania MONARCH-3.

Tab. 122. Hipoteza zerowa i typ analizy badania MONARCH-3.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
MONARCH-3	Badanie zaprojektowane w celu wykazania skuteczności abemacyklibu w skojarzeniu z NSAID jako wstępnego leczenia u kobiet z	Badanie miało na celu porównanie PFS u pacjentów leczonych abemacyklibem i otrzymujących placebo. Podstawowa analiza statystyczna obejmowała wszystkich pacjentów w populacji docelowej. Zaplanowano dodatkową analizę wrażliwości w celu oceny PFS za pomocą zaślepionej niezależnej oceny centralnej. PFS było analizowane przy użyciu testu log-rank, stratyfikowanego z uwagi na miejsce przerzutów i wcześniejszą hormonalną terapię neoadjuwantową lub

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	zaawansowanym rakiem piersi z HR+/HER2-.	adjuwantową. Badanie zaprojektowano z 80% mocą przy jednostronnym $\alpha = 0,025$, przy założeniu ilorazu ryzyka na poziomie 0,67 na korzyść abemacyklibu, z finalną analizą po wystąpieniu 240 przypadków PFS. Analiza wstępna została zaplanowana po 189 wydarzeniach PFS. Uzyskanie pozytywnego wyniku w analizie wstępnej w czasie trwania badania wymagało osiągnięcia ilorazu ryzyka $<0,56$ i dwustronnego $p < 0,0005$. Przy użyciu stratyfikowanego testu Cochran-Mantel-Haenszela porównano odpowiedzi między metodami leczenia w obu ramionach badania. O ile nie podano inaczej, testy hipotezy przeprowadzono przy dwustronnym poziomie 0,05 i zastosowano 95% przedziały ufności. Przeprowadzono analizy podgrup w subpopulacjach określonych w protokole i podgrupach zidentyfikowanych w literaturze jako związane z rokowaniem i/lub wrażliwością na ET. Analizę zdarzeń niepożądanych przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa (zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku). Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu SAS.

HER2- – brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR+ – ekspresja receptorów hormonalnych; PFS – przeżycie wolne od progresji.

22.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 123. przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu MONARCH-3.

Tab. 123. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu MONARCH-3.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
MONARCH-3	wszystkie	brak danych utraconych

23 Aneks 11. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów

23.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych dla komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 124.).

Tab. 124. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
FALCON 2016	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie, z histologicznie potwierdzonym ER+, PgR+ lub obydwoma, występowanie zaawansowanego miejscowego lub przerzutowego raka piersi, status sprawności wg WHO 0-2, występowanie jednej lub więcej mierzalnych lub niemierzalnych zmian. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie raka piersi przy zastosowaniu ET, występowanie zagrożenia życia, choroba przerzutowa narządów wewnętrznych, poprzednia systemowa terapia raka piersi, z wyjątkiem jednej linii chemioterapii cytotoksycznej, radioterapia, jeśli została zakończona w przeciągu 28 dni przed randomizacją (za wyjątkiem radioterapii w celu kontroli bólu kości), nadekspresja HER2 lub amplifikacji genu, jednoczesne leczenie przeciwnowotworowe (z wyjątkiem bisfosfonianów lub denosumabów), systemowa terapia zastępcza z użyciem estrogenów w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją.
FIRST	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie z ER+ i/lub PgR+ z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, które wcześniej nie przeszły żadnej systemowej terapii w celu leczenia w kierunku tych lub innych schorzeń, ET we wczesnej fazie choroby, pod warunkiem, że została zakończona >12 miesięcy przed randomizacją, mierzalna choroba wg RECIST, status sprawności wg WHO 0-2, zmiany kostne z komponentem litycznym. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zagrożające życiu przerzuty, wcześniejsze leczenie niezatwierdzonym lekiem,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, • skazy krwotoczne w historii pacjenta, • obecny lub wcześniejszy nowotwór złośliwy (z wyjątkiem raka piersi lub odpowiednio leczonego raka skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>), • długotrwała terapia przeciwzakrzepowa, • nadwrażliwość na substancje pomocnicze: fulwestrant, AI, olej rycynowy, • jakiegokolwiek ciężkie współistniejące schorzenia.
Iwata 2013	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety po menopauzie z przerzutowym, progresywnym lub miejscowo nawracającym, nieoperacyjnym rakiem piersi, • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony HR+ rak piersi, w momencie wykrycia guza pierwotnego lub przerzutów, • status sprawności 0-1 w skali ECOG, • mierzalna choroba wg RECIST lub mierzalne zmiany kostne wg japońskiej klasyfikacji raka piersi. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze ET (tamoksyfen, agoniści LHRH, owariektomia), • chemioterapia lub terapia AI w zaawansowanym raku piersi; • występowanie szybko postępującej choroby, • rozległa choroba narządów wewnętrznych, • przerzuty do mózgu.
PO25	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety po menopauzie, w stadium IIIB miejscowo zaawansowanego raka piersi lub miejscowo nawracająco lub przerzutowego lub mierzalnej lub możliwej do oceny choroby uznanej za odpowiednią do ET, • ER+ lub PgR+ lub nieznanymi dwoma receptorami, • dozwolony był wcześniejszy schemat chemioterapii dla zaawansowanej choroby pod warunkiem, że udokumentowano postępującą chorobę. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze ET z powodu zaawansowanej choroby lub nawrotu choroby podczas adjuwantowej terapii antyestrogenowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia takiej terapii.
TARGET	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety po menopauzie (>50 roku życia, które nie miesiączkowały w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub u których poziom hormonu folikulotropowego wynosił >40 jm/l lub <50 roku życia z poziomem hormonu folikulotropowego >40 jm/l lub po obustronnej resekcji jajników), ze zdiagnozowanym lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, • pacjentki kwalifikujące się od ET jako leczenia pierwszego rzutu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe w zaawansowanym raku piersi, • rozległa choroba narządów wewnętrznych (znaczące zajęcie wątroby, przerzuty do mózgu i rozprzestrzenianie się limfatycznego nowotworu płuc, aktywność enzymów wątrobowych wyższa niż pięciokrotność górnej granicy referencyjnej), • wszelkie współistniejące choroby lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które mogłyby zagrozić bezpieczeństwu lub uniemożliwić interpretację wyników lub szacunkowy czas przeżycia krótszy niż 3 miesiące od rozpoczęcia terapii próbnej (na podstawie oceny klinicznej).

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
North American	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety po menopauzie (>50 roku życia, które nie miesiączkowały w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub u których poziom hormonu folikulotropowego wynosił >40 jm/l lub <50 roku życia z poziomem hormonu folikulotropowego >40 jm/l lub po obustronnej resekcji jajników), u których zdiagnozowano miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, • pacjentki kwalifikujące się od ET jako leczenia pierwszego rzutu w przypadku zaawansowanej choroby, • guzy będące ER+ lub PgR+ lub nieznane oba receptory. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • guzy będące ER- i PgR-, • wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe w zaawansowanym raku piersi; • rozległa choroba narządów wewnętrznych (zajęcie wątroby, przerzuty do mózgu i rozprzestrzenianie się limfatycznego nowotworu płuc, aktywność enzymów wątrobowych wyższa niż pięciokrotność górnej granicy referencyjnej), • wszelkie współistniejące choroby lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które mogłyby zagrozić bezpieczeństwu lub uniemożliwić interpretację wyników lub szacunkowy czas przeżycia krótszy niż 3 miesiące od rozpoczęcia terapii próbnej (na podstawie oceny klinicznej).

ABC – zaawansowany rak piersi; AI – inhibitor aromatazy; ER+ – ekspresja receptorów estrogenowych; ET – terapia hormonalna; ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; HER2 –receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR+ – ekspresja receptorów hormonalnych; LHRH – hormon uwalniający hormon luteinizujący; PgR+ – ekspresja receptorów progesteronowych; RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

23.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do poszczególnych badań (por. Tab. 125., Tab. 126., Tab. 127.).

Tab. 125. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniach FALCON i FIRST.

Charakterystyka		FALCON		FIRST	
		FUL 500 mg (N=230)	ANA 1 mg (N=232)	FUL 500 mg (N=102)	ANA 1 mg (N=103)
Mediana wieku (zakres), lata		64 (38-87)	62 (36-90)	66 (40-89)	68 (48-87)
Pacjenci \geq 65 roku życia		108 (47%)	91 (39%)	–	–
Rasa, n (%)	biała	175 (76%)	174 (75%)	–	–
	azjatycka	36 (16%)	34 (15%)	–	–
	afrykańska lub inna	19 (8%)	24 (10%)	–	–
Czas od zdiagnozowania raka piersi do randomizacji, n (%)	\leq 2 miesiące	102 (44%)	99 (43%)	–	–
	>2 miesiące i \leq 1 roku	58 (25%)	66 (28%)	–	–
	>1 roku	70 (30%)	67 (29%)	–	–
Status HR, n (%)	ER+, PgR+	175 (76%)	179 (77%)	78 (76,5%)	78 (75,7%)
	ER+, PgR-	44 (19%)	43 (19%)	19 (18,6%)	19 (18,4%)
	ER+, PgR nieznan	10 (4%)	7 (3%)	1 (1,0%)	3 (2,9%)
	ER-, PgR+	1 (<1%)	3 (1%)	3 (2,9%)	3 (2,9%)
	ER-, PgR-	0	0	–	–
	ER+ lub PgR+	–	–	–	–
	HR+	–	–	102 (100%)	103 (100%)
	ER nieznan, PgR+	–	–	1 (1,0%)	0 (0%)
Status HER, n (%)	pozytywny (+)	0	1 (<1%)	–	–
	negatywny (-)	230 (100%)	231 (100%)	48 (47,1%)	49 (47,6%)
	nieznan	–	–	35 (34,3%)	35 (34,0%)
	2+/3+	–	–	19 (18,6%)	19 (18,4%)
Status sprawności	0	117 (51%)	115 (50%)	–	–

Charakterystyka		FALCON		FIRST		
		FUL 500 mg (N=230)	ANA 1 mg (N=232)	FUL 500 mg (N=102)	ANA 1 mg (N=103)	
wg WHO*, n (%)	1	106 (46%)	105 (45%)	–	–	
	2	7 (3%)	12 (5%)	–	–	
Status choroby, n (%)	miejscowo zaawansowana	28 (12%)	32 (14%)	19 (18,6%)	18 (17,5%)	
	przerzut	202 (88%)	200 (86%)	83 (81,4%)	85 (82,5%)	
Umiejscowienie przerzutu, n (%)	narządy wewnętrzne	135 (59%) [†]	119 (51%) [†]	48 (47,1)	58 (56,3)	
	wyłącznie kości lub układ mięśniowo-szkieletowy	24 (10%)	24 (10%)	10 (9,8%)	8 (7,8%)	
	wyłącznie piersi	3 (1%)	2 (1%)	–	–	
	wyłącznie skóra lub tkanki miękkie	8 (3%)	6 (3%)	2 (2,0%)	0 (0%)	
	inne nienarządowe	60 (26%)	81 (35%)	–	–	
	przerzuty do wątroby	–	–	15(14,7%)	14 (13,6%)	
	przerzuty do płuc	–	–	30 (29,4%)	42 (40,8%)	
Mierzalna choroba, n (%)	tak	193 (84%)	196 (84%)	89 (87,3%)	93 (90,3%)	
	nie	37 (16%)	36 (16%)	13 (12,7%)	10 (9,7%)	
Wcześniejsze leczenie [‡] , n (%)	chemioterapia	miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi [‡]	36 (16%)	43 (18%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		adjuwantowa	35 (15%)	27 (17%)	29 (28,4%)	25 (24,3%)
		neoadjuwantowa	11 (5%)	16 (7%)	–	–
	radioterapia	53 (23%)	50 (22%)	–	–	
	immunoterapia	0	0	–	–	

Charakterystyka		FALCON		FIRST	
		FUL 500 mg (N=230)	ANA 1 mg (N=232)	FUL 500 mg (N=102)	ANA 1 mg (N=103)
	ET	2 (1%)	1 (<1%)	–	–
Wcześniejsze ET, n (%) [‡]	nie	–	–	73 (71,6%)	80 (77,7%)
	terapia adjuwantowa we wczesnym stadium choroby > 12 miesięcy przed randomizacją	–	–	28 (27,5%)	23 (22,3%)

* Zgodnie z WHO 0 oznacza normalną aktywność, 1 - ograniczoną aktywność, 2 - przebywanie w łóżku \leq 50% czasu.

[†] Obejmuje pacjentów z punktem wyjściowym choroby: adrenalina, pęcherz, OUN, przetyk, wątrobę, płuco, otrzewną, opłucną, nerki, jelito cienkie, żołądek, trzustkę, tarczycę, okrężnicę, odbytnicę, jajnik, drogi żółciowe, wodobrzusze, osierdzie, usypianie, śledzionę lub zapalenie opłucnej.

[‡] Poprzednie kategorie rejestracji nie wykluczają się wzajemnie.

[‡] Obejmuje chemioterapie pierwszej linii, drugiej linii, trzeciej linii, przerzutów i paliatywnych (dwóch pacjentów zgłoszono jako odchylenia w związku z otrzymaniem chemioterapii drugiej linii, a jednego pacjenta błędnie oznaczono, że otrzymał trzy poprzednie linie chemioterapii).

[§] Jeden pacjent w badaniu FIRST w ramieniu fulwestrantu otrzymał wcześniejszą hormonalną terapię adjuwantową w ciągu 12 miesięcy od momentu randomizacji.

ANA – anastrozol; DCO - odcięcie danych, ER – receptor estrogenowy; ET – terapia hormonalna; FUL - fulwestrant; HER2 –receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR – receptor hormonalny; N – liczba badanych; n – liczba zdarzeń; OUN - ośrodkowy układ nerwowy; PgR – receptor progesteronowy; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Tab. 126. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniach TARGET, North American, PO25.

Charakterystyka	TARGET		North American		PO 25	
	ANA 1 mg (N=340)	TMX 20 mg (N=328)	ANA 1 mg (N=171)	TMX 20 mg (N=182)	LET(N=453)	TMX (N=454)

Charakterystyka	TARGET		North American		PO 25		
	ANA 1 mg (N=340)	TMX 20 mg (N=328)	ANA 1 mg (N=171)	TMX 20 mg (N=182)	LET(N=453)	TMX (N=454)	
Średnia wieku (zakres), lata	67 (34-91)	66 (41-92)	–	–	–	–	
Mediana wieku (zakres), lata	–	–	68 (30-88)	67 (40-92)	65 (31-96)	64 (31-93)	
Średnia waga*, (zakres), kg	68 (40-121)	68 (42-111)	–	–	–	–	
Mediana wagi*, (zakres), kg	–	–	72 (43-121)	69 (36-140)	–	–	
Zaawansowanie raka piersi przy pierwszej diagnozie, n (%)	zaawansowany	163 (47,9%)	169 (51,5%)	52 (30,4%)	60 (33%)	–	–
	wczesny	176 (51,8%)	158 (48,2%)	118 (69%)	122 (67%)	–	–
	nieznany	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0 (0%)	–	–
	stadium IV lub wcześniejsza choroba	–	–	–	–	145 (32%)	146 (32%)
	przerzut, nawrót	–	–	–	–	308 (68%)	308 (68%)
	Mediana okresu wolnego od choroby, lata	–	–	–	–	5,9	5,5
Wcześniejsza chemioterapia, n (%)	brak	–	–	–	–	320 (71%)	301 (66%)
	wyłącznie adjuwantowa	–	–	–	–	93 (21%)	105 (23%)
	terapia zaawansowanej choroby	–	–	–	–	40 (9%)	48 (11%)
Wcześniejsze leczenie uzupełniające, n (%)	wyłącznie ET	31 (9,6%)	20 (6,1%)	21 (12,3%)	20 (11%)	–	–
	wyłącznie cytotoksyczne	64 (18,8%)	62 (18,9%)	32 (18,7%)	37 (20,3%)	–	–
	obydwa	10 (2,9%)	15 (4,6%)	15 (8,8%)	13 (7,1%)	–	–
	żadne	234 (68,8%)	231 (70,4%)	102 (59,6%)	111 (61%)	–	–
	nieznane	1 (0,3%)	0	1 (0,6%)	1 (0,5%)	–	–

Charakterystyka		TARGET		North American		PO25	
		ANA 1 mg (N=340)	TMX 20 mg (N=328)	ANA 1 mg (N=171)	TMX 20 mg (N=182)	LET(N=453)	TMX (N=454)
Wcześniejsza adjuwantowa terapia antyestrogenowa, n (%)	tak	–	–	–	–	84 (19%)	83 (18%)
	nie	–	–	–	–	369 (81%)	371 (82%)
Status HR, n (%)	ER+, PgR+	80 (23,5%)	85 (25,9%)	109 (63,7%)	121 (66,5%)	–	–
	ER+, PgR-	30 (8,8%)	27 (8,2%)	32 (18,7%)	31 (17%)	–	–
	ER+, PgR nieznany	36 (10,6%)	30 (9,1%)	4 (2,3%)	4 (2,2%)	–	–
	ER-, PgR+	8 (2,4%)	1 (0,3%)	6 (3,5%)	5 (2,7%)	–	–
	ER-, PgR-	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,5%)	–	–
	ER-, PgR nieznany	0 (0%)	0 (0%)	19 (11,1%)	20 (11%)	–	–
	ER i/lub PgR +	–	–	–	–	294 (65%)	305 (67%)
	nieznane ER i PgR	–	–	–	–	156 (34%)	149 (33%)
	HR ^f -	–	–	–	–	3 (<1%)	-
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	tkanki miękkie	230 (67,6%)	225 (68,6%)	86 (50,3%)	91 (50%)	113 (25%)	116 (25%)
	skóra	183 (53,8%)	183 (55,8%)	52 (30,4%)	50 (27,5%)	–	–
	węzły chłonne	145 (42,6%)	148 (45,1%)	63 (36,8%)	64 (35,2%)	–	–
	kości	156 (45,9%)	158 (48,2%)	112 (65,5%)	98 (53,8%)	146 (32%)	130 (29%)
	wyłącznie kości	–	–	–	–	69 (15%)	72 (16%)
	kości i tkanki miękkie	–	–	–	–	77 (17%)	58 (13%)
	narządy wewnętrzne	103 (30,3%)	124 (37,8%)	83 (48,5%)	87 (47,8%)	194 (43%)	208 (46%)
	wyłącznie narządy wewnętrzne	–	–	–	–	52 (12%)	61 (13%)
	narządy wewnętrzne	–	–	–	–	44 (10%)	44 (10%)

Charakterystyka	TARGET		North American		PO 25	
	ANA 1 mg (N=340)	TMX 20 mg (N=328)	ANA 1 mg (N=171)	TMX 20 mg (N=182)	LET(N=453)	TMX (N=454)
ne i kości						
narządy wewnętrzne i tkanki miękkie	–	–	–	–	41 (9%)	51 (11%)
narządy wewnętrzne, kości i tkanki miękkie	–	–	–	–	57 (13%)	52 (11%)
płuca	74 (21,8%)	100 (30,5%)	76 (44,4%)	68 (37,4%)	–	–
wątroba	32 (9,4%)	31 (9,5%)	13 (7,6%)	30 (16,5%)	–	–
jama brzuszna	10 (2,9%)	5 (1,5%)	7 (4,1%)	8 (4,4%)	–	–
inne	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,5%)	–	–
brak możliwości oceny choroby	2 (0,6%)	0 (0%)	2 (1,2%)	2 (1,1%)	–	–
Zakres przerzutów, n (%)	współzienne: tkanki miękkie i/lub choroba płuc	155 (45,6%)	132 (40,2%)	–	–	–
	współzienne: wszystkie inne kombinacje chorób	185 (54,4%)	196 (59,8%)	–	–	–
	wyłącznie tkanki miękkie	128 (37,6%)	106 (32,3%)	18 (10,5%)	33 (18,1%)	–
	wyłącznie kości	55 (16,2%)	44 (13,4%)	46 (26,9%)	42 (23,1%)	–
	kości i tkanki miękkie	52 (15,3%)	54 (16,5%)	22 (12,9%)	18 (9,9%)	–
	choroba narządów wewnętrznych bez zajęcia wątroby	71 (20,9%)	93 (28,4%)	70 (40,9%)	57 (31,3%)	–

Charakterystyka		TARGET		North American		PO 25	
		ANA 1 mg (N=340)	TMX 20 mg (N=328)	ANA 1 mg (N=171)	TMX 20 mg (N=182)	LET(N=453)	TMX (N=454)
	choroba narządów wewnętrznych wraz z zajęciem wątroby	32 (9,4%)	31 (9,5%)	13 (7,6%)	30 (16,5%)	–	–
	brak możliwości oceny choroby	2 (0,6%)	0 (0%)	2 (1,2%)	2 (1,1%)	–	–
Mierzalna choroba, n (%)		301 (88,5%)	286 (87,2%)	117 (68,4%)	140 (76,9%)	–	–
Niemierzalna choroba, n (%)		39 (11,5%)	42 (12,8%)	54 (31,6%)	42 (23,1%)	–	–
Wynik wydajności w skali Karnofskiego, n (%)	90-100	–	–	–	–	253 (56%)	264 (58%)
	70-80	–	–	–	–	170 (38%)	150 (33%)
	50-60	–	–	–	–	30 (7%)	39 (9%)
	brak danych	–	–	–	–	–	1 (<1%)
Użyte bisfosfony, n (%)	tak	–	–	–	–	40 (9%)	49 (11%)
	nie	–	–	–	–	413 (9%)	405 (89%)

* Masę ciała rejestrowano dla 168 pacjentów w grupie ANA oraz u 178 w grupie z TMX.

‡ Dwóch pacjentów z nieznanym ER/PgR-; jeden pacjent z ER-/PgR-.

† Obejmuje pacjentów z mieszanym utkaniem blastycznym (50% komponentem blastycznym) lub zmianami tylko blastycznymi (15 w ramieniu LET, 5 w ramieniu TMX).

ANA – anastrozol; ER – receptor estrogenowy; ET – terapia hormonalna; HR – receptor hormonalny; LET – letrozol; N – liczba badanych; n – liczba zdarzeń; PgR – receptor progesteronowy; TMX – tamoksyfen.

Tab. 127. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Iwata 2013.

Charakterystyka		Iwata 2013	
		EXE (N=149)	ANA (N=149)
Wiek:	średnia (SD), lata	63,4 (9,3)	64,0 (9,0)
	zakres, lata	44-95	45-94
BMI, kg/m ² :	średnia (SD), lata	23,0 (3,6%)	23,6 (4,5)
	zakres, lata	15,4-39,1	15,0-38,2
Skala sprawności ECOG	0	126 (84,6%)	118 (79,2%)
	1	23 (15,4%)	31 (20,8%)
Przyczyny menopauzy, n (%)	naturalne	115 (77,2%)	125 (83,9%)
	środki farmakologiczne	14 (9,4%)	10 (6,7%)
	ooforektomia	9 (6,0%)	3 (2,0%)
	histerektomia	9 (6,0%)	7 (4,7%)
	inne	2 (1,3%)	4 (2,7%)
Barwienie hematoxyliną i eozyną, n (%)		n=113	n=107
	I	19 (16,8%)	18 (16,8%)
	II	56 (49,6%)	56 (52,3%)
	III	38 (33,6%)	33 (30,8%)
Receptor estrogenny w skali Allreda, n (%)		n=115	n=110
	≥3	109 (94,8%)	108 (98,2%)
	<3	6 (5,2%)	2 (1,8%)
Receptor progesteronowy w skali Allreda, n (%)		n=115	n=110
	≥3	92 (80,0%)	92 (83,6%)
	<3	23 (20,0%)	18 (16,4%)
Status HER, n (%)		n=115	n=110
	3+	7 (6,1%)	7 (6,4%)
	<3+	108 (93,9%)	103 (93,6%)
Intensywność barwienia receptora androgenowego, n (%)		n=114	n=110
	≥1 +	107 (93,9%)	106 (96,4%)
	0	7 (6,1%)	4 (3,6%)
Intensywność barwienia EGFR, n (%)		n=115	n=110
	≥1	10 (8,7%)	8 (7,3%)
	0	105 (91,3%)	102 (92,7%)
Indeks Ki-67, n (%)		n=115	n=110
	>15%	49 (42,6%)	38 (34,5%)

Charakterystyka		kwata 2013	
		EXE (N=149)	ANA (N=149)
	≤15 %	66 (57,4%)	72 (65,5%)
Wcześniejšie le- czenie, n (%)	radio terapia	35 (23,5%)	28 (18,8%)
	terapia systemowa	103 (69,1%)	100 (67,1%)
Miejsca przerzu- tów, n (%)	tkanka trzewna	75 (50,3%)	72 (48,3%)
	wyłącznie kości	40 (26,8%)	40 (26,8%)
	tkanki miękkie	34 (22,8%)	37 (24,8%)
Pacjenci o trzymujący jednocześnie tera- pię bisfosfonianami, n (%)		37 (24,8%)	38 (25,5%)
Pacjenci, który nie otrzymywali wcze- śniejšie terapii adjuwantowej lub z nawracającym/przerzutowym rakiem piersi ≥1 po operacji, n (%)		124 (83,2%)	124 (83,2%)

ANA – anastrozol; BMI – indeks masy ciała; ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu; EXE – eksemestan; N – liczba badanych; n – liczba zda-
rzeń; SD – odchylenie standardowe.

23.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 128. szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

**Tab. 128. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych ba-
daniach.**

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
FALCON	FUL	Fulwestrant w dawce 500 mg (plus placebo dla anastrozolu codziennie) podawano w 0., 14. (± 3 dni), i 28. dniu (± 3 dni), a następnie co 28 dni (± 3 dni) podawane domięśniowo we wstrzyknięciu o objętości 5 ml. Redukcja dawki fulwestrantu nie była dozwolona.	Leczenie było kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby lub z powodu przerwania leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych, nieprzestrzegania protokołu, decyzji pacjenta lub rezygnacji z uczestnictwa w badaniu.
	ANA	Anastrozol (plus placebo dla fulwestrantu w 0., 14., i 28. dniu, a następnie co 28 dni) podawany raz dziennie, doustnie w formie pojedynczej tabletki w dawce 1 mg.	
FIRST	FUL	Fulwestrant w dawce 500 mg (dwa wstrzyknięcia po 250 mg) podawany domięśniowo w 0., 14. (± 3 dni), i 28. dniu (± 3 dni), a następnie co 28 dni (± 3 dni).	Leczenie było kontynuowane do momentu progresji choroby wystąpienia innych zdarzeń wymagających zakończenia uczestnictwa w badaniu.

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
	ANA	Anastrozol podawany raz dziennie, doustnie w formie tabletki w dawce 1 mg.	
Iwata 2013	EXE	Eksemestan w dawce 25 mg z placebo dla anastrozolu, doustnie raz dziennie.	Leczenie rozpoczęło się w ciągu 14 dni od otrzymania świadomej zgody i było kontynuowane do momentu zgonu, progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych.
	ANA	Anastrozol w dawce 1mg z placebo dla eksemestanu, doustnie raz dziennie.	
PO25	LET	Letrozol raz dziennie w dawce 2,5 mg plus placebo dla tamoksyfenu.	Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu progresji choroby lub jeśli wystąpiły inne powody wymagające przerwania leczenia.
	TMX	Tamoksyfen raz dziennie w dawce 20 mg plus placebo dla letrozolu.	
TARGET	TMX	Tamoksyfen raz dziennie w dawce 20 mg z placebo dla anastrozolu.	Leczenie było kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby. Dalsze leczenie było wybrane przez badacza a pacjent był obserwowany do momentu zgonu.
	ANA	Anastrozol raz dziennie w dawce 1 mg z placebo dla tamoksyfenu.	
North American	TMX	Tamoksyfen raz dziennie w dawce 20 mg z placebo dla anastrozolu.	Wszyscy randomizowani pacjenci byli obserwowani do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu, niezależnie od przyjmowanego leczenia.
	ANA	Anastrozol raz dziennie w dawce 1 mg z placebo dla tamoksyfenu.	

ANA – anastrozol; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LET – letrozol; TMX – Tamoksyfen.

23.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W Tab. 129. zestawiono pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami. Nie zidentyfikowano danych dotyczących pacjentów którzy nie ukończyli badania w badaniach PO25, TARGET and North American.

Tab. 129. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.

	FALCON		FIRST		Iwata 2013	
	FUL	ANA	FUL	ANA	EXE	ANA
Liczba randomizowanych pacjentów	230	232	102	103	149	149
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	93 (40,4%)	101 (43,5%)	26 (25,5%)	38 (36,9%)	7 (4,7%)	11 (7,4%)
Przyczyny nieukończenia badania, n (%)						
niespełnienie kryteriów kwalifikacji	2 (0,9%)	3 (1,3%)	–	–	–	–
zgon	63 (27,4%)	68 (29,3%)	11 (10,8%)	18 (17,5%)	–	–
zdarzenia niepożądane	–	–	0 (0,0%)	2 (1,9%)	–	–
decyzja pacjenta lub badacza	22 (9,6%)	29 (12,5%)	4 (3,9%)	6 (5,8%)	–	–

	FALCON		FIRST		Iwata 2013	
	FUL	ANA	FUL	ANA	EXE	ANA
utrata z obserwacji	6 (2,6%)	1 (0,4%)	6 (5,9%)	7 (6,8%)	–	–
inne	–	–	5 (4,9%)	5 (4,9%)	–	–
brak CT/MRI	–	–	–	–	2 (1,3%)	3 (2,0%)
nie stwierdzono raka piersi	–	–	–	–	0 (0,0%)	1 (0,7%)
przerzuty do mózgu	–	–	–	–	1 (0,7%)	0 (0,0%)
przyjmowanie leków zgodnie z zaleceniami lekarza <80%	–	–	–	–	3 (2,0%)	1 (0,7%)
jednoczesne stosowanie niedozwolonych leków	–	–	–	–	1 (0,7%)	2 (1,3%)
dodatkowy typ nowotworu	–	–	–	–	0 (0,0%)	1 (0,7%)
wcześniejsza chemioterapia	–	–	–	–	0 (0,0%)	3 (2,0%)

ANA – anastrozol; CT – tomografia komputerowa; FUL – fulwestrant; LET – letrozol; MRI – rezonans magnetyczny; TMK – tamoksyfen;

23.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach przedstawiono w Tab. 130.

Tab. 130. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
FALCON	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS – progresję stwierdzano na podstawie lokalnej oceny guza przez każdego z badaczy w skali RECIST (wersja 1.1), lub jeśli konieczne było przeprowadzenie operacji lub radioterapii ze względu na pogorszenie choroby, lub jeśli stwierdzono zgon z dowolnej przyczyny. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR – najlepsza ogólna odpowiedź zarówno całkowita jak i częściowa u pacjentów z chorobą mierzalną na początku badania, CR, PR, SD\geq24 tygodni, DoR, spodziewany czas trwania DoR, CBR – najlepsza ogólna całkowita odpowiedź, odpowiedź częściowa, SD \geq24 tygodni, czas trwania korzyści klinicznej, spodziewany czas trwania korzyści klinicznej, OS,

Badanie	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości życia (HRQoL), • bezpieczeństwo stosowania terapii – AE (oceniane w skali CTCAE wersja 4.0.), SAE, przerwanie leczenia z powodu AE, zgon z powodu AE, AE specjalnego zainteresowania (zaburzenie czynności stawu, bóle pleców).
FIRST	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CBR – odsetek pacjentów, u których uzyskano CR, PR, lub SD\geq24 tygodni, wśród wszystkich randomizowanych pacjentów, <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR – odsetek pacjentów z PR lub CR, • PR, • CR • SD\geq24 tygodni, • TTP – czas od momentu randomizacji do progresji, • TTF – czas do niepowodzenia leczenia, • czas trwania korzyści klinicznej, • DoR, • Bezpieczeństwo.
Iwata 2013	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTP – czas od randomizacji do potwierdzonej progresji choroby lub zgonu <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTP oceniony przez badaczy (w oparciu o skalę RECIST wersja 1.0), • OS – czas od momentu randomizacji do momentu zgonu z dowolnej przyczyny, • ORR, • CBR – odsetek pacjentów u których uzyskano CR, PR lub SD\geq24 tygodni, • CR, • PR, • SD\geq24 tygodni, • TTF – czas od momentu randomizacji do momentu pierwszej udokumentowanej progresji choroby, pogorszenia objawów, zgonu z dowolnej przyczyny, lub przerwania leczenia z powodu AE, rezygnacji, lub z innych przyczyn. • AE oceniane w skali CTCAE wersja 3.0 i przetłumaczonej japońskiej wersji oceny AE.
PO25	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTP – czas między randomizacją a najwcześniejszym momentem stwierdzenia progresji choroby. Progresja zdefiniowana jako wzrost zmiany chorobowej o 25% lub więcej u pacjentów z chorobą mierzalną (w jednej zmianie lub jako suma wszystkich zmian), oszacowany wzrost o 25% lub więcej w istniejących zmianach możliwych do oceny, lub choroba niemożliwa do oceny/nie dająca się ocenić i obecność nowych zmian. <p>Przerwanie leczenia z udokumentowanym pogorszeniem stanu klinicznego w związku z rakiem piersi, lub zgon z powodu raka piersi lub z nieznanego przyczyny podczas otrzymywania leczenia lub w ciągu 6 tygodni od przerwania leczenia również odnotowywano jako progresję choroby.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR – odsetek pacjentów z CR lub PR, potwierdzony powtórą oceną co najmniej miesiąc później, zazwyczaj po trzech miesiącach (odpowiedź u pacjentów z wyłącznie blastycznymi zmianami w kościach lub ze zmia-

Badanie	Punkty końcowe
	<p>nami blastycznymi i litycznymi z 50% lub większą ilością zmian blastycznych zaliczono jak niemożliwe do oszacowania, do momentu wystąpienia progresji choroby. W takich przypadkach stwierdzano progresję choroby a nie jako chorobę nie możliwą do oceny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • DoR – okres czasu między randomizacją pacjentów (z potwierdzoną CR lub PR) a pierwszym momentem, w którym stwierdzono progresję choroby, • CBR, • czas trwania korzyści klinicznej, • TTF – czas między randomizacją a: pierwszym momentem stwierdzenia progresji choroby, rezygnacji z uczestnictwa w badaniu z dowolnej przyczyny, wycofania zgody, utratą z obserwacji, lub zgonem z dowolnej przyczyny, • TTR – czas do uzyskania odpowiedzi, określony jako czas między randomizacją a pierwszym momentem, w którym stwierdzono odpowiedź na leczenie, u pacjentów z potwierdzoną CR lub PR lub u których stabilna postać choroby lub brak zmian trwało przez 24 tygodnie lub więcej. • liczba zgonów, • OS, • bezpieczeństwo oceniana w skali <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i>.
TARGET	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTP – czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu, • ORR – odsetek pacjentów z: CR, PR, SD, PD zarówno u pacjentów z chorobą mierzalną jak i niemożliwą do oceny. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR • TTF – czas od randomizacji do jak najwcześniej stwierdzonej progresji, zgonu lub rezygnacji z badania. • DoR – czas od randomizacji do pierwszej zaobserwowanej progresji lub zgonu, u pacjentów z PR lub CR, • czas trwania korzyści klinicznej – czas od randomizacji do pierwszej zaobserwowanej progresji lub zgonu, u pacjentów z PR, Cr lub SD\geq24 tygodni, • OS, • bezpieczeństwo.
North American	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTP – czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu, • ORR – odsetek pacjentów z: CR, PR, SD, PD zarówno u pacjentów z chorobą mierzalną jak i niemożliwą do oceny. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTF – czas od randomizacji do jak najwcześniej stwierdzonej progresji, zgonu lub rezygnacji z badania, • DoR – czas od randomizacji do pierwszej zaobserwowanej progresji lub zgonu, u pacjentów z PR lub CR, • czas trwania korzyści klinicznej – czas od randomizacji do pierwszej zaobserwowanej progresji lub zgonu, u pacjentów z PR, CR lub SD\geq24 tygodni,

AE – zdarzenia niepożądane; CBR – współczynnik korzyści klinicznej; CR – odpowiedź całkowita; CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Event*; DoR – czas trwania odpowiedzi;

Badanie	Punkty końcowe
HRQoL – <i>health-related quality of life</i> ; OR – obiektywna odpowiedź; OS – przeżycie całkowite; PD – postępująca postać choroby; PFS – przeżycie wolne od progresji; PR – odpowiedź częściowa; RECIST – <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane; SD – stabilna postać choroby; TTF – czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i>); TTP – czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>); TTR – czas do uzyskania odpowiedzi (ang. <i>czas do uzyskania odpowiedzi</i>).	

23.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 131. przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badań włączonych do niniejszego przeglądu.

Tab. 131. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
FALCON	Pacjentów randomizowano sekwencyjnie w stosunku 1:1 do grupy fulwestrant w dawce 500 mg lub anastrozolu w dawce 1 mg. Pacjentów stratyfikowano zgodnie z: lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, otrzymywaniem lub brakiem wcześniejszego leczenia w postaci chemioterapii dla lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi oraz zgodnie z mierzalną chorobą lub niemożliwą do oceny. Badane leki oznaczano przy użyciu unikalnego identyfikatora powiązanego ze schematem randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepienie z zastosowaniem metody zwanej maskowaniem (ang. <i>double dummy</i>) dla leków aktywnych i placebo. Zarówno pacjenci jak i badacze (dotyczy również tych prowadzących ocenę wyników) byli zaślepieni co do przypisanego leczenia. Zarówno aktywny lek jak i placebo dla fulwestrantu (napelnione strzykawki) i anastrozolu (tabletki) były identycznie zapakowane w celu utrzymania zaślepienia.
FIRST	Pacjentów randomizowano sekwencyjnie w stosunku 1:1 stosując karty randomizacji do ramienia fulwestrantu lub anastrozolu.	Badanie bez zaślepienia typu <i>open-label</i> . Ocenę guzów nowotworowych prowadziła niezależna komisja.
Iwata 2013	Badanie randomizowane, pacjentów przydzielano losowo pod kątem zachowania równowagi względem głównych czynników prognostycznych takich jak miejsce choroby, terapia adjuwantowa tamoksyfenem, stosowanie bisfosfonianów (pamidronian lub kwas zoledronowy) oraz miejsce badania.	Badanie podwójnie zaślepienie. Baza danych zostanie zamknięta, a badanie odślepienie po wystąpieniu 228 zdarzeń (progresji lub zgonów).
PO25	Pacjentów przydzielano losowo do ramienia tamoksyfenu lub anastrozolu.	Badanie podwójnie zaślepienie z zastosowaniem metody zwanej maskowaniem (ang. <i>double dummy</i>) dla leków aktywnych i placebo.
TARGET	Pacjentów przydzielano losowo do ramienia anastrozolu lub tamoksyfenu.	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
North American	Pacjentów przydzielano losowo do ramienia anastrozolu lub tamoksyfenu.	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie.

23.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 132. przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badań włączonych do niniejszej analizy.

Tab. 132. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
FALCON	Badanie miało na celu porównanie skuteczności fulwestrant w wydłużeniu PFS w porównaniu do anastrozolu u pacjentek, które nie otrzymywały wcześniej terapii hormonalnej.	Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego została przeprowadzona po wystąpieniu 306 progresji, w tym celu zaplanowano randomizację 450 pacjentów. Założono, że HR na poziomie 0,69 będzie najbliższym oszacowaniem prawdziwej wartości dla HR w oparciu o fazę 2 badania FALCON. Jeśli HR na poziomie 0,69 jest prawdziwą wartością dla porównania fulwestrantu z anastrozolem, wtedy 306 progresji zapewni 90% moc statystyczną z dwustronnym poziomem istotności 5%. Wartość HR na poziomie 0,80 dla PFS zapewni istotność statystyczną dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Pierwszorzędowa analiza została przeprowadzona w populacji ITT. Wszystkie punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa oceniano wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę (włączając placebo) stosowanej w badaniu substancji. Porównanie PFS dla fulwestrantu vs anastrozol przeprowadzono za pomocą stratyfikowanego testu log-rank i $\alpha=5\%$ (dwustronnie). Stratyfikacja pacjentów obejmowała wcześniejszą chemioterapię z powodu miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby i choroby mieźrzalnej. Stratyfikacja ze względu na chorobę lokalnie zaawansowaną lub przerzutową nie została przeprowadzona ze względu na niewielką liczbę pacjentów z chorobą lokalnie zaawansowaną. Wyniki są przedstawione w postaci miary HR z 95% CI oraz wartością p. Wstępna analiza OS została przeprowadzona w tym samym czasie i z użyciem tej samej metodologii co analiza dla PFS. OS i ORR testowano wielokrotnie w celu kontroli błędu typu I na poziomie α . CBR analizowano z użyciem modelu regresji logistycznej stosując te same czynniki stratyfikacji jak dla PFS i testując OR dla obu grup w badaniu. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera stworzono w celu wyznaczenia DoR i CBR. Przewidywany DoR i CBR analizowano w celu przeprowadzenia obiektywnego porównania leczenia włączając wszystkich randomizowanych pacjentów (nie tylko tych u których uzyskano odpowiedź) i obliczono metodą statystyczną opisaną przez Ellis i współpracowników.
FIRST	Badanie miało na celu porównanie skuteczności fulwestrant z anastrozolem w pierwszej linii	Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem oprogramowania SAS (wersja 8.2). Oszacowano, że wielkość próby (badanie typu <i>non-inferiority</i>) na poziomie 100 pacjentów losowo przypisanych do odpowiednich ramion badania zapewni 80% moc testu dla punktu końcowego CBR dla

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	leczenia hormonalnego u kobiet po menopauzie z rakiem piersi ekspresją receptora hormonalnego.	fulwestrantu z dwustronnym 95% CI. Pierwszą analizę przeprowadzono 6 miesięcy od momentu randomizacji ostatniego pacjenta. Pierwszorzędowy punkt końcowy porównano między dwoma grupami używając modelu regresji logistycznej i raportowano iloraz szans, 95% CI oraz wartość p. Ta sama metoda została zastosowana dla drugorzędowego punktu końcowego ORR. Do oszacowania TTP, DoR, i czasu trwania korzyści klinicznej wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera. Test log-rank został użyty w celu oszacowania wartości HR, 95%CI i wartości p dla TTP. Różnice w częstości występowania AE były testowane stosując dwustronny dokładny test Fishera.
Iwata 2013	Badanie zaprojektowano w celu przeprowadzenia porównania TTP dla eksemestanu i anastrozolu (badanie typu <i>non-inferiority</i>) u kobiet z zaawansowanym rakiem piersi.	Badanie zaprojektowano w celu przeprowadzenia porównania TTP dla eksemestanu i anastrozolu z 80% mocą testu. Założono hipotetyczny HR na poziomie 0,9 dla TTP z korzyścią dla eksemestanu, na podstawie wcześniejszych danych klinicznych i biorąc pod uwagę populację uwzględnioną w badaniu. Wykazanie nie gorszego działania (ang. <i>non-inferiority</i>) eksemestanu w porównaniu do anastrozolu zostało zdefiniowane na podstawie górnej granicy 95%CI dla HR dla porównania eksemestanu z anastrozolem nie wyższej niż 1,25 (w oparciu o wcześniejsze badania). W celu otrzymania 80% mocy testu, wymagane było wystąpienie 222 zdarzeń (progresja choroby lub zgon). Skuteczność była analizowana w populacji FAS lub PP. HR i 95% CI dla TTP obliczono z użyciem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa dopasowanego do kluczowych współzmiennych (miejsce choroby, adiuwantowa terapia tamoksyfenem, stosowanie bifosfonianów, miejsce badania). Mediana TTP z 95% CI została oszacowana dla każdej z badanych grup metodą Kaplana-Meiera. Mediana OS i TTF z 95% CI oszacowano dla każdej z badanych grup metodą Kaplana-Meiera. Dane dotyczące bezpieczeństwa były uwzględnione dla wszystkich leczonych pacjentów używając statystyki opisowej.
PO25	Badanie zaprojektowano w celu przeprowadzenia porównania skuteczności i tolerancji tamoksyfenu i letrozolu (badanie typu <i>superiority</i>), jako leczenie pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi.	Wielkość próby oszacowano na podstawie TTP przyjmując kilka założeń: HR dla tamoksyfenu wynoszący 0,9; 5% dwustronny poziom istotności statystycznej z 80% mocą testu pozwalającą wykryć istotny statystycznie HR wynoszący 0,8 (porównanie letrozol vs tamoksyfen); utrata obserwacji na poziomie 10%; rejestracja do badania przez 2 lata oraz TTP z rozkładem wykładniczym. Badanie zostało zaprojektowane jako badanie typu <i>superiority</i> , z wartością HR mniejszą niż 0,8. W celu spełnienia tych kryteriów, liczba pacjentów w badaniu powinna wynosić około 900 (z równym podziałem między dwoma ramionami badania) w ciągu 2 lat w celu zaobserwowania 632 zdarzeń progresji w ciągu roku od zakończenia rekrutacji do badania. Wszyscy pacjenci z udokumentowanym zaawansowanym rakiem piersi na początku badania i leczonych w centrach Dobrej Praktyki Klinicznej byli włączeni do populacji ITT w analizie skuteczności. Analiza bezpieczeństwa wykluczała pacjentów, którzy nigdy nie otrzymali leków będących przedmiotem badania i pacjentów nie leczonych w centrach Dobrej Praktyki Klinicznej. W analizie uwzględniono tylko AE wymagające leczenia. Leczenie porównywano

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		z użyciem modelu ryzyka proporcjonalnego Coxa dla wszystkich zmiennych w czasie. ORR analizowano z użyciem regresji logistycznej. Analiza wieloczynnikowa (modelu proporcjonalnego hazardu Coxa dla TTP i regresja logistyczna dla ORR) testowała wpływ wyjściowych zmiennych na porównywane leczenie, jak i wpływ każdej ze zmiennych w obecności innych współzmiennych. Analiza warstwowa (stratyfikowany test log-ran dla TTP i stratyfikowany test Mantel-Haenszel dla ORR) porównywała leczenie dla jednej zmiennej.
TARGET	Badanie zaprojektowano w celu przeprowadzenia porównania skuteczność i tolerancji tamoksyfenu i letrozolu (badanie typu <i>equivalence</i>) jako leczenia w pierwszej linii u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi.	Badanie zaprojektowano w celu porównania anastrozolu z tamoksyfenem stosując TTP i OR jako dwa pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności, w celu sprawdzenia czy leki te działają podobnie (badanie typu <i>equivalence</i>) w każdym z wymienionych punktów końcowych. Porównania dla TTP przeprowadzono stosując HR (tamoksyfen:anastrozol), który szacuje czas do progresji dla tamoksyfenu w danym okresie czasu w porównaniu do czasu do wystąpienia progresji w przypadku stosowania anastrozolu przez ten sam okres czasu. HR większy od 1 wskazuje na przewagę anastrozolu. Dolna granica przedziału ufności wskazuje zakres wartości dla prawdziwej wartości HR, którą można uznać za zgodną z wynikiem tego badania. Ustalono na początku kryteria mówiące o równoważności (ang. <i>equivalence</i>) zostaną osiągnięte, jeśli dolna granica jednoprzeciętowego 95% CI będzie mniejsza lub równa 0,80. Dla odpowiedzi na leczenie (CR + PR) porównanie między dwoma ramionami wyrażono jako różnicę w odsetkach odpowiedzi (porównanie anastrozol vs tamoksyfen). Różnica większa od zera oznacza większy odsetek odpowiedzi w ramieniu anastrozolu, natomiast mniejsza od zera oznacza większy odsetek odpowiedzi w ramieniu tamoksyfenu. Oszacowana różnica w odpowiedzi na leczenie z tego badania zapewnia najlepsze oszacowanie prawdziwej różnicy odpowiedzi na leczenie w ogólnej populacji pacjentów. Dolna granica 95% CI wskazuje na zakres dla prawdziwej wartości w różnicy odpowiedzi na leczenie, którą można uznać za zgodne z wynikami z tego badania. Określone na wstępie kryteria dla równoważności zostaną osiągnięte jeśli dolna granica 95% CI będzie mniejsza lub równa -10%. Populacja 660 pacjentów (330 w każdym z ramion badania) została oszacowana jako wystarczająca, aby udowodnić równoważność leczenia z 80% mocą testu w oparciu o jednostronny 5% poziom istotności statystycznej. Analizę statystyczną przeprowadzono w populacji ITT. W celu sprawdzenia wiarygodności oceny równoważności, przeprowadzono również analizę w populacji PP. Do oceny równoważności leczenia dla TTP i TTF wykorzystano model regresji proporcjonalnych hazardów Coxa. OR porównywano między grupami przy użyciu regresji logistycznej. Analizy skuteczności dostosowano dla współzmiennych wieku (≤ 65 lat, >65 lat), wcześniejsza ET (tak lub nie), rozprzestrzenienie choroby w momencie randomizacji i status receptora hormonalnego w momencie diagnozy. DoR o czas trwania korzyści klinicznej używając metody Kaplana-Meiera. Nie przeprowa-

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
North American	Badanie zaprojektowano w celu przeprowadzenia porównania skuteczności i tolerancji tamoksyfenu i letrozolu (badanie typu <i>equivalence</i>) jako leczenia w pierwszej linii u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi.	<p>dono analizy statystycznej dla OS ze względu na niedojrzałość danych.</p> <p>Badanie zaprojektowano w celu porównania anastrozolu z tamoksyfenem stosując TTP i OR jako dwa pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności, w celu sprawdzenia czy leki te działają podobnie (badanie typu <i>equivalence</i>) w każdym z wymienionych punktów końcowych. Porównania dla TTP przeprowadzono stosując HR (tamoksyfen:anastrozol), który szacuje czas do progresji dla tamoksyfenu w danym okresie czasu w porównaniu do czasu do wystąpienia progresji w przypadku stosowania anastrozolu przez ten sam okres czasu. HR większy od 1 wskazuje na przewagę anastrozolu. Dolna granica przedziału ufności wskazuje zakres wartości dla prawdziwej wartości HR, którą można uznać za zgodną z wynikiem tego badania. Ustalone na początku kryteria mówiące o równoważności (ang. <i>equivalence</i>) zostaną osiągnięte jeśli dolna granica jednoprzędziowego 95% CI będzie mniejsza lub równa 0,80. Dla odpowiedzi na leczenie (CR + PR) porównanie między dwoma ramionami wyrażono jako różnicę w odsetkach odpowiedzi (porównanie anastrozol vs tamoksyfen). Różnica większa od zera oznacza większy odsetek odpowiedzi w ramieniu anastrozolu, natomiast mniejsza od zera oznacza większy odsetek odpowiedzi w ramieniu tamoksyfenu. Oszacowana różnica w odpowiedzi na leczenie z tego badania zapewnia najlepsze oszacowanie prawdziwej różnicy odpowiedzi na leczenie w ogólnej populacji pacjentów. Dolna granica 95% CI wskazuje na zakres dla prawdziwej wartości w różnicy odpowiedzi na leczenie, którą można uznać za zgodne z wynikami z tego badania. Określone na wstępie kryteria dla równoważności zostaną osiągnięte jeśli dolna granica 95% CI będzie mniejsza lub równa -10%. Populacja 660 pacjentów (330 w każdym z ramion badania) została oszacowana jako wystarczająca, aby udowodnić równoważność leczenia z 80% mocą testu w oparciu o jednostronny 5% poziom istotności statystycznej. Analizę statystyczną przeprowadzono w populacji ITT. W celu sprawdzenia wiarygodności oceny równoważności, przeprowadzono również analizę w populacji PP. Do oceny równoważności leczenia dla TTP i TTF wykorzystano model regresji proporcjonalnych hazardów Coxa. OR porównywano między grupami przy użyciu regresji logistycznej. Analizy skuteczności dostosowano dla współzmiennych wieku (≤ 65 lat, >65 lat), wcześniejsza ET (tak lub nie), rozprzestrzenienie choroby w momencie randomizacji i status receptora hormonalnego w momencie diagnozy. DoR o czas trwania korzyści klinicznej używając metody Kaplana-Meiera.</p>

AE – zdarzenie niepożądane; CBR – współczynnik korzyści klinicznej; CI – przedział ufności; CR – odpowiedź całkowita; DoR – czas trwania odpowiedzi; ET – terapia hormonalna; FAS – populacja pacjentów, którzy zostali randomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku i u których przeprowadzono co najmniej jeden pomiar skuteczności klinicznej (ang. *full analysis set*); HER2 –receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; ITT – populacja pacjentów, u których przeprowadzono randomizację; OR – obiektywna odpowiedź; ORR – odpowiedź na leczenie; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; PP – populacja zgodna z protokołem badania; PR – odpowiedź częściowa; TTF – czas do niepowodzenia lecze-

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
---------	-----------------	-------------

nia; TTP – czas do progresji choroby.

23.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 133. przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 133. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
FALOCN	wszystkie	Brak informacji o postępowaniu z danymi utraconymi. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, a analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jedną dawkę stosowanego w badaniu leku (włączając placebo).
FIRST	wszystkie	Brak informacji o postępowaniu z danymi utraconymi. Wszyscy randomizowani pacjenci byli uwzględnieni w pierwszorzędowej analizie skuteczności. Jeden pacjent z grupy fulwestrantu, który nie otrzymał żadnego leku z badania został wyłączony z populacji bezpieczeństwa.
Iwata 2013	TTP	Dane o pacjentach, u których ostatnia dokumentacja wskazywała na to, że są żywi, biorą udział w leczeniu lub przerwali je w ciągu 28 dni, lub nie doszło u nich do progresji były cenzurowane na dzień ostatniej obiektywnej oceny potwierdzającej brak postępu choroby.
	OS	Dane o pacjentach o których wiadano, że są żywi były cenzurowane na dzień ostatniego kontaktu z pacjentem.
	TTF	Dane o pacjentach, u których ostatnia dokumentacja potwierdzała brak niepowodzenia leczenia były cenzurowane na dzień ostatniej wizyty, na której potwierdzano powodzenia leczenia lub jego brak.
PO25	TTP, DoR, czas trwania korzyści klinicznej	Dane były cenzurowane w przypadku pacjentów, którzy wciąż otrzymywali leczenie bez dowodu na progresję choroby, pacjent zmarł z nieznanych przyczyn bez dowodu na kliniczne pogorszenie związane z rakiem piersi i dla pacjentów przerywających leczenie z dowolnej przyczyny bez dowodu na kliniczne pogorszenie związane z rakiem piersi. Podobnie cenzurowane dane w przypadku DoR i czasu trwania korzyści klinicznej.
	TTF	Cenzurowanie danych przeprowadzono w przypadku pacjentów, którzy kontynuowali leczenie bez dowodów na progresję lub klinicznych objawów pogorszenia choroby w związku z rakiem piersi, jak również dla tych pacjentów którzy przerwali badanie a powody były jasno udokumentowane jak niezwiązane z leczeniem lub rakiem piersi.
TARGET	wszystkie	Brak informacji o postępowaniu z danymi utraconymi.
North American	wszystkie	Brak informacji o postępowaniu z danymi utraconymi. Wszyscy pacjenci, którzy przerwali leczenie z innych powodów niż progresja choroby były monitorowane do momentu pro-

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
		gresji.

DoR – czas trwania odpowiedzi; ITT – populacja pacjentów, u których przeprowadzono randomizację; TTF – czas do niepowodzenia leczenia; TTP – czas do progresji choroby.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).....	20
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).....	35
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – badania pierwotne (diagram PRISMA).....	47
Rys. 4. Diagram porównań pośrednich.....	58
Rys. 5. Odpowiedź klinicznie istotna dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: iloraz szans.	67
Rys. 6. Odpowiedź klinicznie istotna dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułameków.....	67
Rys. 7. Odpowiedź całkowita dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: iloraz szans.	69
Rys. 8. Odpowiedź całkowita dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułameków.	69
Rys. 9. Odpowiedź częściowa dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: iloraz szans.....	72
Rys. 10. Odpowiedź częściowa dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułameków.	72
Rys. 11. Stabilna postać choroby dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: iloraz szans.	75
Rys. 12. Stabilna postać choroby dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułameków.	75
Rys. 13. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: iloraz szans.	77
Rys. 14. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułameków.	77
Rys. 15. Odsetek kontroli choroby dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: iloraz szans.	79
Rys. 16. Odsetek kontroli choroby dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułameków.	79
Rys. 17. Postępująca postać choroby dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: iloraz szans.	81
Rys. 18. Postępująca postać choroby dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułameków.....	81
Rys. 19. Biegunka dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: iloraz szans.....	92
Rys. 20. Biegunka dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułameków.	92
Rys. 21. Ból pleców dla porównania TMX vs NSAİ. Miara efektu: iloraz szans.	95

Rys. 22. Ból pleców dla porównania TMX vs NSAID. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.	95
Rys. 23. Nudności dla porównania TMX vs NSAID. Miara efektu: iloraz szans.....	101
Rys. 24. Nudności dla porównania TMX vs NSAID. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.	101
Rys. 25. Wymioty dla porównania TMX vs NSAID. Miara efektu: iloraz szans.	103
Rys. 26. Wymioty dla porównania TMX vs NSAID. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.	103
Rys. 27. Zaparcia dla porównania TMX vs NSAID. Miara efektu: iloraz szans.	105
Rys. 28. Zaparcia dla porównania TMX vs NSAID. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.	105
Rys. 29. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla porównania TMX vs NSAID. Miara efektu: iloraz szans.....	107
Rys. 30. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dla porównania TMX vs NSAID. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.	107
Rys. 31. Zgon z dowolnej przyczyny dla porównania TMX vs NSAID. Miara efektu: iloraz szans.	112
Rys. 32. Zgon z dowolnej przyczyny dla porównania TMX vs NSAID. Miara efektu: różnica ryzyka. Wartości różnicy ryzyka podane w postaci ułamków.	112
Rys. 33. Przeżycie wolne od progresji dla porównania FUL vs NSAID. Miara efektu: iloraz ryzyka.	115
Rys. 34. Abemacyklid w skojarzeniu z NSAID – skala objawów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w poszczególnych cyklach leczenia.	165
Rys. 35. Częstość biegunki stopnia 2. i 3. w poszczególnych cyklach leczenia.....	169

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	13
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	21
Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	24
Tab. 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Lee 2018.	27
Tab. 5. Wyniki dla badania MONARCH 3 przedstawione w publikacji Ramos-Esquivel 2018.	28
Tab. 6. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 18.02.2019 r.	35
Tab. 7. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 18.02.2019 r.	38
Tab. 8. Skrócona charakterystyka badania włączonego do niniejszego przeglądu dla interwencji.	41
Tab. 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji.	42
Tab. 10. Skrócona charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do niniejszego przeglądu dla komparatorów.	48
Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla komparatorów.	52
Tab. 12. Przeżycie wolne od progresji.	60
Tab. 13. Przeżycie wolne od progresji – porównanie pośrednie z tamoksyfenem.	61
Tab. 14. Przeżycie całkowite.	62
Tab. 15. Odsetek obiektywnych odpowiedzi.	64
Tab. 16. Odsetek obiektywnych odpowiedzi – porównanie pośrednie.	65
Tab. 17. Odpowiedź klinicznie istotna.	66
Tab. 18. Odpowiedź klinicznie istotna – porównanie pośrednie.	67
Tab. 19. Odpowiedź całkowita.	68
Tab. 20. Odpowiedź całkowita – porównanie pośrednie.	69
Tab. 21. Odpowiedź częściowa.	71
Tab. 22. Odpowiedź częściowa – porównanie pośrednie.	72
Tab. 23. Stabilna postać choroby.	74
Tab. 24. Stabilna postać choroby – porównanie pośrednie.	75
Tab. 25. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy.	76
Tab. 26. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy – porównanie pośrednie.	77
Tab. 27. Odsetek kontroli choroby.	78
Tab. 28. Odsetek kontroli choroby – porównanie pośrednie.	79

Tab. 29. Postępująca postać choroby	80
Tab. 30. Postępująca postać choroby – porównanie pośrednie.....	81
Tab. 31. Czas trwania odpowiedzi.....	82
Tab. 32. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – ABE + NSAI vs placebo + NSAI (MONARCH-3).	84
Tab. 33. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ- BR23 – ABE + NSAI vs placebo + NSAI (MONARCH-3).	87
Tab. 34. Dowolne zdarzenie niepożądane.....	89
Tab. 35. Dowolne zdarzenie niepożądane – porównanie pośrednie.....	90
Tab. 36. Biegunka.....	91
Tab. 37. Biegunka – porównanie pośrednie.....	92
Tab. 38. Ból pleców.....	94
Tab. 39. Ból pleców – porównanie pośrednie.	95
Tab. 40. Ból stawów.	96
Tab. 41. Ból stawów – porównanie pośrednie.....	97
Tab. 42. Łysienie.....	98
Tab. 43. Łysienie – porównanie pośrednie.....	99
Tab. 44. Nudności.....	100
Tab. 45. Nudności – porównanie pośrednie.....	101
Tab. 46. Wymioty.	102
Tab. 47. Wymioty – porównanie pośrednie.	103
Tab. 48. Zaparcia.	104
Tab. 49. Zaparcia – porównanie pośrednie.	105
Tab. 50. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.	106
Tab. 51. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – porównanie pośrednie.	107
Tab. 52. Zmęczenie.....	109
Tab. 53. Zmęczenie – porównanie pośrednie.	110
Tab. 54. Zgon z dowolnej przyczyny.	111
Tab. 55. Zgon z dowolnej przyczyny – porównanie pośrednie.....	112
Tab. 56. Przeżycie wolne od progresji – analiza wrażliwości.	114
Tab. 57. Przeżycie wolne od progresji analiza wrażliwości– porównanie pośrednie, wynik dla porównania ABE + NSAI vs NSAI z badania MONARCH-3 oceniony przez badaczy.	115
Tab. 58. Przeżycie wolne od progresji analiza wrażliwości – porównanie pośrednie, wynik dla porównania ABE + NSAI vs NSAI z badania MONARCH-3 z niezależnej weryfikacji centralnej.....	115
Tab. 59. Przeżycie całkowite – analiza wrażliwości.....	117
Tab. 60. Odsetek obiektywnych odpowiedzi – analiza wrażliwości.....	119

Tab. 61. Odsetek obiektywnych odpowiedzi analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.....	120
Tab. 62. Odpowiedź klinicznie istotna – analiza wrażliwości.....	121
Tab. 63. Odpowiedź klinicznie istotna analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.	122
Tab. 64. Odpowiedź całkowita – analiza wrażliwości.....	123
Tab. 65. Odpowiedź całkowita analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.	124
Tab. 66. Odpowiedź częściowa – analiza wrażliwości.	125
Tab. 67. Odpowiedź częściowa analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.	126
Tab. 68. Stabilna postać choroby – analiza wrażliwości.....	127
Tab. 69. Stabilna postać choroby analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.	128
Tab. 70. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy – analiza wrażliwości.....	129
Tab. 71. Stabilna postać choroby trwająca co najmniej 6 miesięcy analiza wrażliwości analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.	130
Tab. 72. Odsetek kontroli choroby.	131
Tab. 73. Odsetek kontroli choroby – porównanie pośrednie.	132
Tab. 74. Postępująca postać choroby – analiza wrażliwości.	133
Tab. 75. Postępująca postać choroby analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.....	134
Tab. 76. Dowolne zdarzenie niepożądane – analiza wrażliwości.....	135
Tab. 77. Dowolne zdarzenie niepożądane analiza wrażliwości – porównanie pośrednie. .	136
Tab. 78. Dowolne zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub 4.	137
Tab. 79. Dowolne zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub 4. analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.....	138
Tab. 80. Ból głowy – analiza wrażliwości.	139
Tab. 81. Ból głowy analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.....	140
Tab. 82. Nudności – analiza wrażliwości.....	141
Tab. 83. Nudności analiza wrażliwości– porównanie pośrednie.	142
Tab. 84. Wymioty – analiza wrażliwości.	143
Tab. 85. Wymioty analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.....	144
Tab. 86. Zaparcia – analiza wrażliwości.	145
Tab. 87. Zaparcia analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.....	146
Tab. 88. Zwiększony poziom ALT – analiza wrażliwości.....	147
Tab. 89. Zwiększony poziom ALT analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.	148
Tab. 90. Zwiększony poziom AST – analiza wrażliwości.	149
Tab. 91. Zwiększony poziom AST analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.....	150
Tab. 92. Zwiększony poziom kreatyniny we krwi – analiza wrażliwości.....	151
Tab. 93. Zwiększony poziom kreatyniny we krwi analiza wrażliwości – porównanie pośrednie.....	152

Tab. 94. Poważne zdarzenia niepożądane – analiza wrażliwości.....	153
Tab. 95. Poważne zdarzenie niepożądane analiza wrażliwości– porównanie pośrednie. ...	154
Tab. 96. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych.....	155
Tab. 97. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych – porównanie pośrednie.	156
Tab. 98. Pozostałe zdarzenia niepożądane – ABE + NSAI vs placebo + NSAI (MONARCH-3).	158
Tab. 99. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej abemacyklibu w skojarzeniu z NSAI.	165
Tab. 100. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa abemacyklibu w skojarzeniu z NSAI.....	169
Tab. 101. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 14.12.2018 r.....	175
Tab. 102. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 14.12.2018 r.....	175
Tab. 103. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 14.12.2018 r.....	176
Tab. 104. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018 r...	176
Tab. 105. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018 r...	179
Tab. 106. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 17.12.2018 r...	182
Tab. 107. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.	185
Tab. 108. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania. .	185
Tab. 109. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatorów włączonych do opracowania.	186
Tab. 110. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.	190
Tab. 111. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.	191
Tab. 112. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów.....	194
Tab. 113. Kwestionariusz EORTC QLQ.....	197
Tab. 114. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.....	199
Tab. 115. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.	207
Tab. 116. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu MONARCH-2.....	211
Tab. 117. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania MONARCH-3. .	212
Tab. 118. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu MONARCH-3.....	213
Tab. 119. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania MONARCH-3.....	213

Tab. 120. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).....	213
Tab. 121. Randomizacja i zaślepienie badania MONARCH-3.....	214
Tab. 122. Hipoteza zerowa i typ analizy badania MONARCH-3.	214
Tab. 123. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu MONARCH-3.	215
Tab. 124. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.	216
Tab. 125. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniach FALCON i FIRST.....	219
Tab. 126. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniach TARGET, North American, PO25.....	221
Tab. 127. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Iwata 2013. ...	226
Tab. 128. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.	227
Tab. 129. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.....	228
Tab. 130. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).....	229
Tab. 131. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań.....	232
Tab. 132. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.....	233
Tab. 133. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.	237

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. 2016 r.
- APD Verzenio® 2019** ██████████ Verzenio® (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Analiza problemu decyzyjnego. 2019.
- ASCO 2007** Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):118-45.
- Cochrane Collaboration** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 25.01.2019 r.
- DrugLib** DrugLib. <http://www.druglib.com/>, ostatni dostęp: 05.04.2019 r.
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>, ostatni dostęp: 05.04.2019 r.
- Głowacka 2015** Głowacka I, Nowikiewicz T, Nowacka K, Hagner W, Zegarski W. Ocena jakości życia kobiet leczonych metodą BCT z procedurą węzła wartowniczego z powodu raka piersi. *Polskie Forum Psychologiczne.* 2015;20(2):261-672.
- MedWatch** Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.html>, ostatni dostęp: 05.04.2019 r.
- Rose 2003** Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R, Ayed F. B. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *European Journal of Cancer.* 2003; 39(16), 2318-2327.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
- Uppsala Monitoring Centre** World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. <https://www.who-umc.org/>, ostatni dostęp: 05.04.2019 r.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa, <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczenstwa-0>, ostatni dostęp: 16.01.2019 r.
- Żmijewska-Tomczak 2011** Żmijewska-Tomczak E. Czynniki wpływające na jakość życia chorych poddanych radioterapii z powodu raka głowy i szyi. Uniwersytet medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 2011.