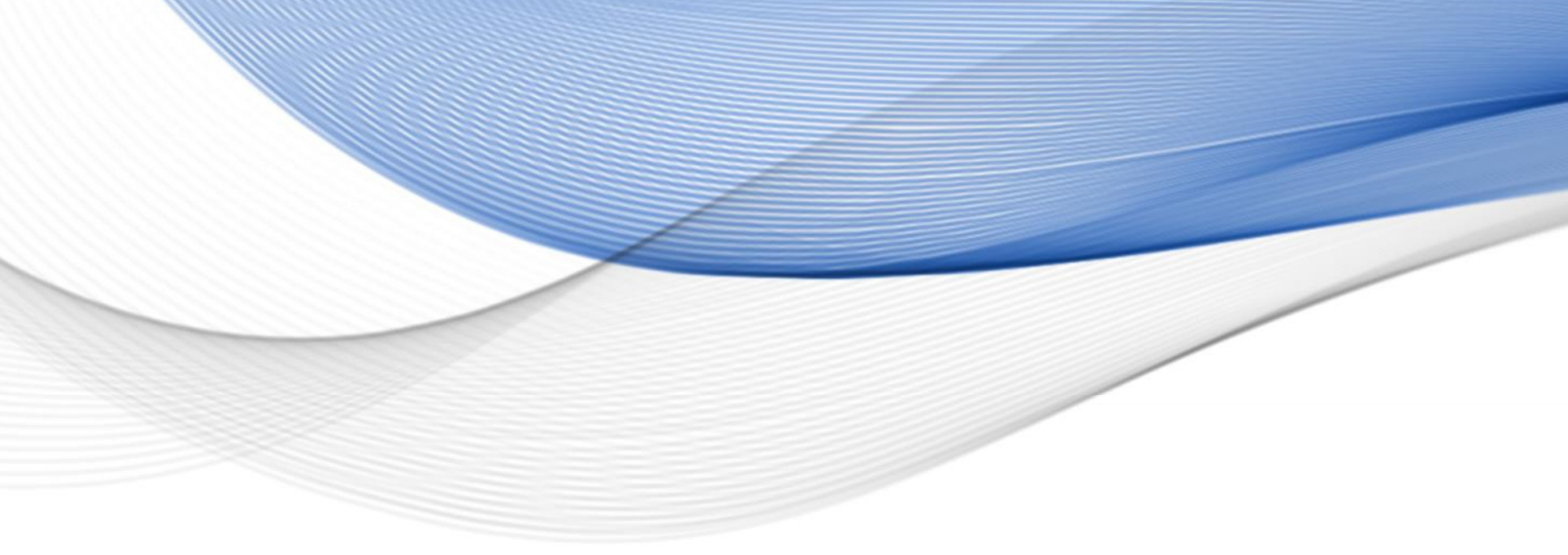




Verzenios® (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią

Analiza kliniczna

Warszawa, 2022

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Cel opracowania	13
2 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji	16
2.1 Metodyka	16
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	16
2.1.2 Selekcja informacji	16
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	17
2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	18
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych	19
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych	19
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji	19
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	19
2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych	21
2.2.3 Ocena wiarygodności badań	24
2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych	24
2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych	26
3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji	27
3.1 Metodyka	27
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	27
3.1.2 Selekcja informacji	28
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	28
3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	29
3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych	29
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych	30
3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla interwencji	30
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	30
3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych	31
3.2.3 Charakterystyka włączonych badań	34
3.2.4 Ocena jakości informacji	38
3.2.5 Ocena wiarygodności badań	38
4 Analiza heterogeniczności badań	39
5 Strategia analizy danych	40
6 Długoterminowe dane z badania monarchE - aktualizacja wyników z 4 letnim okresem obserwacji	41
7 Analiza skuteczności eksperymentalnej	45

7.1	IDFS.....	45
7.2	DRFS.....	47
8	Analiza bezpieczeństwa	49
8.1	Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia w skali CTCAE	50
8.1.1	Dowolne zdarzenie niepożądane	50
8.1.2	Biegunka	50
8.1.3	Neutropenia	51
8.1.4	Zmęczenie	51
8.1.5	Leukopenia	52
8.1.6	Ból brzucha	52
8.1.7	Nudności	52
8.1.8	Ból stawów.....	53
8.1.9	Niedokrwistość	53
8.1.10	Ból głowy	54
8.1.11	Wymioty	54
8.1.12	Uderzenia gorąca	55
8.2	Zdarzenia niepożądane o 3. stopniu nasilenia w skali CTCAE.....	55
8.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	55
8.2.2	Biegunka	56
8.2.3	Neutropenia	56
9	Dodatkowe dane z badania monarchE	58
10	Analiza skuteczności praktycznej.....	62
11	Podsumowanie wyników	63
11.1	Analiza skuteczności eksperymentalnej.....	63
11.2	Analiza bezpieczeństwa	64
12	Ograniczenia	68
13	Dyskusja.....	70
13.1	Dostępne dane i zastosowane metody	70
14	Wnioski	77
15	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	79
15.1	Przegląd systematyczny dla interwencji	79
16	Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	82
16.1	Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji	82
16.2	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	82
17	Aneks 3. Prace wykluczone	86
17.1	Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji	86
17.2	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	88
18	Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych	91
19	Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa	92

20	Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane.....	94
21	Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2	96
22	Aneks 8. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania.....	103
23	Aneks 9. Charakterystyka badania włączonego w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji	105
23.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.....	105
23.2	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	108
23.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji.....	110
23.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	112
23.5	Opis punktów końcowych	113
23.6	Randomizacja i zaślepienie	113
23.7	Hipoteza zerowa i typ analizy	114
23.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	115
24	Aneks 10. Kwestionariusz FACT-B	116
	Spis rysunków.....	117
	Spis tabel	118
	Bibliografia	120

Wykaz skrótów i akronimów

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

Streszczenie

Cel opracowania

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

Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:

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

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Ostatniej aktualizacji wyszukiwania dokonano 1 kwietnia 2022 r. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>, <http://clinicaltrialsregister.eu>), gdzie ostatnie wyszukiwanie wykonano 8 marca 2022 r. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration.

Wyniki – dostępne dane

Zidentyfikowano trzy **opracowania wtórne** (Agostinetti 2021, Andrahennadi 2021 i Loibl 2021a), które włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Nie odnaleziono żadnego raportu HTA dotyczącego ABE (Verzenios®) i spełniającego kryteria włączenia. We włączonych przeglądach systematycznych odnaleziono informacje o terapii z zastosowaniem ABE w przypadku HR-dodatniego, HER2-ujemnego, wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Odnalezionym w ramach przeglądów **badaniem pierwotnym** dotyczącym leczenia ABE było monarchE (Johnston 2020a, Harbeck 2021a).

Wyniki – analiza skuteczności

Opracowania wtórne

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych (Agostinetti 2021, Andrahennadi 2021 i Loibl 2021a) potwierdziły, że terapia ABE w skojarzeniu z HT cechuje się wyższą skutecznością w zakresie czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej IDFS i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z HT. Wskaźniki dwuletniego IDFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 15 miesięcy wynosiły 92,2% dla ABE + HT w porównaniu z 88,7% dla stosowania HT [HR 0,75 [95% CI=(0,60; 0,93); p=0,01]. Z kolei wyniki w zakresie IDFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 19 miesięcy wynosiły 92,3% dla ABE + HT w porównaniu z 89,3% dla stosowania HT [HR=0,71; 95% CI=(0,58; 0,87)]. Biorąc pod uwagę ww. wyniki zaprezentowane dla różnych okresów obserwacji należy zauważyć, iż w obu punktach odcięcia różnica między badanymi ramionami na korzyść skojarzenia ABE+HT w zakresie IDFS była istotna statystycznie i zwiększała się wraz z wydłużeniem okresu obserwacji. Od czasu ukazania się przytoczonych powyżej opracowań wtórnych, opublikowano wyniki analizy AFU-1 dla badania

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

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

monarchE obejmujące okres analizy z medianą czasu obserwacji równą 27,1 miesiąca. Wyniki te zaprezentowano w rozdziałach dotyczących analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa.

Badania pierwotne

Aktualizacja obejmująca dane z 4-letniego okresu obserwacji

W trakcie prac nad odpowiedzią na wymagania minimalne opublikowano nowe dane z badania monarchE obejmujące dłuższy, 4-letni okres obserwacji [Johnston 2022].

Z uwagi na istotne dla wnioskowania informacje płynące z wyników długoterminowych, analizę kliniczną uzupełniono o wyniki analizy skuteczności z ww. publikacji.

Najważniejsze wnioski płynące z obserwacji w dłuższym horyzoncie czasowym:

- Istotna klinicznie korzyść w wydłużeniu przeżycia bez nawrotu choroby (IDFS³, DRFS⁴) utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym analizy (4 lata), a różnica w porównaniu do stosowania hormonoterapii w monoterapii pogłębia się
- Korzyść z adjuwantowej terapii abemacyklibem polegająca na redukcji ryzyka nawrotu utrzymuje się także po zakończeniu 2-letniego okresu aktywnego leczenia
- Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS⁵) pozostają niedojrzałe, natomiast zaobserwowano mniejszą liczbę zgonów w ramieniu abemacyklibu stosowanego w skojarzeniu z HT⁶ w porównaniu do monoterapii HT, tym samym pojawia się sygnał mogący sugerować potencjalną korzyść z terapii skojarzonej z abemacyklibem w odniesieniu do przeżycia całkowitego

Dla 42 miesięcy obserwacji wykazano:

- 34% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej (HR=0.664 [95% CI: 0.578, 0.762])
- 34% redukcję ryzyka przerzutów odległych (HR=0.659 [95% CI: 0.567, 0.767])

Nowo dostępne dane dla dłuższego okresu obserwacji (42 miesiące) potwierdzają tym samym wysoką skuteczność abemacyklibu w redukcji ryzyka nawrotu choroby zaobserwowaną już podczas poprzedniej analizy dla 27 miesięcy obserwacji. Tym samym, terapia skojarzona z wykorzystaniem abemacyklibu realizuje jeden z głównych celów terapeutycznych, jakim w przypadku adjuwantowego leczenia wczesnego stadium raka piersi jest **redukcja ryzyka nawrotu choroby**.

Co szczególnie istotne, 4-letni okres obserwacji dostarcza także informacji o tym, że **zaobserwowana pomiędzy ramionami różnica na korzyść abemacyklibu w redukcji ryzyka nawrotu choroby utrzymuje się także po zakończeniu okresu aktywnej terapii abemacyklibem**.

Analiza podstawowa

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

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

³ IDFS – ang. *Invasive Disease Free Survival* – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej

⁴ DRFS – ang. *Distant Relapse Free Survival* – przeżycie wolne od przerzutów odległych

⁵ OS – ang. *Overall Survival* – przeżycie całkowite

⁶ HT - hormonoterapia

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

Wyniki analizy AFU1 (data odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.) przy medianie czasu stosowania ABE + HT oraz HT wynoszącej 27,1 miesiąca wykazały, że terapia ABE w połączeniu z HT w populacji pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu jest **istotnie klinicznie skuteczniejsza od stosowania samej HT** w zakresie poniższych punktów końcowych:

Kohorta 1

- przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS):
 - 32% redukcja ryzyka choroby inwazyjnej [HR=0,68, 95%CI=(0,57 0,81)],
 - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 2 lat (ABE + HT vs. HT: 92,6% vs. 89,6%),
 - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 3 lat (ABE + HT vs. HT: 88,6% vs. 82,9%), przy większej liczbie pacjentów zagrożonych nawrotem.
- przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DRFS):
 - 33% redukcja ryzyka przerzutów odległych [HR=0,669, 95%CI=(0,554; 0,809)],
 - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 2 lat (ABE + HT vs. HT: 94,1% vs. 91,2%),
 - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 3 lat (ABE + HT vs. HT: 90,2% vs. 85,7%), przy większej liczbie pacjentów zagrożonych nawrotem.

Należy podkreślić, że zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez AOTMiT przy okazji raportu dotyczącego zbliżonego problemu zdrowotnego (wczesnego raka piersi HR+, HER2+) ⁷ „u pacjentek po radykalnym zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem wznowy, **głównym celem dalszego leczenia jest uniknięcie wystąpienia przerzutów odległych**. Przejście choroby w stadium rozsiewu prowadzi nieuchronnie do stałego pogarszania sprawności przerzutów odległych, znaczącego obniżenia jakości życia, a ostatecznie do przedwczesnego zgonu chorego.” [Nerlynx 2020].

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

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

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

„Pozytywna decyzja w sprawie stosowania abemacyklibu (...) **ma bardzo istotne znaczenie, ponieważ dotyczy chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby**. Decyzja jest oparta na wynikach prawidłowo zaplanowanego i przeprowadzonego badania III fazy, które **wykazało zmniejszenie ryzyka nawrotu przy jednoczesnej zadowalającej tolerancji leczenia**. Mediana czasu przeżycia wolnego od inwazyjnej choroby u chorych otrzymujących abamacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią

⁷ RDTL Nerlynx (neratynib) OT.422.79.2020

została znamienne poprawiona - zmniejszenie ryzyka nawrotu wyniosło około 30%, a korzyści utrzymują się podczas dłuższej obserwacji. Abemacyklib jest pierwszym inhibitorem CDK4/6, który okazał się skuteczny w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym u chorych na hormonozależnego raka piersi.”⁸

W odniesieniu do przeżycia całkowitego, które było drugorzędowym punktem końcowym w badaniu monarchE, w punkcie ostatniego odcięcia analizy (mediana czasu obserwacji 27,1 miesiący) nie osiągnięto jeszcze wymaganej liczby zdarzeń, co wynika ze specyfiki choroby onkologicznej jaką jest wczesny rak piersi, w którym oczekiwany czas przeżycia pacjentów jest stosunkowo długi – w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II i 25% dla stopnia III. [Krzakowski 2020].

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

Wyniki – analiza bezpieczeństwa (populacja ITT)

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

Lek Verzenio od 2018 r. zarejestrowany jest do stosowania w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami⁹, a wykazany **profil bezpieczeństwa abemacyklibu we wczesnym raku piersi był spójny ze znanym dotychczas profilem bezpieczeństwa tego leku w raku zaawansowanym.** Nie obserwowano nowych, niespotykanych dotychczas zdarzeń niepożądanych.

W badaniu monarchE, pacjenci stosujący ABE + HT częściej doświadczali zdarzeń niepożądanych niż przyjmujący HT. Wyniki analizy AFU1 wykazały, iż najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów przyjmujących ABE + HT były biegunka (83,5%), neutropenia (45,8%) i zmęczenie (40,6%). Leczenie było jednak dobrze tolerowane, zaś zdarzenia charakteryzowały się umiarkowanym nasileniem i były łatwe do opanowania – częstotliwość zdarzeń o nasileniu ≥ 3 dotyczyła przeważnie mniej niż 10% badanych.

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

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

Podsumowanie i wnioski

Istotność stanu klinicznego

- Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (23% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2019 r.), jednocześnie stanowiąc drugą najczęściej występującą przyczynę zgonów na nowotwory złośliwe w populacji kobiet (15,1%), zaraz po nowotworze płuc [KRN ONLINE].

⁸ Nowa opcja terapeutyczna dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi :: MedExpress.pl

⁹ w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną

- Do najpoważniejszej konsekwencji zachorowania na raka piersi należy przedwczesny zgon, natomiast wśród pozostałych ciężkich następstw raka piersi eksperci wskazują:
 - niezdolność do samodzielnej egzystencji,
 - niezdolność do pracy,
 - przewlekłe cierpienie,
 - obniżenie jakości życia [Nerlynx 2020].
- Aktualnie, powszechnie stosowanym standardem praktyki klinicznej w przypadku wczesnego raka piersi HR+, HER2- jest adjuwantowe stosowanie hormonoterapii [Winer 2021, NCCN 2021].
- U niektórych pacjentów, pomimo zastosowanego adjuwantowo leczenia, **już w ciągu pierwszych 2 lat rozwija się pierwotna oporność na hormonoterapię** skutkując nawrotem choroby lokalnej, regionalnej lub w postaci przerzutów odległych- aż u 20-30% pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2- dochodzi do nawrotu choroby, często z przerzutami odległymi, czyniąc chorobę nieuleczalną i nieuchronnie prowadząc do ich zgonu – 12-14% kobiet z HR+ wczesnym rakiem piersi umiera w ciągu pierwszych 10 lat [Johnston 2020a, Richman 2019, Cardoso 2020].
- Wskazuje to na istnienie **niezaspokojonej potrzeby medycznej w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby**, dlatego też kluczowa jest optymalizacja strategii adjuwantowego leczenia w tej szczególnie narażonej grupie pacjentów, aby zapobiec wczesnemu nawrotowi choroby i rozwojowi przerzutów.

ABE w leczeniu raka piersi HR+, HER2-

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

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

- Nowo dostępne dane dla dłuższego okresu obserwacji (42 miesiące) potwierdzają wysoką skuteczność abemacyklibu w redukcji ryzyka nawrotu choroby zaobserwowaną już podczas poprzedniej analizy dla 27 miesięcy obserwacji.

Dla 42 miesięcy obserwacji wykazano:

- 34% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej (HR=0.664 [95% CI: 0.578, 0.762])
- 34% redukcję ryzyka przerzutów odległych (HR=0.659 [95% CI: 0.567, 0.767])
- Istotna klinicznie korzyść w wydłużeniu przeżycia bez nawrotu choroby (IDFS¹⁰, DRFS¹¹) utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym analizy (4 lata), a różnica w porównaniu do stosowania hormonoterapii w monoterapii pogłębia się
- Korzyść z adjuwantowej terapii abemacyklibem polegająca na redukcji ryzyka nawrotu utrzymuje się także po zakończeniu 2-letniego okresu aktywnego leczenia
- Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS¹²) pozostają niedojrzałe, natomiast zaobserwowano mniejszą liczbę zgonów w ramieniu abemacyklibu stosowanego w skojarzeniu z HT¹³ w porównaniu do monoterapii HT, tym samym pojawia się sygnał mogący sugerować potencjalną korzyść z terapii skojarzonej z abemacyklibem w odniesieniu do przeżycia całkowitego

¹⁰ IDFS – ang. *Invasive Disease Free Survival* – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej

¹¹ DRFS – ang. *Distant Relapse Free Survival* – przeżycie wolne od przerzutów odległych

¹² OS – ang. *Overall Survival* – przeżycie całkowite

¹³ HT - hormonoterapia

- Tym samym, terapia skojarzona z wykorzystaniem abemacyklibu realizuje jeden z głównych celów terapeutycznych, jakim w przypadku adjuwantowego leczenia wczesnego stadium raka piersi jest redukcja ryzyka nawrotu choroby.
- Co szczególnie istotne, 4-letni okres obserwacji dostarcza także informacji o tym, że zaobserwowana pomiędzy ramionami różnica na korzyść abemacyklibu w redukcji ryzyka nawrotu choroby utrzymuje się także po zakończeniu okresu aktywnej terapii abemacyklibem.
- W opinii klinicystów, głównym celem terapeutycznym adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi jest **zapobieganie nawrotowi choroby i przerzutom odległym**, dlatego uzyskanie w badaniu monarchE poprawy w punktach końcowych odnoszących się do redukcji ich ryzyka jest **istotne klinicznie w kontekście tego problemu zdrowotnego**.
- Jak wskazuje konsensus ekspertów w sprawie punktów końcowych stosowanych w adjuwantowym leczeniu raka piersi, jeśli nawrót choroby przewiduje w dłuższym okresie zgon, DFS może służyć jako **wczesny predyktor poprawy przeżycia całkowitego**. [Hudis 2007]
- ABE jest pierwszym i jedynym inhibitorem CDK 4 i 6 o wykazanym działaniu we wczesnym raku piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu, ustanawiając tym samym **nowy standard adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi HR+, HER2-**.

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

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

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

- *Pozytywna decyzja w sprawie stosowania abemacyklibu i tamoksyfenu lub inhibitora aromatazy podczas uzupełniającego leczenia pooperacyjnego chorych na hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi ma bardzo istotne znaczenie, ponieważ dotyczy chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby. Decyzja jest oparta na wynikach prawidłowo zaplanowanego i przeprowadzonego badania III fazy, które wykazało zmniejszenie ryzyka nawrotu przy jednoczesnej zadowalającej tolerancji leczenia. Mediana czasu przeżycia wolnego od inwazyjnej choroby u chorych otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią została znamienne poprawiona - zmniejszenie ryzyka nawrotu wyniosło około 30%, a korzyści utrzymują się podczas dłuższej obserwacji. Abemacyklib jest pierwszym inhibitorem CDK4/6, który okazał się skuteczny w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym u chorych na hormonozależnego raka piersi” - prof. Maciej Krzakowski, krajowy konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej¹⁴*
- *„Abemacyklib zwiększa szansę na dłuższe przeżycie bez nawrotu choroby. Dlatego uważamy, że jest to bardzo wartościowa opcja.” - prof. Barbara Radecka, Opolskie Centrum Onkologii¹⁵*
- *„Pojawia się też nowa opcja dla tych pacjentek, a mianowicie lek z grupy inhibitorów CDK4/6, który także przynosi korzyść w przypadku raka wczesnego. (...) To są leki, które bardzo znacząco obniżają ryzyko nawrotu. W odniesieniu do niektórych leków to obniżenie w*

¹⁴ [Nowa opcja terapeutyczna dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi :: MedExpress.pl](#)

¹⁵ [Medyczna Racja StanuAktualne wyzwania w leczeniu nowotworów kobiecych :: MedExpress.pl](#)

wartościach względnych wynosi 20 a nawet 30 procent. W onkologii uważamy, że to jest dobry wynik.”- **prof. Barbara Radecka**, Opolskie Centrum Onkologii¹⁶

- „Jest to na pewno duży krok do przodu, dający tym chorym dodatkowe szanse na wyleczenie”
- **dr Elżbieta Senkus-Konefka**, GUM¹⁷
- „To jest nowy trend, nowe metody leczenia - inhibitory CDK4/6, które również wchodzi do leczenia wczesnego raka piersi. Są już dane medyczne mówiące jasno o tym, że zmniejszamy ryzyko nawrotu choroby jeżeli zmniejszamy ryzyko choroby, jeżeli dodatkowo poza chemioterapią i hormonoterapią dołączymy jeszcze inhibitory CDK4/6 do leczenia pacjentek z dużym ryzykiem nawrotu choroby właśnie z wczesnym rakiem piersi. Czyli, jest to grupa chorych, która ma największe ryzyko nawrotu. I dla tych pań ta metoda wydaje się bardzo obiecująca.”- **dr Katarzyna Pogoda**, Narodowy Instytut Onkologii

¹⁶ [Wczesny rak piersi: Nowoczesne terapie znacząco obniżają ryzyko nawrotu :: MedExpress.pl](#)

¹⁷ [Nowa szansa dla pacjentek z wczesnym rakiem piersi :: MedExpress.pl](#)

1 Cel opracowania

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

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

Analiza polegała na porównaniu bezpośrednim ABE w dawce 150 mg w skojarzeniu z HT dwa razy na dobę¹⁸ ze standardowo stosowaną adjuwantową HT (tamoksyfen, niesteroidowe inhibitory aromatazy: anastrozol, letrozol).

Punkty końcowe

Czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (IDFS)

Pierwszorzędowym punktem końcowym w niniejszej analizie jest **czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (IDFS)**, zdefiniowany zgodnie z kryteriami STEEP¹⁹ (ang. *Standardized Definitions for Efficacy End Points*) jako czas od zakończenia pierwotnego leczenia nowotworu do stwierdzenia pierwszej wznowy inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie, co zmiana pierwotna, regionalnej wznowy inwazyjnego raka piersi, przerzutów odległych, inwazyjnego raka piersi po stronie przeciwnej do zmiany pierwotnej, drugiego pierwotnego inwazyjnego nowotworu innego niż rak piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Czas przeżycia wolny od przerzutów odległych (DRFS)

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

Inne drugorzędowe punkty końcowe ujęte w badaniu obejmowały między innymi przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) oraz bezpieczeństwo [Johnston 2020a].

Przeżycie całkowite

¹⁸ Zgodnie z ChPL zalecana dawka ABE to 150 mg dwa razy na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z HT. Przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu jest wskazane wyłącznie w przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych.

¹⁹ Specyficzne dla leczenia adjuwantowego raka piersi kryteria STEEP zostały opracowane w 2007 r. przez zespół specjalistów w dziedzinie raka piersi w celu zapewnienia spójności i standaryzacji oceny stosunku korzyści do ryzyka nowych metod leczenia w porównaniu ze standardem opieki.

Jak dotąd wyniki w zakresie OS nie zostały opublikowane, ponieważ w momencie przeprowadzania analizy nie osiągnięto wymaganej liczby zdarzeń, co wynika ze specyfiki choroby onkologicznej jaką jest wczesny rak piersi, w którym oczekiwany czas przeżycia pacjentów jest stosunkowo długi – w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla III stopnia. [Krzakowski 2020].

Z tego powodu, jak wskazują kryteria systemu STEEP, opracowane w 2007 r. dla adjuwantowego leczenia raka piersi przez ekspertów z tej dziedziny – OS, mimo iż uznawany za najmniej niejednoznaczny i najbardziej istotny klinicznie punkt końcowy w badaniach dotyczących leczenia nowotworów, ma swoje ograniczenia. W ocenie leczenia pooperacyjnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania I, II i IIIA, w którym usunięto wszystkie możliwe do zidentyfikowania guzy, eksperci zalecają stosowanie jako surogatu precyzyjnego punktu końcowego odnoszącego się do przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej – IDFS, określającego odsetek pacjentów bez nawrotu choroby²⁰ [Hudis 2007]. Ten punkt końcowy powinien być brany pod uwagę w badaniach, w których toksyczność leków jest dobrze znana i w których ryzyko wystąpienia drugiego raka pierwotnego jest małe [Tolaney 2021].

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

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

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

²⁰ Zarówno IDFS, jak i DRFS stanowią modyfikację bardziej ogólnego punktu końcowego, przyjmowanego jako surogat w wielu badaniach dotyczących leczenia adjuwantowego, dotyczącego przeżycia wolnego od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*).

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

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

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

2 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

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

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

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych, pierwotnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 15.1. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatniej aktualizacji wyszukiwania dokonano 1 kwietnia 2022 r.

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

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- 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.

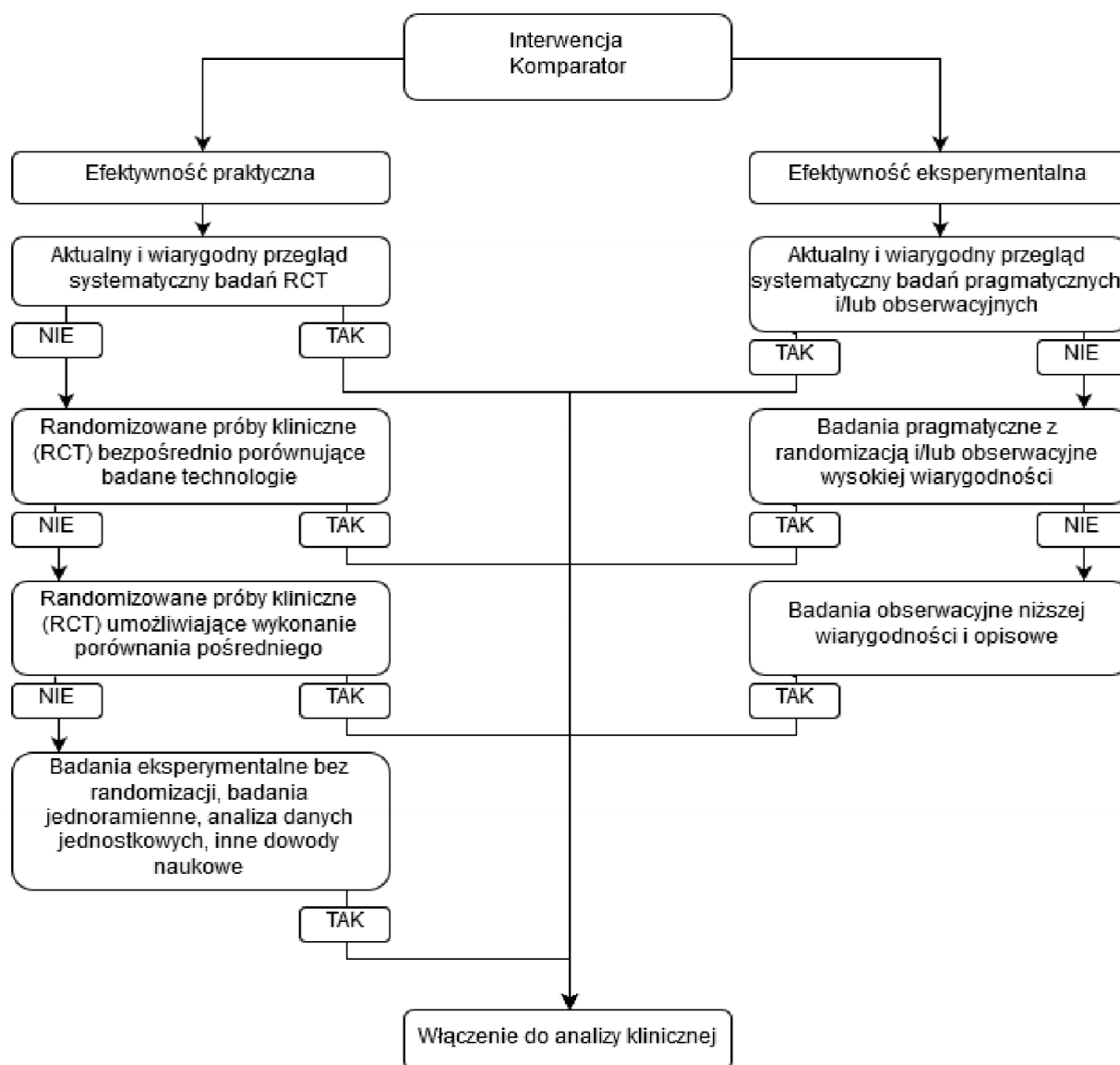
2.1.2 Selekcja informacji

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

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 1 kwietnia 2022 r.

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

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



Źródło: Wytyczne AOTMiT 2016

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

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

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;

- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
 - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
 - w pierwszej kolejności – wyszukiwanie przeprowadzone przynajmniej w dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library, następnie – z uwagi na spodziewaną niewielką liczbę opracowań wyszukiwanie rozszerzono o opracowania, w ramach których dokonano przeglądu jednej bazy;

spełniające następujące kryteria:

- Populacja – pacjenci z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu²¹;
- Interwencja – leczenie pooperacyjne abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią (przynajmniej jeden z wymienionych: tamoksyfen, anastrozol, letrozol);
- Komparator – hormonoterapia (przynajmniej jeden z wymienionych: tamoksyfen, anastrozol, letrozol);
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - w zakresie skuteczności:
 - przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS),
 - przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS),
 - przeżycie całkowite (OS).
 - w zakresie bezpieczeństwa:
 - dowolne zdarzenia niepożądane.
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

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

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

²¹ Stwierdzenie następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie: ≥ 4 zajęte pachowe węzły chłonne; albo 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów: a) wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm, b) stopień złośliwości histologicznej G3.

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

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2. Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków [REDAKTOWANE] według formularza zamieszczonego w aneksie (patrz rozdz. 21. i 22.). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 2.2.3.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

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

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

2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

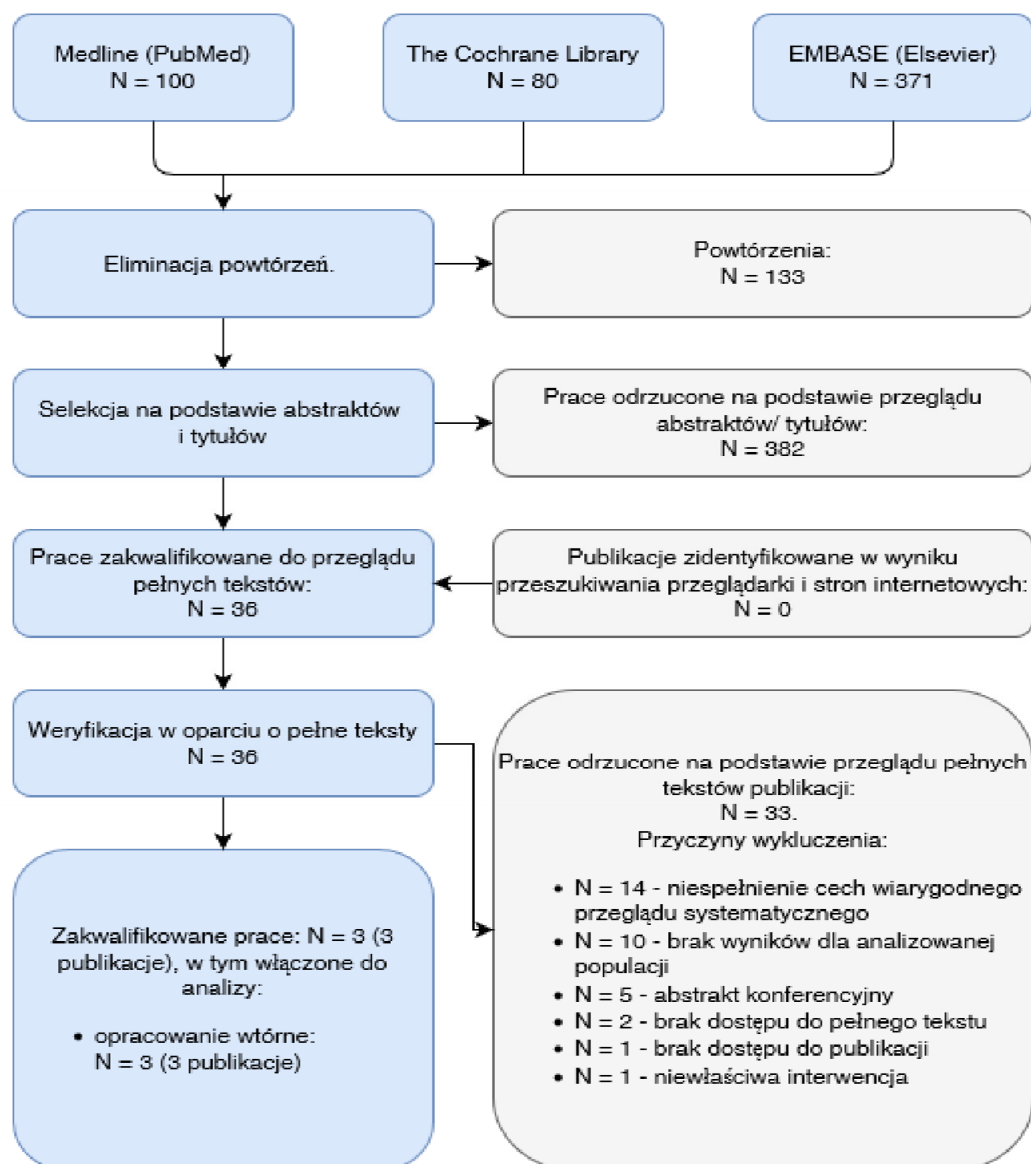
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla ABE w skojarzeniu z HT oceniono wstępnie 551 abstraktów. Po wykluczeniu 133 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 36 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4).

W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 33 zostało wykluczonych z analizy. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono żadnych raportów HTA spełniających kryteria włączenia.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie trzy przeglądy systematyczne. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. We włączonych do przeglądu opracowaniach (Agostinnetto 2021, Andrahennadi 2021 i Loibl 2021a) analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 16.1 i 17.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej na Rys. 2. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

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



2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie trzy przeglądy systematyczne. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016] (patrz Tab. 42). W opracowaniu Agostinetti 2021 przeprowadzono metaanalizę (rodzaj badania IA wg wytycznych AOTMiT) w pozostałych opracowaniach przeprowadzono analizę jakościową (rodzaj badania IB wg wytycznych AOTMiT). Najbardziej aktualnym przeglądem systematycznym jest Loibl 2021a z datą odcięcia: 31 grudnia 2020 r. Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie nie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Andrahen-nadi 2021	Grudzień 2020 r., PubMed, Google Scholar	IB	Przegląd dostępnych danych dotyczących terapii celowanej i wyników kluczowych badań klinicznych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, raka piersi	Pacjenci z HR+, HER2-razem piersi	SERM: tamoksyfen, raloksyfen i toremifen Inhibitory aromatazy: nie-steroidowy anastrozol i letrozol oraz steroidowy eksemestan SERD: fulwestrant Inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin: Palbocycylib, rybocycylib i abemacycylb Inhibitory szlaku PI3K/Akt/mTOR (PAM) inhibitor mTOR: ewerolimus Inhibitor PI3K: alpelisib	RCT, metaanalizy	Skuteczność	Analiza jakościowa
Loibl 2021a	31 grudnia 2020 r. MEDLINE, PubMed, German Association of the Scientific Medical Societies Guidelines Register/Clinical Practice Guidelines	IB	Podsumowanie dostępnych danych dotyczących leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego, raka piersi	Pacjenci z HR+, HER2-razem piersi	Dostępne terapie raka piersi	RCT, metaanalizy	Skuteczność	Analiza jakościowa
Agostinnetto 2021	15 grudnia 2020 r.,	IA	Ocena wpływu dodania inhibitorów kinazy 4/6 zależnej od cyklin do	Pacjenci z HR+, HER2-	Inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin w połączeniu z hormonoterapią	RCT, metaanalizy	Skuteczność i bezpieczeństwo	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	
	PubMed, Cochrane, EM-BASE		adjuwantowej hormonoterapii na wyniki przeżycia i bezpieczeństwa pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi.	rakiem piersi				

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR – receptor hormonalny; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją; SERD – selektywny antagonist receptoru estrogenowego; SERM – selektywne modulatory receptoru estrogenowego

2.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisanej w rozdziale 21. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania, której podsumowanie zamieszczono poniżej (por. Tab. 3), przedstawiono w rozdziale 22. Opracowania Agostinnetto 2021, Andrahennadi 2021 i Loibl 2021a otrzymały krytycznie niską ocenę, ponieważ zidentyfikowano więcej niż jeden słaby punkt w domenach krytycznych dotyczących m.in. pytań badawczych, kryteriów włączenia do przeglądu, metod przeszukiwania baz danych oraz selekcji badań i ekstrakcji danych.

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

Opracowanie	Ocena
Andrahennadi 2021	krytycznie niska
Loibl 2021a	krytycznie niska
Agostinnetto 2021	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 Agostinnetto 2021

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

W badaniu monarchE oceniającym skuteczność adjuwantowej terapii ABE w połączeniu z HT u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi czas trwania leczenia wynosił 2 lata. Wyniki wskazywały na większą skuteczność leczenia ABE+HT w porównaniu z HT w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej [HR=0,71; 95% CI=(0,58; 0,87)] oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych [HR=0,69; 95% CI=(0,55; 0,86)]. Autorzy publikacji zaznaczyli, że mediana czasu obserwacji wynosząca w badaniu monarchE 19,1 miesiąca może być niewystarczająca, aby jednoznacznie wnioskować o skuteczności ABE. Należy wskazać, że obecnie w badaniu monarchE dostępne są już wyniki dla znacznie dłuższej mediany czasu obserwacji – 27,1 miesiąca.

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

2.2.4.2 Andrahennadi 2021

Celem opracowania wtórnego Andrahennadi 2021 był przegląd dostępnych danych dotyczących terapii celowanej i wyników kluczowych badań klinicznych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi. Przegląd systematyczny przeprowadzono w grudniu 2020 r. w bazach PubMed i Google Scholar. Do przeglądu włączono trzy badania oceniające efektywność adjuwantowego leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi inhibitorami kinazy 4/6 zależnej od cyklin, w tym jedno badanie dotyczące leczenia z wykorzystaniem ABE – monarchE.

W badaniu III fazy monarchE, oceniano skuteczność adjuwantowej terapii z zastosowaniem ABE w skojarzeniu z HT u 5637 pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Pacjenci zajęciymi z ≥ 4 lub 1-3 zajęciymi węzłami chłonnymi węzłami i guzem o wielkości ≥ 5 cm, stopnia 3 lub Ki-67 $\geq 20\%$, zostali losowo przydzieleni do grup przyjmujących dwuletnią adjuwantową terapię ABE w skojarzeniu ze standardową adjuwantową HT bądź samą HT. Wstępna analiza²², w której 25,5% kobiet ukończyło dwuletnie adjuwantowe leczenie ABE+HT wykazała, że stosowanie ABE w skojarzeniu z HT wiązało się z 29% redukcją nawrotów inwazyjnego raka piersi [HR=0,71; 95% CI=(0,58; 0,87)] przy dwuletnim IDFS osiągniętym u 92,3% pacjentów w porównaniu do 89,3% w przypadku samej HT. W opracowaniu nie raportowano danych dla DRFS.

Nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących profilu bezpieczeństwa leku, w porównaniu z tymi poznanymi przy okazji badań klinicznych abemacyklibu w zaawansowanym raku piersi. Dane dostępne w momencie powstania opracowania nie były pełne, w związku z czym podkreślono, że dalsza obserwacja będzie istotna w celu określenia stopnia wczesnego rozdzielania krzywych IDFS i ogólnej korzyści w zakresie przeżycia.

2.2.4.3 Loibl 2021a

Opracowanie Loibl 2021a miało na celu podsumowanie dostępnych danych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi. Przegląd systematyczny przeprowadzono w PubMed/Medline oraz w *German Association of the Scientific Medical Societies Guideline Register* z datą odcięcia: 31 grudnia 2020 r. Do przeglądu włączono cztery badania opisujące leczenie HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi inhibitorami kinazy 4/6 zależnej od cyklin w skojarzeniu ze standardowo stosowaną HT. Tylko jedno spośród włączonych badań dotyczyło stosowania ABE – monarchE.

Badanie monarchE, w którym ABE + HT stosowano wyłącznie w populacji z rakiem piersi o wysokim ryzyku nawrotu, wykazało bezwzględną różnicę równą 3,5% we wskaźnikach dwuletniego IDFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 15 miesięcy: 92,2% dla ABE + HT

²² W opracowaniu Andrahennadi 2021 nie podano wprost mediany czasu obserwacji, dla jakiej raportowano wyniki z badania monarchE, jednak wyniki IDFS raportowane przez autorów opracowania pochodzą z publikacji O'Shaughnessy 2021 dotyczącej analizy wstępnej przeprowadzonej dla 19 miesięcznej mediany czasu obserwacji.

w porównaniu z 88,7% dla samej HT [HR 0,75 [95% CI=(0,60; 0,93); p=0,01]. W opracowaniu nie raportowano danych dla DRFS. Autorzy publikacji wskazali, że w celu oceny skuteczności terapii w tej populacji pacjentów zalecany jest dłuższy czas obserwacji. Obecnie w badaniu monarchE dostępne są już wyniki dla znacznie dłuższej mediany czasu obserwacji – 27,1 miesiąca.

2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

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

Opracowania wtórne włączone do niniejszego przeglądu systematycznego wskazują na przewagę terapii ABE + HT nad HT w zakresie IDFS. Wskaźniki dwuletniego IDFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 15 miesięcy wynosiły 92,2% dla ABE + HT w porównaniu z 88,7% dla stosowania HT [HR 0,75 [95% CI=(0,60; 0,93); p=0,01]. Z kolei wyniki w zakresie IDFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 19 miesięcy wynosiły 92,3% dla ABE + HT w porównaniu z 89,3% dla stosowania HT [HR=0,71; 95% CI=(0,58; 0,87)]. Biorąc pod uwagę wyniki zaprezentowane dla różnych okresów obserwacji należy zauważyć, iż w obu przypadkach u pacjentów stosujących ABE + HT wynik IDFS był istotny statystycznie, zaś z czasem ulegał dodatkowo poprawie w zakresie redukcji ryzyka.

Od czasu ukazania się przytoczonych powyżej opracowań wtórnych, opublikowano wyniki analizy AFU-1 dla badania monarchE obejmujące okres analizy z medianą czasu obserwacji równą 27 miesięcy. Wyniki te zaprezentowano w rozdziałach dotyczących analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa (por. rozdz. 6 i 8).

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

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

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

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 15.1. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatniej aktualizacji wyszukiwania dokonano 1 kwietnia 2022 r.

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

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych:

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

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 08 marca 2022 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

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

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

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 02.03.2022 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 19.

3.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]. W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 1 kwietnia 2022 r.

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

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

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

- Populacja – pacjenci z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu²³;
- Interwencja – leczenie pooperacyjne abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią (przynajmniej jeden z wymienionych: tamoksyfen, anastrozol, letrozol);
- Komparator – hormonoterapia (przynajmniej jeden z wymienionych: tamoksyfen, anastrozol, letrozol);
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - w zakresie skuteczności:
 - przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS),
 - przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS),
 - przeżycie całkowite (OS).
 - w zakresie bezpieczeństwa:
 - dowolne zdarzenia niepożądane.
- metodyka badania:

²³ Stwierdzenie następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie: ≥ 4 zajęte pachowe węzły chłonne; albo 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów: a) wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm, b) stopień złośliwości histologicznej G3.

- analiza 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,
- nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

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

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

3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdziale 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 [REDACTED]. 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. 42.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

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

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

3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla interwencji

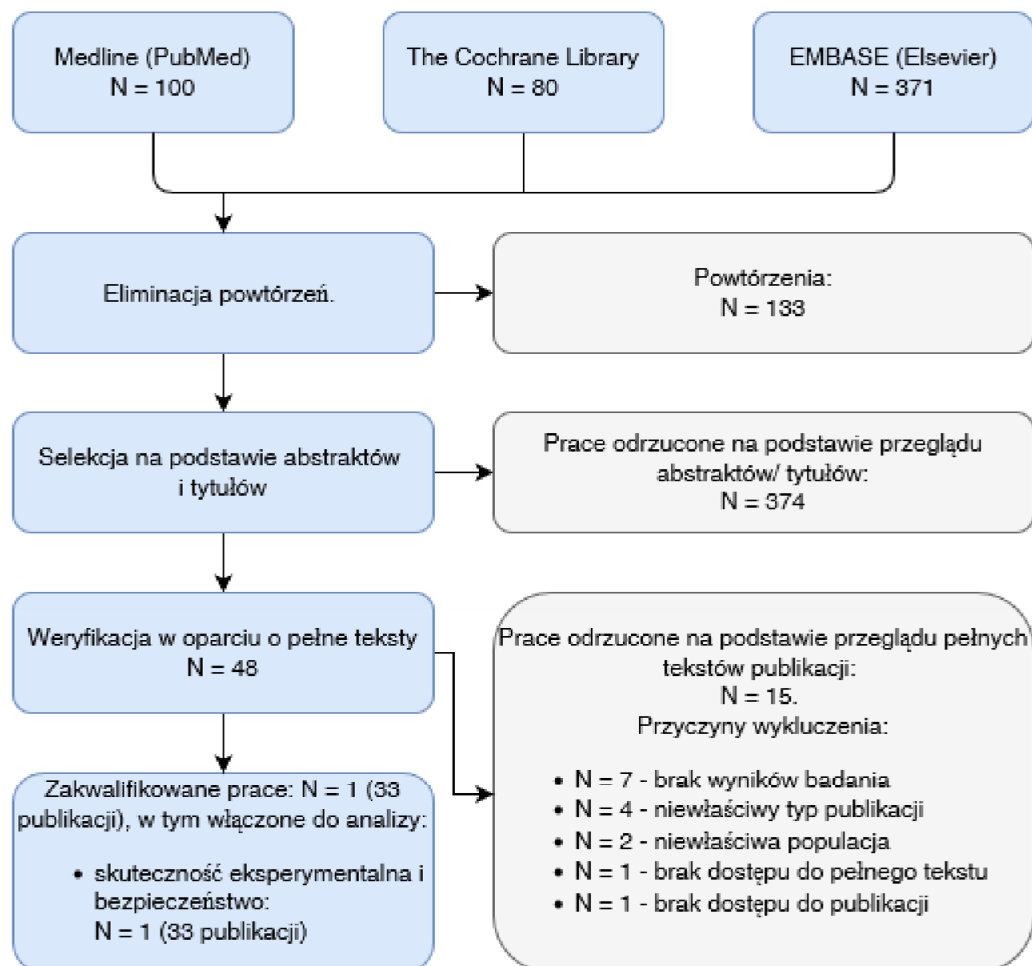
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dla ABE w skojarzeniu z HT oceniono wstępnie 551 abstraktów. Po wykluczeniu 133 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 48 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 15 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie jedno badanie – monarchE (w 33 publikacjach). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 16.2 i 17.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych przedstawiono poniżej na Rys. 3.

Charakterystykę zidentyfikowanego opracowania pierwotnego, ocenę wiarygodności oraz wyniki przedstawiono poniżej.

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



3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 4) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 5). Odnaleziono jedno badanie, które zostało włączone do niniejszego przeglądu oraz 12 badań, które wykluczono ze względu na nieprawidłowe dawkowanie leków, niewłaściwą interwencję oraz brak dostępnych wyników badań.

Tab. 4. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 08.03.2022 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT03155997	Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer (monarchE)	wyniki dostępne	badanie w toku, nie-rekrutujące uczestników	monarchE
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
2.	NCT04305236	Neo-Adjuvant Abemaciclib With Fulvestrant in Patients With ER/PR +HER Negative Breast Cancer	brak wyników	rekrutacja uczestników	
3.	NCT04752332	A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer (eMonarchHER)	brak wyników	badanie w toku, nie-rekrutujące uczestników	eMonarchHER
4.	NCT04565054	Adj. Dyn. Marker-adjusted Personalized Therapy Comparing Abemaciclib + SOC ET vs. SOC ET in Clinical or Genomic High Risk, HR+/HER2- EBC (ADAPTlate)	brak wyników	rekrutacja uczestników	ADAPTlate
5.	NCT04158362	Endocrine Therapy With Abemaciclib or Chemotherapy as Initial Metastatic Treatment in ER+/HER2- Breast Cancer (AMBRE)	brak wyników	rekrutacja uczestników	AMBRE
6.	NCT04584853	PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care With Abemaciclib	brak wyników	rekrutacja uczestników	POETIC-A
7.	NCT01655225	A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer	brak wyników	badanie w toku, nie-rekrutujące uczestników	

Tab. 5. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 08.03.2022 r.

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

Nr	Numer Eu-traCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		Positive, Human Epidermal Receptor 2 Negative, Breast Cancer			
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
2.	2019-003897-24	PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care with Abemaciclib	brak wyników	badanie w toku	POETIC-A
3.	2013-004728-13	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) Plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, or Plus Placebo, and to Compare Fulvestrant Plus Abemaciclib or Plus Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer	brak wyników	badanie w toku	MONARCH plus
4.	2021-002301-10	postMONARCH: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib Plus Fulvestrant to Placebo Plus Fulvestrant in Participants With HR+, HER2-, Advanced or Metastatic Breast Cancer Following Progression on a CDK4 & 6 Inhibitor and Endocrine Therapy	brak wyników	badanie w toku	postMON-ARCH
5.	2020-004035-24	eMonarchHER: A Randomized Double Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study of Abemaciclib plus Standard Adjuvant Endocrine Therapy in Participants with High-Risk Node-Positive HR+ HER2+ Early Breast Cancer Who Have Completed Adjuvant HER2-Targeted Therapy	brak wyników	badanie w toku	eMonarchHER
6.	2019-001488-60	A randomized, controlled, open-label, phase III trial on adjuvant dynamic marker-Adjusted personalized therapy comparing abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy in (clinical or genomic) high-risk, HR+/HER2- early breast cancer.	brak wyników	badanie w toku	ADAPTlate

Nr	Numer EutraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
7.	2020-001648-24	randomized, 2-arm, open-label, phase II study of abemaciclib combined with endocrine therapy (letrozole or fulvestrant) with or without a short course of induction chemotherapy with paclitaxel as First-Line in Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic HR (+)/HER2 (-)Breast Cancer With Aggressive Disease Criteria	brak wyników	badanie w toku	
8.	2019-003581-41	EMBER: A Phase 1a/1b Study of LY3484356 Administered as Monotherapy and in Combination With Anticancer Therapies for Patients With ER+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Other Select Non-Breast Cancers	brak wyników	badanie w toku	EMBER
9.	2017-000690-36	A Phase 1/2 Study for the Safety, Efficacy, Pharmacokinetic and Pharmacodynamics Evaluation of Amcenestrant (SAR439859), Administered Orally as Monotherapy, Then in Combination With Other Anticancer Therapies in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-positive Advanced Breast Cancer	brak wyników	badanie w toku	AMEERA-1
10.	2021-000079-35	EMBER-3: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Im- lunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Im- lunestrant Plus Abemaciclib in Patients With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Endocrine Therapy	brak wyników	badanie w toku	EMBER-3

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań

Do opracowania włączono ostatecznie jedno badanie (monarchE, w 21 publikacjach), które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jaki i w analizie bezpieczeństwa.

Badanie monarchE to poprawnie zaprojektowane, przeprowadzone w wielu (612) ośrodkach na całym świecie, w tym, co szczególnie istotne również w Polsce, badanie RCT III fazy,

dotyczące populacji dorosłych pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu.

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

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

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

Do kohorty 2 pacjenci byli kwalifikowani na podstawie:

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

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

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

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

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (patrz Tab. 6). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdziale 23.

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

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

* Klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016]

3.2.4 Ocena jakości informacji

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

3.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdział 19). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu monarchE oceniono na wysokie w związku z brakiem zaślepienia badania (por. Tab. 7). Jednak zgodnie z ChPL Verzenios zmiana wyników laboratoryjnych w zakresie zmian stężenia kreatyniny nie uznawane za działanie niepożądane. Wykazano, iż zwiększenie stężenia kreatyniny występuje u 98,3% pacjentek przyjmujących ABE. Jest to związane z mechanizmem działania leku – ABE hamuje aktywności transporterów wydzielania kanalikowego w nerkach, bez jednoczesnego pogorszenia czynności kłębuszków nerkowych. Jak wskazano w treści ChPL produktu w przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, iż zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało w pierwszym miesiącu podawania ABE, utrzymywało się na podwyższonym poziomie w trakcie leczenia oraz ustępowało po zaprzestaniu terapii, przy czym nie towarzyszyły mu zmiany markerów czynności nerek. Dodatkowo, należy zauważyć, iż brak zaślepienia jest standardowym postępowaniem w przypadku badań dotyczących CDK 4 i 6 – jak w randomizowanym badaniu III fazy PALLAS dotyczącym adjuwantowej terapii palbocyklibem w skojarzeniu z HT w porównaniu z HT we wczesnym raku piersi HR+/HER2- czy w badaniu NATALEE oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rybocyklibu w połączeniu z terapią hormonalną jako leczenia adjuwantowego u pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+/HER2- (NATALEE) [PALLAS, NATALEE].

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

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

4 Analiza heterogeniczności badań

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

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

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

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

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

Ze względu na odnalezienie tylko jednego badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo ABE + HT we wnioskowanym wskazaniu (badanie monarchE) nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy i porównań pośrednich. Z tego względu w ramach niniejszej analizy klinicznej nie wykonano analizy heterogeniczności. Szczegółowe informacje o badaniu przedstawiono w rozdziale 23.

5 Strategia analizy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub p-value odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji (iloraz ryzyka dla mediany czasu wolnego od przeżycia). Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez 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, ang. *confidence interval*) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Ponadto na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *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].

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

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

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

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

6 Długoterminowe dane z badania monarchE - aktualizacja wyników z 4 letnim okresem obserwacji

W trakcie prac nad dokumentacją odnaleziono dodatkowe dane z badania monarchE obejmujące dłuższy, 4-letni okres obserwacji – opublikowane w grudniu 2022 w opracowaniu Johnston 2022. Z uwagi na istotne dla wnioskowania informacje płynące z wyników długoterminowych poniżej zaprezentowano zaktualizowane wyniki analizy skuteczności z wcześniej ustalonej analizy okresowej dotyczącej przeżycia całkowitego, która została zaplanowana na 2 lata po uzyskaniu pierwotnych wyników analizy, z datą odcięcia danych ustaloną na 1 lipca 2022 roku.

Skuteczność, w tym wyniki w zakresie IDFS, DRFS i OS oceniano w populacji ITT oraz w kohorcie 1 – stanowiącej populację docelową niniejszego wniosku, kohorcie 2 i w określonych wstępnie subpopulacjach kohorty 1 o wysokim ($\geq 20\%$) i niskim ($< 20\%$) wskaźniku Ki-67. Zaktualizowane wyniki dotyczące bezpieczeństwa oceniono w grupie pacjentów, którzy przynajmniej raz otrzymali oceniany preparat w ramach badania.

Pacjentów randomizowano 1:1 do stosowania HT przez okres 10 lat oraz ABE+HT, przy czym ABE podawano pacjentów nie dłużej niż 2 lata. W okresie od 17 lipca 2017 roku do 12 sierpnia 2019 roku 5637 pacjentek zostało losowo przydzielonych do otrzymania ABE+HT ($n=2808$) lub samej HT ($n=2829$). Przy czym w kohorcie 1 znalazło się 5120 pacjentów (91%) i 517 pacjentów (9%) w kohorcie 2. W subpopulacji kohorty 1 z indeksem Ki-67 wynoszącym co najmniej 20% (subkohorta 1 o wysokim Ki-67) znalazło się 2003 pacjentów, natomiast w subpopulacji z indeksem Ki-67 $< 20\%$ (subkohorta 1 o niskim Ki-67) – 1914 pacjentów. Po okresie obserwacji (po dacie odcięcia danych dla analizy okresowej OS przypadającej na 1 lipca 2022 r.) mediana czasu obserwacji dla populacji ITT wynosiła 42 miesiące (IQR=37-47), a wszyscy pacjenci zakończyli okres przyjmowania ABE.

Kohorta 1

W Kohorcie 1 zdarzenia związane z IDFS zaobserwowano u 317 pacjentów w grupie ABE+HT i 474 w grupie HT. Stosowanie ABE+HT przyczyniło się do redukcji ryzyka wystąpienia choroby inwazyjnej – wyniki wskazywały na istotną przewagę ABE + HT przewagę w zakresie IDFS w porównaniu z HT [HR= 0,653, 95%CI=(0,567; 0,753), $p<0,0001$]. W 4-letnim okresie obserwacji odzwierciedlało to różnicę wskaźników IDFS w grupie ABE+HT – 85,5% w porównaniu z grupą stosujących HT – 78,6%, z różnicą bezwzględną 6,9%. Utrzymująca się separacja krzywych wiązała się ze wzrostem bezwzględnej korzyści w 4-letnich wskaźnikach IDFS w porównaniu z 2 i 3-letnimi wskaźnikami IDFS – różnica bezwzględna odpowiednio 3,1% i 5,0%.

Tab. 8. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej – wyniki dla 4-letniej obserwacji w kohorcie 1.

Parametr	IDFS	
	ABE + HT (N=2555)	HT (N=2565)
monarchE, ABE + HT vs. HT		
Horyzont, miesiące	42 miesiące	
Liczba zdarzeń (%)	317	474
4-letni wskaźnik IDFS, % (95% CI)	85,5 (83,8; 87,0)	78,6 (76,7; 80,4)
HR (95% CI), p	0,653 (0,567; 0,753), p<0,0001	

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

Zdarzenia związane z DRFS zaobserwowano u 267 pacjentów w grupie ABE+HT i 402 w grupie HT. Stosowanie ABE+HT przyczyniało się do redukcji ryzyka wystąpienia przerzutów odległych – wyniki wskazywały na istotną przewagę ABE + HT przewagę w zakresie DRFS w porównaniu z HT [HR=0,652, 95%CI=(0,558; 0,761) p<0,0001]. W 4-letnim okresie obserwacji odzwierciedlało to różnicę wskaźników DRFS w grupie ABE+HT – 87,9% w porównaniu z grupą stosujących HT – 81,8% (różnica bezwzględna 6,1%). Dla porównania w przypadku 2. i 3-letnich wskaźników DRFS różnica bezwzględna wynosiła odpowiednio 2,8% i 4,3%. Poniżej zaprezentowano wyniki w zakresie DRFS dla 4-letniej obserwacji.

Tab. 9. Przeżycie wolne od przerzutów odległych – wyniki dla 4-letniej obserwacji w kohorcie 1.

Parametr	DRFS	
	ABE + HT (N=2555)	HT (N=2565)
monarchE, ABE + HT vs. HT		
Horyzont, miesiące	42 miesiące	
Liczba zdarzeń	267	402
4-letni wskaźnik DRFS, % (95% CI)	87,9 (86,4; 89,3)	81,8 (79,9; 83,4)
HR (95% CI), p	0,652 (0,558; 0,761) p<0,0001	

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; DRFS – przeżycie wolne od nawrotu odległego; HR – iloraz ryzyka; HT – hormonoterapia; p – wartość p;

Wynik w zakresie OS pozostawał niemiarowy (nie osiągnięto wymaganej liczby zdarzeń), zaobserwowano mniejszą liczbę zgonów w ramieniu ABE+HT w porównaniu z ramieniem HT [147 vs 168, HR=0,890, 95% CI=(0,714, 1,111), p = 0,3034], co sugeruje, że trwała korzyść w IDFS i DRFS zaczęła przekładać się na liczbowo korzystny HR dla OS.

Populacja ITT

W populacji ITT zdarzenia związane z IDFS zaobserwowano u 835 pacjentów ogółem: u 336 (12,0%) pacjentów w grupie ABE+HT i 499 (17,6%) w grupie HT. Mediana IDFS nie została osiągnięta w żadnej z tych grup, a dodanie ABE do terapii z zastosowaniem HT przyczyniało się do redukcji ryzyka wystąpienia choroby inwazyjnej – wyniki wskazywały na istotną

przewagę ABE + HT przewagę w zakresie IDFS w porównaniu z HT [HR= 0,664, 95%CI=(0,578; 0,762), $p<0,0001$]. W 4-letnim okresie obserwacji odzwierciedlało to różnicę wskaźników IDFS w grupie ABE+HT – 85,8% w porównaniu z grupą stosujących HT – 79,4%, z różnicą bezwzględną 6,4%. Utrzymująca się separacja krzywych wiązała się ze wzrostem bezwzględnej korzyści w 4-letnich wskaźnikach IDFS w porównaniu z 2 i 3-letnimi wskaźnikami IDFS – różnica bezwzględna odpowiednio 2,8% i 4,8%. Większość (71%) inwazyjnych zdarzeń przeżycia wolnego od choroby dotyczyła odległych przerzutów. Poniżej zaprezentowano wyniki w zakresie IDFS dla 4-letniej obserwacji.

Tab. 10. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej – wyniki dla 4-letniej obserwacji.

Parametr	IDFS	
	ABE + HT (N=2808)	HT (N=2829)
monarchE, ABE + HT vs. HT		
Horyzont, miesiące	42 miesiące	
Liczba zdarzeń (%)	336 (12,0%)	499 (17,6%)
4-letni wskaźnik IDFS, % (95% CI)	85,8 (84,2; 87,3)	79,4%, (77,5; 81,1)
HR (95% CI), p	0,664 (0,578; 0,762), $p<0,0001$	

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

Zdarzenia związane z DRFS zaobserwowano u 281 (10,0%) pacjentów w grupie ABE+HT i 421(14,9%) w grupie HT. Stosowanie ABE+HT przyczyniało się do redukcji ryzyka wystąpienia przerzutów odległych – wyniki wskazywały na istotną przewagę ABE + HT przewagę w zakresie DRFS w porównaniu z HT [HR=0,659, 95%CI=(0,567; 0,767) $p<0,0001$]. W 4-letnim okresie obserwacji odzwierciedlało to różnicę wskaźników DRFS w grupie ABE+HT – 88,4% w porównaniu z grupą stosujących HT – 82,5%, z różnicą bezwzględną 5,9%. Dla porównania w przypadku 2. i 3-letnich wskaźników DRFS różnica bezwzględna wynosiła odpowiednio 2,5% i 4,1%. Poniżej zaprezentowano wyniki w zakresie DRFS dla 4-letniej obserwacji.

Tab. 11. Przeżycie wolne od przerzutów odległych – wyniki dla 4-letniej obserwacji.

Parametr	DRFS	
	ABE + HT (N=2808)	HT (N=2829)
monarchE, ABE + HT vs. HT		
Horyzont, miesiące	42 miesiące	
Liczba zdarzeń	281 (10,0%)	421(14,9%)
4-letni wskaźnik DRFS, % (95% CI)	88,4 (86,9; 89,7)	82,5 (80,7; 84,1)
HR (95% CI), p	0,659 (0,567; 0,767), $p<0,0001$	

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; DRFS – przeżycie wolne od nawrotu odległego; HR – iloraz ryzyka; HT – hormonoterapia; p – wartość p;

Podczas gdy wynik w zakresie OS pozostawał niemierny (nie osiągnięto wymaganej liczby zdarzeń), zaobserwowano mniejszą liczbę zgonów w ramieniu ABE+HT w porównaniu z ramieniem HT [157 (5,6%) vs 173 (6,1%), HR=0,929, 95% CI=(0,748, 1,153), p = 0,503], co sugeruje, że trwała korzyść w IDFS i DRFS zaczęła przekładać się na liczbowo korzystny HR dla OS.

W przebiegu 4-letniego okresu obserwacji nie zaobserwowano znaczących zmian i nowych sygnałów w zakresie bezpieczeństwa.

Podsumowując, dzięki dodatkowej obserwacji monarchE wykazano, że **klinicznie znacząca korzyść ze stosowania ABE+HT we w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu nie tylko utrzymuje się po zakończeniu terapii ABE, ale także pogłębia się w czasie, skutkując zwiększeniem bezwzględnego przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej oraz korzyścią w postaci przeżycia wolnego od odległych nawrotów w okresie 4 lat.** Chociaż w zakresie OS w dalszym ciągu nie osiągnięto ostatecznych wyników, mniejsza liczba zgonów w ramieniu ABE w porównaniu z ramieniem HT może sugerować potencjalną wyższość ABE w zakresie przeżycia pacjentów. Natomiast korzystny profil bezpieczeństwa dodatkowo potwierdza pozytywny stosunek korzyści do ryzyka wynikający z adjuwantowego stosowania ABE+HT w porównaniu z HT. Wyniki skuteczności w kohorcie 1, stanowiącej 91% włączonych do badania pacjentów, były ogólnie zgodne z wynikami uzyskanymi w populacji ITT.

7 Analiza skuteczności eksperymentalnej

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

W niniejszej analizie wyniki głównych punktów końcowych dotyczących skuteczności zaprezentowano zarówno dla populacji ITT [Johnston 2020a Harbeck 2021a], jak i dla Kohorty 1 [ChPL Verzenios, Toi 2022]. W badaniu przeprowadzono porównanie dla następujących punktów końcowych:

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

Inne drugorzędowe punkty końcowe ujęte w badaniu obejmowały między innymi OS, wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO) oraz bezpieczeństwo. Jak dotąd dane dotyczące OS nie zostały opublikowane, ponieważ w momencie przeprowadzania analizy nie osiągnięto wymaganej liczby zdarzeń.

W niniejszej analizie zaprezentowano najnowsze, opublikowane wyniki dodatkowej analizy – AFU1 (ang. *additional follow-up 1*), z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r., kiedy to większość pacjentów zakończyła leczenie w ramach badania monarchE.

Wyniki dla punktów końcowych dotyczących skuteczności, zebrano w rozdziałach 7.1 – 7.2.

7.1 IDFS

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

Kohorta 1

- Wykazano 32% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej – wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie IDFS w porównaniu z HT [HR=0,68, 95%CI=(0,57 0,81)].
- Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT:
 - w ciągu 2 lat (ABE + HT vs. HT: 92,6% vs. 89,6%)
 - w ciągu 3 lat (ABE + HT vs. HT: 88,6% vs. 82,9%) przy większej liczbie pacjentów zagrożonych nawrotem (por. Tab. 12) [ChPL Verzenios, Toi 2022].

Tab. 12. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (Kohorta 1).

Parametr	IDFS	
	ABE + HT (N=2555)	HT (N=2565)
monarchE		
Horyzont, miesiące	27,1 miesiąca*	
Liczba zdarzeń	218	318
2-letni wskaźnik IDFS, % (95% CI)	92,6 (91,4; 93,5)	89,6 (88,3; 90,8)
3-letni wskaźnik IDFS, % (95% CI)	88,6 (86,7; 90,1)	82,9 (80,7; 84,8)
HR (95% CI), p	0,68 (0,572; 0,808)	

#w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

*mediana obserwacji wyniosła 27,1 miesiąca.

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

Populacja ITT

- Wykazano 30% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej – wyniki AFU-1 wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie IDFS w porównaniu z HT [HR=0,70, 95%CI=(0,59; 0,82)].
- Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT
 - w ciągu 2 lat (ABE + HT vs. HT: 92,7% vs. 90%),
 - w ciągu 3 lat (ABE + HT vs. HT: 88,8% vs. 83,4%) przy większej liczbie pacjentów zagrożonych nawrotem (por. Tab. 13).

Tab. 13. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (populacja ITT).

Parametr	IDFS	
	ABE + HT (N=2808)	HT (N=2829)
monarchE		

Parametr	IDFS	
	ABE + HT (N=2808)	HT (N=2829)
Horyzont, miesiące	27,1 miesiąca*	
Liczba zdarzeń	232	333
2-letni wskaźnik IDFS, % (95% CI)	92,7 (91,6; 93,6)	90,0 (88,8; 91,1)
3-letni wskaźnik IDFS, % (95% CI)	88,8 (87,0; 90,3)	83,4 (81,3; 85,3)
HR (95% CI), p	0,70 (0,59; 0,82), <0,0001	

#w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

*mediana obserwacji wyniosła 27,1 miesiąca.

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

7.2 DRFS

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

Kohorta 1

- **Wykazano 33% redukcję ryzyka przerzutów odległych** – wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie DRFS w porównaniu z HT [HR=0,669, 95%CI=(0,554; 0,809)].
- **Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT:**
 - w ciągu 2 lat (ABE + HT vs. HT: 94,1% vs. 91,2%) oraz
 - w ciągu 3 lat, przy większej liczbie pacjentów zagrożonych nawrotem (ABE + HT vs. HT: 90,2% vs. 85,7%) (por. Tab. 15) [ChPL Verzenios, Toi 2022].

Tab. 14. Przeżycie wolne od przerzutów odległych (Kohorta 1).

Parametr	DRFS	
	ABE + HT (N=2555)	HT (N=2565)
monarchE, ABE + HT vs. HT		
Horyzont, miesiące	27,1 miesiąca*	
Liczba zdarzeń	179	266
2-letni wskaźnik DRFS, % (95% CI)	94,1 (93,0; 95,0)	91,2 (90,0; 92,3)
3-letni wskaźnik DRFS, % (95% CI)	90,2 (88,4; 91,7)	85,7 (83,6; 87,5)
HR (95% CI), p	0,669 (0,554; 0,809)	

#w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

*mediana obserwacji wyniosła 27,1 miesiąca.

Parametr	DRFS	
	ABE + HT (N=2555)	HT (N=2565)

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; DRFS – przeżycie wolne od nawrotu odległego; HR – iloraz ryzyka; HT – hormonoterapia; p – wartość p;

Populacja ITT

- **Wykazano 31% redukcję ryzyka przerzutów odległych** – wyniki AFU-1 wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie DRFS w porównaniu z HT [HR=0,69, 95%CI=(0,57; 0,83)].
- **Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT:**
 - w ciągu 2 lat (ABE + HT vs. HT: 94,1% vs. 91,6%) oraz
 - w ciągu 3 lat, przy większej liczbie pacjentów zagrożonych nawrotem (ABE + HT vs. HT: 90,3% vs. 86,1%) (por. Tab. 15).

Tab. 15. Przeżycie wolne od przerzutów odległych (populacja ITT).

Parametr	DRFS	
	ABE + HT (N=2808)	HT (N=2829)
monarchE, ABE + HT vs. HT		
Horyzont, miesiące	27,1 miesiąca*	
Liczba zdarzeń	191	278
2-letni wskaźnik DRFS, % (95% CI)	94,1 (93,2; 95,0)	91,6 (90,5; 92,6)
3-letni wskaźnik DRFS, % (95% CI)	90,3 (88,6; 91,8)	86,1 (84,2; 87,9)
HR (95% CI), p	0,69 (0,57; 0,83)	

#w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

*mediana obserwacji wyniosła 27,1 miesiąca.

ABE – abemacyklib; CI – przedział ufności; DRFS – przeżycie wolne od nawrotu odległego; HR – iloraz ryzyka; HT – hormonoterapia; p – wartość p;

8 Analiza bezpieczeństwa

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

W niniejszej analizie zaprezentowano najnowsze, opublikowane wyniki dodatkowej analizy – AFU1, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r. i medianą okresu obserwacji wynoszącą 27,1 miesiąca. Dla uproszczenia analizy w niniejszym dokumencie przedstawiono wyłącznie punkty końcowe dotyczące co najmniej 15% badanych. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.

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

- zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia:
 - dowolne zdarzenia niepożądane,
 - biegunka,
 - neutropenia,
 - zmęczenie,
 - leukopenia,
 - ból brzucha,
 - nudności,
 - ból stawów,
 - niedokrwistość,
 - ból głowy,
 - wymioty,
 - uderzenia gorąca.
- zdarzenia niepożądane o 3. stopniu nasilenia,
 - zdarzenia niepożądane ogółem,
 - biegunka²⁴,

²⁴ Występowanie biegunek o 3. stopniu nasilenia dotyczyło mniej niż 15% badanych. Jednak biorąc pod uwagę wyniki dla zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia, gdzie biegunki dotyczyły >80% badanych (podczas gdy pozostałe zdarzenia występowały u <50% z nich) należy traktować ten punkt jako kluczowy we wnioskowaniu dotyczącym profilu bezpieczeństwa preparatu.

- neutropenia.

W niniejszym raporcie pominięto dane dotyczące zdarzeń niepożądanych o 4. stopniu nasilenia, z uwagi na fakt, iż dotyczyły marginalnej grupy pacjentów. Częstotliwość poszczególnych zdarzeń niepożądanych o tym stopniu nie przekraczała 3% badanych.

Wyniki dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, zebrano w rozdziałach 8.1–8.2.

8.1 Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia w skali CTCAE

8.1.1 Dowolne zdarzenie niepożądane

Dowolne zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=7,54, 95%CI=(5,51; 10,32); RD=9,57, 95%CI=(8,31; 10,83)].

Tab. 16. Częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego na podstawie badania monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				
2745/2791 (98,4%)	2486/2800 (88,8%)	7,54 (5,51; 10,32), <0,0001	9,57 (8,31; 10,83), <0,0001	10,45 NNH (9,24; 12,04) NNH

[#]w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

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

8.1.2 Biegunka

Biegunka występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=53,56, 95%CI=(45,40; 63,20); RD=74,88, 95%CI=(73,15; 76,60)].

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

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				
2331/2791 (83,5%)	242/2800 (8,6%)	53,56 (45,40; 63,20), <0,0001	74,88 (73,15; 76,60), <0,0001	1,34 NNH (1,31; 1,37) NNH

[#]w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

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

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

8.1.3 Neutropenia

Neutropenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=14,22, 95%CI=(11,91; 16,98); RD=40,18, 95%CI=(38,15; 42,22)].

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

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				
1278/2791 (45,8%)	157/2800 (5,6%)	14,22 (11,91; 16,98), <0,0001	40,18 (38,15; 42,22), <0,0001	2,49 NNH (2,37; 2,62) NNH

[#]w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

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

8.1.4 Zmęczenie

Zmęczenie występowało istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=3,15, 95%CI=(2,79; 3,56); RD=22,77, 95%CI=(20,46; 25,08)].

Tab. 19. Częstość występowania zmęczenia w badaniu monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				
1133/2791 (40,6%)	499/2800 (17,8%)	3,15 (2,79; 3,56), <0,0001	22,77 (20,46; 25,08), <0,0001	4,39 NNH (3,99; 4,89) NNH

[#]w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

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

8.1.5 Leukopenia

Leukopenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=8,46, 95%CI=(7,16; 10,00); RD=30,94, 95%CI=(28,92; 32,96)].

Tab. 20. Częstość występowania leukopenii w badaniu monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				
1049/2791 (37,6%)	186/2800 (6,6%)	8,46 (7,16; 10,00), <0,0001	30,94 (28,92; 32,96), <0,0001	3,23 NNH (3,03; 3,46) NNH

[#]w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

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

8.1.6 Ból brzucha

Ból brzucha występował istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=5,06, 95%CI=(4,37; 5,86); RD=25,72, 95%CI=(23,63; 27,81)].

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

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				
992/2791 (35,5%)	275/2800 (9,8%)	5,06 (4,37; 5,86), <0,0001	25,72 (23,63; 27,81), <0,0001	3,89 NNH (3,60; 4,23) NNH

[#]w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

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

8.1.7 Nudności

Neutropenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=4,24, 95%CI=(3,64; 4,94); RD=20,52, 95%CI=(18,53; 22,52)].

Tab. 22. Częstość występowania nudności na podstawie badania monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				
824/2791 (29,5%)	252/2800 (9,0%)	4,24 (3,64; 4,94), <0,0001	20,52 (18,53; 22,52), <0,0001	4,87 NNH (4,44; 5,40) NNH

[#]w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

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

8.1.8 Ból stawów

Ból stawów występował istotnie statystycznie częściej w grupie HT niż w grupie ABE + HT [OR=0,59, 95%CI=(0,53; 0,67); RD=-11,27, 95%CI=(-13,70; -8,84)]. Ból stawów jest jednym ze znanych, powszechnych i często uciążliwych działań niepożądanych związanymi bezpośrednio ze stosowaniem HT. Zastosowanie ABE w skojarzeniu z HT w znaczącym stopniu wpłynęło na zmniejszenie częstotliwości występowania bólu stawów u pacjentów [Johnston 2020a].

Tab. 23. Częstość występowania bólu stawów na podstawie badania monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				
742/2791 (26,6%)	1060/2800 (37,9%)	0,59 (0,53; 0,67), <0,0001	-11,27 (-13,70; - 8,84), <0,0001	8,87 NNT (7,30; 11,31) NNT

[#]w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

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

8.1.9 Niedokrwistość

Niedokrwistość występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=8,37, 95%CI=(6,75; 10,36); RD=20,69, 95%CI=(18,94; 22,43)].

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

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
681/2791 (24,4%)	104/2800 (3,7%)	8,37 (6,75; 10,36), <0,0001	20,69 (18,94; 22,43), <0,0001	4,83 NNH (4,46; 5,28) NNH

#w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

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

8.1.10 Ból głowy

Ból głowy występował istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=1,37, 95%CI=(1,20; 1,58); RD=4,53, 95%CI=(2,55; 6,51)].

Tab. 25. Częstość występowania bólu głowy w badaniu monarchE#.

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				
546/2791 (19,6%)	421/2800 (15,0%)	1,37 (1,20; 1,58), <0,0001	4,53 (2,55; 6,51), <0,0001	22,09 NNH (15,37; 39,25) NNH

#w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

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

8.1.11 Wymioty

Wymioty występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=4,38, 95%CI=(3,59; 5,36); RD=12,95, 95%CI=(11,34; 14,56)].

Tab. 26. Częstość występowania wymiotów w badaniu monarchE#.

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				
491/2791 (17,6%)	130/2800 (4,6%)	4,38 (3,59; 5,36), <0,0001	12,95 (11,34; 14,56), <0,0001	7,72 NNH (6,87; 8,82) NNH

#w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

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

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

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

8.1.12 Uderzenia gorąca

Uderzenia gorąca występowały istotnie statystycznie częściej w grupie HT niż w grupie ABE + HT [OR=0,61, 95%CI=(0,53; 0,69); RD=-7,67, 95%CI=(-9,72; -5,61)]. Uderzenia gorąca stanowią jedno ze znanych, powszechnych i często uciążliwych działań niepożądanych związanych bezpośrednio ze stosowaniem HT. Zastosowanie ABE w skojarzeniu z HT w znaczącym stopniu wpłynęło na zmniejszenie częstotliwości występowania uderzeń gorąca u pacjentów [Johnston 2020a].

Tab. 27. Częstość występowania uderzeń gorąca w badaniu monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				
427/2791 (15,3%)	643/2800 (23,0%)	0,61 (0,53; 0,69), <0,0001	-7,67 (-9,72; -5,61), <0,0001	13,05 NNT (10,29; 17,82) NNT

[#]w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

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

8.2 Zdarzenia niepożądane o 3. stopniu nasilenia w skali CTCAE

8.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Dowolne zdarzenia niepożądane o 3. stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=4,77, 95%CI=(4,20; 5,42); RD=30,86, 95%CI=(28,59; 33,14)].

Tab. 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu monarchE[#].

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
1284/2791 (46,0%)	424/2800 (15,1%)	4,77 (4,20; 5,42), <0,0001	30,86 (28,59; 33,14), <0,0001	3,24 NNH (3,02; 3,50) NNH

#w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

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

8.2.2 Biegunka

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

Tab. 29. Częstość występowania biegunki o 3. stopniu nasilenia w badaniu monarchE#.

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				
218/2791 (7,8%)	6/2800 (0,2%)	39,45 (17,50; 88,94), <0,0001	7,60 (6,59; 8,61), <0,0001	13,16 NNH (11,62; 15,18) NNH

#w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

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

8.2.3 Neutropenia

Neutropenia o 3. stopniu nasilenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABE + HT niż w grupie HT [OR=34,07, 95%CI=(21,49; 54,03); RD=18,20, 95%CI=(16,72; 19,69)].

Tab. 30. Częstość występowania neutropenii o 3. stopniu nasilenia w badaniu monarchE#.

Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
ABE + HT vs. HT z medianą czasu obserwacji równą 24 miesiące				
527/2791 (18,9%)	19/2800 (0,7%)	34,07 (21,49; 54,03), <0,0001	18,20 (16,72; 19,69), <0,0001	5,49 NNH (5,08; 5,98) NNH

#w analizie zaprezentowano najnowsze, dostępne wyniki analizy dodatkowej AFU1 dla badania monarchE, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.)

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

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

9 Dodatkowe dane z badania monarchE

W publikacji Rugo 2022 po raz pierwszy zaprezentowano szczegółowy raport dotyczący bezpieczeństwa w badaniu monarchE oraz danych z zakresu najważniejszych wyników raportowanych przez pacjentów (PRO) dotyczących jakości życia.

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

Ocena wyników PRO koncentrowała się na uchwyceniu wpływu leczenia na:

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

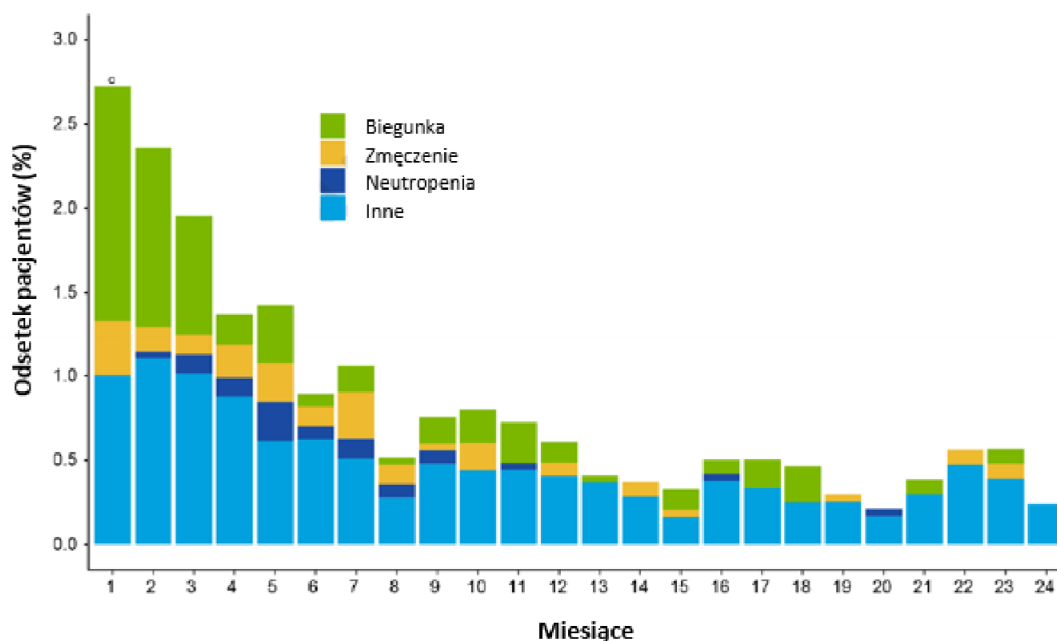
W ramach kwestionariusza FACT-B (który opisano w rozdz. 24), przedstawiono wyniki dla pozycji GP5 "Przeszkadzają mi skutki uboczne leczenia" oraz dla pozycji C5 FACT-ES "Mam biegunkę". Wyniki PRO były oceniane na początku badania (randomizacja), po 3, 6, 12, 18 i 24 miesiącach leczenia oraz w trakcie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

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa zostały szeroko zaprezentowane w rozdziale 8, dlatego w niniejszym opracowaniu ograniczono się do prezentacji najistotniejszych wniosków autorów publikacji Rugo 2022.

Ogółem 25,8% pacjentek przerwało stosowanie ABE z powodów innych niż nawrót choroby, w tym 18,5% z powodu działań niepożądanych. Łącznie 181 pacjentów (6,5%) przerwało stosowanie ABE + HT z powodu działań niepożądanych. Dla porównania w ramieniu kontrolnym stosowanie HT z tych samych powodów przerwało 30 pacjentów (1,1%). Częstotliwość przerwania stosowania ABE była największa w pierwszym miesiącu, przy czym, w tym okresie 76 pacjentów (2,7%) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były biegunka (5,3%),

zmęczenie (2,0%) i neutropenia (0,9%). Ogółem 66,8% przypadków przerwania leczenia z zastosowaniem ABE z powodu działań niepożądanych dotyczyło zdarzeń 1-2 stopnia nasilenia i nie było nakazane protokołem (por. Rys. 4).

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

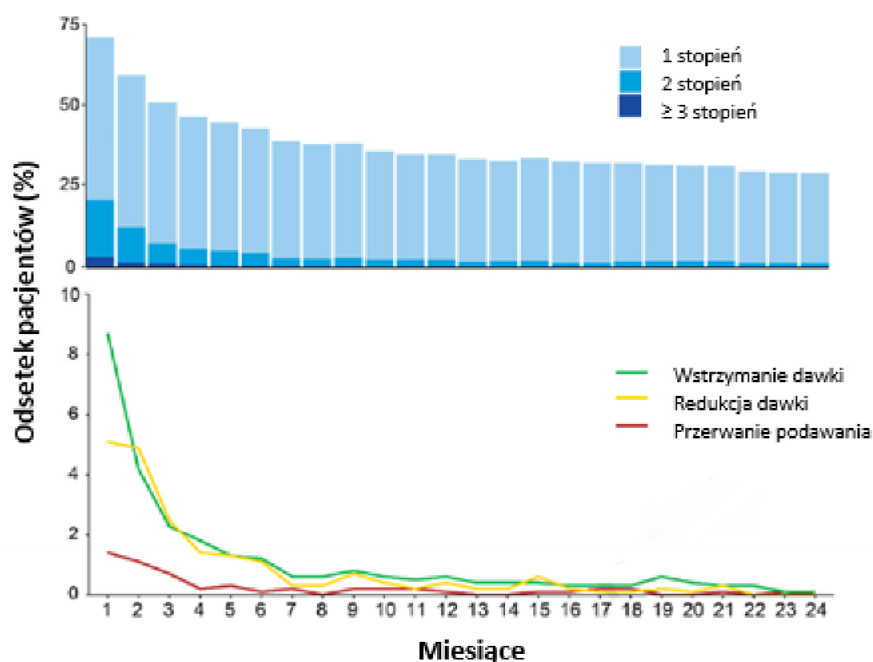


Źródło: na podstawie publikacji Rugo 2022.

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

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

Rys. 5. Występowanie biegunki w czasie badania.



Źródło: na podstawie publikacji Rugo 2022.

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

W zakresie PRO średnie sumaryczne wyniki dla HRQoL oraz dla objawów ze strony HT i zmęczenia były liczbowo podobne pomiędzy ramionami leczenia. Średnie wyniki dla pozycji odzwierciedlających objawy bólów stawów, zmęczenia i uderzeń gorąca były również liczbowo podobne pomiędzy ramionami w ocenie po randomizacji.

Zaobserwowano różnice między ramionami w analizie kwestionariusza FACT-ES C5 dla pozycji "Mam biegunkę". Od ≥ 3 miesięcy od rozpoczęcia badania większość pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu ABE, zgłaszała odpowiedzi: "trochę" lub "nieco". Biegunka była częściej zgłaszana we wcześniejszych ocenach PRO (miesiące 3, 6), a Częstość jej występowania w odpowiedziach pacjentów zmniejszyła się po przerwaniu leczenia. Średnie wyniki dla pozycji FACT-B GP5 "Dokuczają mi działania niepożądane leczenia" były jednak liczbowo podobne, co znalazło odzwierciedlenie w podobnych zmianach w stosunku do wartości wyjściowej między ramionami leczenia. Większość pacjentów w obu ramionach zgłosiła, że efekty uboczne leczenia przeszkadzają im "trochę" lub "wcale".

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

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

10 Analiza skuteczności praktycznej

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

11 Podsumowanie wyników

11.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim ABE + HT vs. HT. Wyniki głównych punktów końcowych dotyczących skuteczności zaprezentowano zarówno dla populacji ITT [Johnston 2020a Harbeck 2021a], jak i dla Kohorty 1 [ChPL Verzenios, Toi 2022]. Zarówno w przypadku populacji ITT, jak i kohorty 1 uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji w zakresie wszystkich punktów końcowych odnoszących się do skuteczności leku, tj.:

Kohorta 1:

- przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej IDFS:
 - 32% redukcja ryzyka choroby inwazyjnej [HR=0,68, 95%CI=(0,57 0,81)],
 - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 2 lat (ABE + HT vs. HT: 92,6% vs. 89,6%),
 - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 3 lat (ABE + HT vs. HT: 88,6% vs. 82,9%), przy większej liczbie pacjentów zagrożonych nawrotem.
- przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DRFS):
 - 33% redukcja ryzyka przerzutów odległych [HR=0,669, 95%CI=(0,554; 0,809)],
 - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 2 lat (ABE + HT vs. HT: 94,1% vs. 91,2%),
 - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 3 lat (ABE + HT vs. HT: 90,2% vs. 85,7%), przy większej liczbie pacjentów zagrożonych nawrotem.

Populacja ITT:

- przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej IDFS:
 - 30% redukcja ryzyka choroby inwazyjnej [HR=0,70, 95%CI=(0,59; 0,82)],
 - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 2 lat (ABE + HT vs. HT: 92,7% vs. 90%),
 - większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 3 lat (ABE + HT vs. HT: 88,8% vs. 83,4%), przy większej liczbie pacjentów zagrożonych nawrotem.
- przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DRFS):

- 31% redukcja ryzyka przerzutów odległych [HR=0,69, 95%CI=(0,57; 0,83)],
- większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 2 lat (ABE + HT vs. HT: 94,1% vs. 91,6%),
- większy odsetek pacjentów doświadczających przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 3 lat (ABE + HT vs. HT: 90,3% vs. 86,1%), przy większej liczbie pacjentów zagrożonych nawrotem.

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 31).

Tab. 31. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej w badaniu monarchE dla porównania ABE +HT vs. HT (populacja ITT oraz Kohorta 1.)

Punkt końcowy	Wynik, p
Populacja ITT	
IDFS	HR=0,70, 95%CI=(0,59; 0,82), <0,0001
DRFS	HR=0,69, 95%CI=(0,57; 0,83)*
Kohorta 1	
IDFS	HR=0,68, 95%CI=(0,57 0,81)
DRFS	HR=0,669, 95%CI=(0,554; 0,809)

* autorzy publikacji nie opublikowali wartości p.

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

11.2 Analiza bezpieczeństwa

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

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim ABE + HT vs. HT. W zakresie bezpieczeństwa uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla ABE + HT w porównaniu z HT w zakresie występowania takich zdarzeń niepożądanych jak:

- ból stawów,
- uderzenia gorąca,

które należą do znanych, powszechnych i często uciążliwych działań niepożądanych związanymi bezpośrednio ze stosowaniem HT. Zastosowanie ABE w skojarzeniu z HT w znaczącym stopniu wpłynęło na zmniejszenie częstotliwości występowania bólu stawów oraz uderzeń gorąca u pacjentów [Johnston 2020a].

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

Wyniki badania wskazywały na akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii ABE + HT. Odpowiadał on wynikom w zakresie tolerancji i bezpieczeństwa opisywanym we wcześniejszych badaniach dotyczących zaawansowanego raka piersi z udziałem ABE. Pacjenci stosujący ABE + HT częściej doświadczali zdarzeń niepożądanych niż przyjmujący HT. Wyniki analizy AFU1 wykazały, iż najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów przyjmujących ABE + HT były biegunka (83,5%), neutropenia (45,8%) i zmęczenie (40,6%). Leczenie było jednak dobrze tolerowane, zaś zdarzenia charakteryzowały się umiarkowanym nasileniem – częstotliwość zdarzeń o nasileniu ≥ 3 dotyczy przeważnie mniej niż 10% badanych, i były łatwe do opanowania – poprzez stosowanie właściwych leków doraźnych i modyfikację dawkowania ABE [Johnston 2020a, Harbeck 2021a].

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

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

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

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

U pacjentów przyjmujących ABE + HT istotnie statystycznie częściej występowały:

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

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

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy bezpieczeństwa przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 31).

Tab. 32. Zestawienie wyników dotyczących analizy bezpieczeństwa w badaniu monarchE dla porównania ABE +HT vs HT (populacja ITT)

Punkt końcowy	Wynik, p
ABE + HT vs. HT	
Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia w skali CTCAE	
Zdarzenia niepożądane ogółem	OR=7,54, 95%CI=(5,51; 10,32), <0,0001 RD=9,57, 95%CI=(8,31; 10,83), <0,0001
Biegunka	OR=53,56, 95%CI=(45,40; 63,20), <0,0001 RD=74,88, 95%CI=(73,15; 76,60), <0,0001
Neutropenia	OR=14,22, 95%CI=(11,91; 16,98), <0,0001 RD=40,18, 95%CI=(38,15; 42,22), <0,0001
Zmęczenie	OR=3,15, 95%CI=(2,79; 3,56), <0,0001 RD=22,77, 95%CI=(20,46; 25,08), <0,0001
Leukopenia	OR=8,46, 95%CI=(7,16; 10,00), <0,0001 RD=30,94, 95%CI=(28,92; 32,96), <0,0001
Ból brzucha	OR=5,06, 95%CI=(4,37; 5,86), <0,0001 RD=25,72, 95%CI=(23,63; 27,81), <0,0001
Nudności	OR=4,24, 95%CI=(3,64; 4,94), <0,0001 RD=20,52, 95%CI=(18,53; 22,52), <0,0001
Ból stawów	OR=0,59, 95%CI=(0,53; 0,67), <0,0001 RD=-11,27, 95%CI=(-13,70; -8,84), <0,0001
Niedokrwistość	OR=8,37, 95%CI=(6,75; 10,36), <0,0001 RD=20,69, 95%CI=(18,94; 22,43), <0,0001
Ból głowy	OR=1,37, 95%CI=(1,20; 1,58), <0,0001 RD=4,53, 95%CI=(2,55; 6,51), <0,0001

Punkt końcowy	Wynik, p
Wymioty	OR=4,38, 95%CI=(3,59; 5,36), <0,0001 RD=12,95, 95%CI=(11,34; 14,56), <0,0001
Uderzenia gorąca	OR=0,61, 95%CI=(0,53; 0,69), <0,0001 RD=-7,67, 95%CI=(-9,72; -5,61), <0,0001
Zdarzenia niepożądane o 3. stopniu nasilenia w skali CTCAE	
Zdarzenia niepożądane ogółem	OR=4,77, 95%CI=(4,20; 5,42), <0,0001 RD=30,86, 95%CI=(28,59; 33,14), <0,0001
Biegunka	OR=39,45, 95%CI=(17,50; 88,94), <0,0001 RD=7,60, 95%CI=(6,59; 8,61), <0,0001
Neutropenia	OR=34,07, 95%CI=(21,49; 54,03), <0,0001 RD=18,20, 95%CI=(16,72; 19,69), <0,0001

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

12 Ograniczenia

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

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

Należy również wskazać, że wyniki dostępne dla 3 punktów odcięcia (mediana okresu obserwacji 15,5, 19,1 oraz 27,1 miesiąca) **spójnie wskazują na rosnącą wraz z upływem czasu obserwacji przewagę ABE +HT vs HT** w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej.

Ograniczeniem wynikającym z projektu badania jest brak zaślepienia oceny efektów, co skutkuje przyznaniem wysokiego ryzyka błędu badania w skali Cochrane. Jak jednak zaznaczono w badaniu monarchE, wynikało to charakterystycznego wpływu ABE na niektóre wyniki laboratoryjne, np. zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi czy działania niepożądane pojawiające się w początkowych cyklach leczenia, takie jak biegunka, co mogłoby spowodować nieskuteczność zaślepienia i uzasadnia decyzję badaczy o niezaślepieniu badania.

Zgodnie z ChPL Verzenios zmiana wyników laboratoryjnych w zakresie zmian stężenia kreatyniny nie jest uznawane za działanie niepożądane. Wykazano, iż zwiększenie stężenia kreatyniny występuje u 98,3% pacjentek przyjmujących ABE. Jest to związane z mechanizmem działania leku – ABE hamuje aktywności transporterów wydzielania kanalikowego w nerkach, bez jednoczesnego pogorszenia czynności kłębuszków nerkowych. Jak wskazano w treści ChPL produktu w przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, iż zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało w pierwszym miesiącu podawania ABE, utrzymywało się na podwyższonym poziomie w trakcie leczenia oraz ustępowało po zaprzestaniu terapii, przy czym nie towarzyszyły mu zmiany markerów czynności nerek. Dodatkowo, należy zauważyć, iż brak zaślepienia jest standardowym postępowaniem w przypadku badań dotyczących CDK 4 i 6 – jak w randomizowanym badaniu III fazy PALLAS dotyczącym

adjuwantowej terapii palbocyklibem w skojarzeniu z HT w porównaniu z HT we wczesnym raku piersi HR+/HER2- czy w badaniu NATALEE oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rybocyklibu w połączeniu z terapią hormonalną jako leczenia adjuwantowego u pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+/HER2- (NATALEE) [PALLAS, NATALEE].

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

Wyniki w zakresie skuteczności przedstawiono w niniejszej analizie zarówno dla Kohorty 1 jak i dla populacji ITT, natomiast wyniki analizy bezpieczeństwa tylko dla populacji ITT, należy jednak zauważyć, iż wśród 5637 pacjentów włączonych do badania (populacja ITT), aż 5120 z nich należało do kohorty 1 [ChPL Verzenios], co oznacza, że **aż 91% badanych prezentowało profil zgodny z wymaganiami programu lekowego**. Wyniki dla Kohorty 1 pochodzą z ChPL Verzenios oraz z nieopublikowanych jeszcze danych Wnioskodawcy (*data on file*), co stanowi pewne ograniczenie.

Pewnym ograniczeniem analizy jest brak raportowania przez autorów wyników w zakresie OS, niemniej należy zauważyć, że brak danych na temat OS wynika z faktu, że dane te nie były osiągalne w momencie przeprowadzania niniejszej analizy. OS nie stanowił także pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu. Do kluczowych punktów końcowych należały IDFS oraz DRFS odnoszące się do czasu przeżycia pacjentów bez nawrotu choroby. Zgodnie z ustalonymi przez ekspertów klinicznych kryteriami systemu STEEP, ocena tych punktów końcowych może służyć jako **wczesny wskaźnik poprawy przeżywalności wśród pacjentów**, jeżeli w dłuższym okresie nawrót choroby zapowiada zgon. Dodatkowo uzasadniony jest wybór takich punktów, jak DFS, IDFS, czy DRFS przed OS, ponieważ przy stosunkowo długim oczekiwanym czasie przeżycia chorych, wiarygodne potwierdzenie poprawy w zakresie OS wymagałoby wielu lat badań i znacząco spowolniło tym samym rozwój i dostęp do nowoczesnych terapii. [Hudis 2007].

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

13 Dyskusja

13.1 Dostępne dane i zastosowane metody

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

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

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

W wyniku przeszukania baz danych przeprowadzonego po raz ostatni 1 kwietnia 2022 r. odnaleziono i włączono do analizy jedno badanie RCT – monarchE. Zidentyfikowano trzy przeglądy systematyczne – Agostinetti 2021, Andrahennadi 2021 i Loibl 2021a, nie odnaleziono natomiast żadnego raportu HTA ani badania z zakresu skuteczności praktycznej dotyczącego zastosowania ABE we wnioskowanym wskazaniu. Wynika to z faktu, iż ABE jest technologią nowo zarejestrowaną w terapii adjuwantowej raka piersi i efekty w praktyce klinicznej nie są jak dotąd znane.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych potwierdziły, że terapia ABE w skojarzeniu z HT cechuje się wyższą skutecznością w zakresie IDFS i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z HT. Wskaźniki dwuletniego IDFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 15 miesięcy wynosiły 92,2% dla ABE + HT w porównaniu z 88,7% dla stosowania HT [HR 0,75 [95% CI=(0,60; 0,93); $p=0,01$]. Z kolei wyniki w zakresie IDFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 19 miesięcy wynosiły 92,3% dla ABE + HT w porównaniu z 89,3% dla stosowania HT [HR=0,71; 95% CI=(0,58; 0,87)]. Biorąc pod uwagę ww. wyniki zaprezentowane dla różnych okresów obserwacji należy zauważyć, iż w obu punktach odcięcia różnica między badanymi ramionami na korzyść skojarzenia ABE+HT w zakresie IDFS była istotna statystycznie i zwiększała się wraz z wydłużeniem okresu obserwacji

Należy jednak zauważyć, iż opracowania wtórne obejmowały wyniki wstępnych analiz. Od czasu ukazania się przytoczonych powyżej opracowań wtórnych, opublikowano wyniki

analizy AFU-1 dla badania monarchE obejmujące okres analizy z medianą czasu obserwacji równą 27 miesięcy. Wyniki te zaprezentowano w rozdziałach dotyczących analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa.

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

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

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

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

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

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

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

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

W odniesieniu do przeżycia całkowitego, które było drugorzędowym punktem końcowym w badaniu monarchE, w punkcie ostatniego odcięcia analizy (mediana czasu obserwacji 27,1 miesiący) nie osiągnięto jeszcze wymaganej liczby zdarzeń, co wynika ze specyfiki choroby onkologicznej jaką jest wczesny rak piersi, w którym oczekiwany czas przeżycia pacjentów jest stosunkowo długi – w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla stopnia III [Krzakowski 2020].

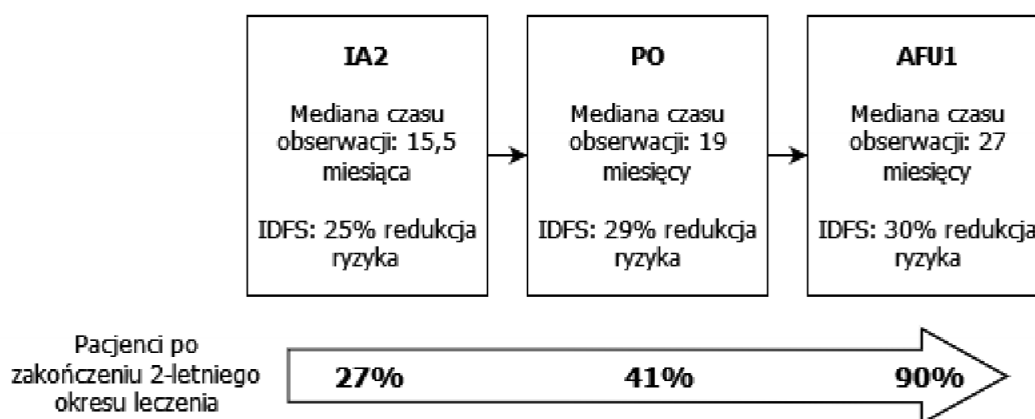
W publikacji Johnston 2020a zaprezentowano wstępne wyniki analizy okresowej skuteczności (IA2) z medianą czasu obserwacji równą 15,5 miesiąca (data odcięcia 16. marca 2020 r.). Z kolei w publikacji Harbeck 2021a zaprezentowano najbardziej aktualne wyniki z analiz z badania monarchE PO oraz AFU-1, z medianami czasu obserwacji równymi odpowiednio 19,1 i 27,1 miesiąca (daty odcięcia, odpowiednio: 8 czerwca 2020 r. i 1 kwietnia 2021 r.). W niniejszej analizie zaprezentowano wyniki dla tego badania pochodzące z analizy dodatkowej AFU1.

Dodatkowo na podstawie danych udostępnionych w ChPL Verzenios oraz dostarczonych przez Wnioskodawcę możliwe było zaprezentowanie wyników właściwych dla Kohorty 1, której kryteria włączenia odzwierciedlały wymagania programu lekowego właściwego dla analizowanego w niniejszym raporcie wskazania. Wyniki w kohorcie 1 były dostępne wyłącznie w horyzoncie 27 miesięcy (z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r.).

W populacji ITT przewaga terapii ABE + HT nad terapią HT w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego IDFS była widoczna już na etapie publikacji wyników IA2 (z datą odcięcia

16 marca 2020 r.) przy medianie okresu obserwacji równej 15,5 miesiąca ($HR=0,75$, 25% redukcja ryzyka, $p=0,0096$). W kolejnej analizie PO, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 19,1 miesiąca w obu ramionach leczenia, zaobserwowano jeszcze większą korzyść z leczenia zarówno w przypadku IDFS i DRFS. Terapia ABE + HT skutkowała 29% redukcją ryzyka wystąpienia zdarzenia IDFS [$HR=0,71$, 95% CI=(0,58; 0,87), $p=0,0009$] w porównaniu z terapią HT. Analiza AFU-1 wykazała również, że leczenie adjuwantowe z zastosowaniem ABE + HT przyniosło klinicznie istotną poprawę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – IDFS w porównaniu z HT. Mediana czasu obserwacji wynosiła 27 miesięcy, a leczenie zostało zakończone w przypadku 90% pacjentów (por. Rys. 6) [Johnston 2020a, Harbeck 2021a].

Rys. 6. Zmiana ryzyka nawrotu wraz ze wzrostem mediany czasu obserwacji w populacji ITT.



W populacji ITT:

- Wykazano 30% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej – wyniki AFU-1 wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie IDFS w porównaniu z HT [$HR=0,70$, 95%CI=(0,59; 0,82)].
- Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 2 lat (ABE + HT vs. HT: 92,7% vs. 90%), a także 3 lat (ABE + HT vs. HT: 88,8% vs. 83,4%) przy większej liczbie pacjentów zagrożonych nawrotem.
- Wykazano 31% redukcję ryzyka przerzutów odległych – wyniki AFU-1 wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie DRFS w porównaniu z HT [$HR=0,69$, 95%CI=(0,57; 0,83)].
- Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 2 lat (ABE + HT vs. HT: 94,1% vs. 91,6%) oraz 3 lat, przy większej liczbie pacjentów zagrożonych nawrotem (ABE + HT vs. HT: 90,3% vs. 86,1%).

W Kohorcie I:

- Wykazano 32% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej – wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie IDFS w porównaniu z HT [HR=0,68, 95%CI=(0,57 0,81)].
- Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 2 lat (ABE + HT vs. HT: 92,6% vs. 89,6%), a także 3 lat (ABE + HT vs. HT: 88,6% vs. 82,9%) przy większej liczbie pacjentów zagrożonych nawrotem.
- Wykazano 33% redukcję ryzyka przerzutów odległych – wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie DRFS w porównaniu z HT [HR=0,669, 95%CI=(0,554; 0,809)].
- Większy odsetek pacjentów doświadczał przeżycia wolnego od przerzutów odległych wśród stosujących ABE+HT w porównaniu do stosujących HT w ciągu 2 lat (ABE + HT vs. HT: 94,1% vs. 91,2%) oraz 3 lat, przy większej liczbie pacjentów zagrożonych nawrotem (ABE + HT vs. HT: 90,2% vs. 85,7%). Wyniki w zakresie IDFS oraz DRFS dla kolejno przeprowadzanych analiz przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 33. Wyniki badania monarchE w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego.

Analiza	Data odcięcia	Mediana czasu obserwacji, miesiące	IDFS, HR (95% CI), p
Populacja ITT			
IA2	16 marca 2020 r.	15,5	HR=0,75, 95% CI=(0,60; 0,93), p=0,0096
PO	8 czerwca 2020 r.	19,1	HR=0,71, 95% CI=(0,58; 0,87), p=0,0009
AFU1	1 kwietnia 2021 r.	27,1	HR=0,70, 95%CI=(0,59; 0,82), p<0,0001
Kohorta 1			
-	1 kwietnia 2021 r.	27,1	HR=0,68, 95%CI=(0,57 0,81)

AFU1 – analiza dodatkowa; HR – iloraz ryzyka; IA2 – druga analiza okresowa skuteczności; IDFS – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; p – wartość p; PO – analiza pierwotna;

Tab. 34. Wyniki badania monarchE w zakresie DRFS.

Ana- liza	Mediana czasu obserwacji, miesiące	wskaźnik DRFS, % ABE + HT vs. HT		DRFS, HR (95% CI), p
		2-letni	3-letni	
Populacja ITT				
IA2	15,5	93,6 vs. 90,3	b.d.	HR=0,75, 95% CI=(0,60; 0,93), p=0,0096
PO	19,1	93,8 vs. 90,8	b.d.	HR=0,71, 95% CI=(0,58; 0,87), p=0,0009
AFU1	27,1	94,1 vs. 91,6	90,3 vs. 86,1	HR=0,70, 95%CI=(0,59; 0,82), p<0,0001
Kohorta 1				
-	27,1	94,1 vs. 91,2	90,2 vs. 85,7	HR=0,669, 95%CI=(0,554; 0,809)

ABE – abemacyklib; AFU1 – analiza dodatkowa; DRFS – przeżycie wolne od nawrotu odległego; IA2 – druga analiza okresowa skuteczności; HR – iloraz ryzyka; HT – standardowa terapia hormonalna; PO – analiza pierwotna;

Wyniki badania wskazywały na akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii ABE + HT. Odpowiadał on wynikom w zakresie tolerancji i bezpieczeństwa opisywanym we wcześniejszych badaniach dotyczących zaawansowanego raka piersi z udziałem ABE. Pacjenci stosujący ABE + HT częściej doświadczali zdarzeń niepożądanych niż przyjmujący HT. Wyniki analizy AFU1 wykazały, iż najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów przyjmujących ABE + HT były biegunka (83,5%), neutropenia (45,8%) i zmęczenie (40,6%). Leczenie było jednak dobrze tolerowane, zaś zdarzenia charakteryzowały się umiarkowanym nasileniem – częstotliwość zdarzeń o nasileniu ≥ 3 dotyczy przeważnie mniej niż 10% badanych, i były łatwe do opanowania – poprzez stosowanie właściwych leków doraźnych i modyfikację dawkowania ABE [Johnston 2020a, Harbeck 2021a].

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

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

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

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

W zakresie PRO średnie sumaryczne wyniki dla HRQoL oraz dla objawów ze strony HT i zmęczenia były liczbowo podobne pomiędzy ramionami leczenia. Zaobserwowano różnice między ramionami w analizie kwestionariusza FACT-ES C5 dla pozycji "Mam biegunkę". Od ≥ 3 miesięcy od rozpoczęcia badania większość pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu ABE, zgłaszała odpowiedzi: "trochę" lub "nieco". Średnie wyniki dla pozycji FACT-B GP5 "Dokuczają mi działania niepożądane leczenia" były jednak liczbowo podobne. Większość pacjentów w obu ramionach zgłosiła, że efekty uboczne leczenia przeszkadzają im "trochę" lub

"wcale". Wyniki badań PRO przeprowadzonych w badaniu monarchE potwierdzają tolerancję ABE+HT we wczesnym raku piersi.

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

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

14 Wnioski

Istotność stanu klinicznego

- Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (23% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2019 r.), jednocześnie stanowiąc drugą najczęściej występującą przyczynę zgonów na nowotwory złośliwe w populacji kobiet (15,1%), zaraz po nowotworze płuc [KRN ONLINE].
- Do najpoważniejszej konsekwencji zachorowania na raka piersi należy przedwczesny zgon, natomiast wśród pozostałych ciężkich następstw raka piersi eksperci wskazują:
 - niezdolność do samodzielnej egzystencji,
 - niezdolność do pracy,
 - przewlekłe cierpienie,
 - obniżenie jakości życia [Nerlynx 2020].
- Aktualnie, powszechnie stosowanym standardem praktyki klinicznej w przypadku wczesnego raka piersi HR+, HER2- jest adjuwantowe stosowanie hormonoterapii [Wi-ner 2021, NCCN 2021].
- U niektórych pacjentów, pomimo zastosowanego adjuwantowego leczenia, **już w ciągu pierwszych 2 lat rozwija się pierwotna oporność na hormonoterapię** skutkując nawrotem choroby lokalnej, regionalnej lub w postaci przerzutów odległych- aż u 20-30% pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2- dochodzi do nawrotu choroby, często z przerzutami odległymi, czyniąc chorobę nieuleczalną i nieuchronnie prowadząc do ich zgonu – 12-14% kobiet z HR+ wczesnym rakiem piersi umiera w ciągu pierwszych 10 lat [Johnston 2020a, Richman 2019, Cardoso 2020].
- Wskazuje to na istnienie **niezaspokojonej potrzeby medycznej w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby**, dlatego też kluczowa jest optymalizacja strategii adjuwantowego leczenia w tej szczególnie narażonej grupie pacjentów, aby zapobiec wczesnemu nawrotowi choroby i rozwojowi przerzutów.

ABE w leczeniu raka piersi HR+, HER2-

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

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

- Nowo dostępne dane dla dłuższego okresu obserwacji (42 miesiące) **potwierdzają wysoką skuteczność abemacyklibu w redukcji ryzyka nawrotu choroby zaobserwowaną już podczas poprzedniej analizy dla 27 miesięcy obserwacji**.

Dla 42 miesięcy obserwacji wykazano:

- 34% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej (HR=0.664 [95% CI: 0.578, 0.762])

- 34% redukcję ryzyka przerzutów odległych (HR=0.659 [95% CI: 0.567, 0.767])
- Istotna klinicznie korzyść w wydłużeniu przeżycia bez nawrotu choroby (IDFS²⁵, DRFS²⁶) **utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym analizy (4 lata), a różnica w porównaniu do stosowania hormonoterapii w monoterapii pogłębia się**
- **Co szczególnie istotne, 4-letni okres obserwacji dostarcza także informacji o tym, że zaobserwowana pomiędzy ramionami różnica na korzyść abemacyklibu w redukcji ryzyka nawrotu choroby utrzymuje się także po zakończeniu okresu aktywnej terapii abemacyklibem.**
- Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS²⁷) pozostają niedojrzałe, natomiast zaobserwowano mniejszą liczbę zgonów w ramieniu abemacyklibu stosowanego w skojarzeniu z HT²⁸ w porównaniu do monoterapii HT, tym samym **pojawia się sygnał mogący sugerować potencjalną korzyść z terapii skojarzonej z abemacyklibem w odniesieniu do przeżycia całkowitego**
- Tym samym, terapia skojarzona z wykorzystaniem abemacyklibu **realizuje jeden z głównych celów terapeutycznych, jakim w przypadku adjuwantowego leczenia wczesnego stadium raka piersi jest redukcja ryzyka nawrotu choroby.**
- W opinii klinicystów, głównym celem terapeutycznym adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi jest **zapobieganie nawrotowi choroby i przerzutom odległym**, dlatego uzyskanie w badaniu monarchE poprawy w punktach końcowych odnoszących się do redukcji ich ryzyka jest **istotne klinicznie w kontekście tego problemu zdrowotnego.**
- Jak wskazuje konsensus ekspertów w sprawie punktów końcowych stosowanych w adjuwantowym leczeniu raka piersi, jeśli nawrót choroby przewiduje w dłuższym okresie zgon, DFS może służyć jako **wczesny predyktor poprawy przeżycia całkowitego.**[Hudis 2007]
- ABE jest pierwszym i jedynym inhibitorem CDK 4 i 6 o wykazanym działaniu we wczesnym raku piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu, ustanawiając tym samym **nowy standard adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi HR+, HER2-.**

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

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

²⁵ IDFS – ang. *Invasive Disease Free Survival* – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej

²⁶ DRFS – ang. *Distant Relapse Free Survival* – przeżycie wolne od przerzutów odległych

²⁷ OS – ang. *Overall Survival* – przeżycie całkowite

²⁸ HT - hormonoterapia

15 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

15.1 Przegląd systematyczny dla interwencji

Tab. 35. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 01.04.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	abemaciclib	517
#2	"abemaciclib" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	227
#3	LY2835219	528
#4	LY-2835219	517
#5	LY2385219	518
#6	abemaciclib mesylate	517
#7	LY2835210	517
#8	Verzenio	517
#9	Verzenios	0
#10	(((((abemaciclib) OR ("abemaciclib" [Supplementary Concept])) OR (LY2835219)) OR (LY-2835219)) OR (LY2385219)) OR (abemaciclib mesylate)) OR (LY2835210)) OR (Verzenio)	529
#11	"Breast Neoplasms"[Mesh] Sort by: Most Recent	323408
#12	Breast Cancer	460874
#13	Breast Tumor	411351
#14	Breast Carcinoma	389070
#15	((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma)	467442
#16	early	1770049
#17	adjuvant	380701
#18	((adjuvant) OR (early))	2116082
#19	((((((((((abemaciclib) OR ("abemaciclib" [Supplementary Concept])) OR (LY2835219)) OR (LY-2835219)) OR (LY2385219)) OR (abemaciclib mesylate)) OR (LY2835210)) OR (Verzenio)) OR (Verzenios)) OR (Verzenios)) AND (((Breast Carcinoma) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Cancer)) OR ("Breast Neoplasms"[Mesh])) AND ((adjuvant) OR (early))	100

Tab. 36. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 01.04.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	abemaciclib	1873
#2	'abemaciclib'/exp	1802
#3	ly2835219	92
#4	'ly 2835219'	152
#5	ly2385219	2
#6	abemaciclib AND mesylate	3
#7	ly2835210	0
#8	verzenio	47
#9	verzenios	7
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	1887
#11	'breast cancer'/exp	527857
#12	'breast cancer'	584465
#13	'breast tumor'	118050
#14	'breast carcinoma'	101324
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	681417
#16	early	2431600
#17	adjuvant	334727
#18	#16 OR #17	2719870
#19	#10 AND #15 AND #18	371

Tab. 37. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 01.04.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	abemaciclib	219
#2	LY2835219	36
#3	LY-2835219	0
#4	LY2385219	0
#5	abemaciclib mesylate	0
#6	LY2835210	0
#7	Verzenio	3
#8	Verzenios	6
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	221
#10	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms]	14397

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#11	Breast Cancer	41078
#12	Breast Tumor	10496
#13	Breast Carcinoma	4431
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	42164
#15	early	136313
#16	adjuvant	35678
#17	#15 OR #16	165813
#18	#9 AND #14 AND #17	80

16 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

16.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (patrz Tab. 38).

Tab. 38. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	Agostinetti 2021	Agostinetti E., Vian L., Caparica R., Bruzzone M. i in., CDK 4 i 6 inhibitors as adjuvant treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer: a systematic review and meta-analysis, ESMO Open, 6 (2): 2021.
2.	Andrahennadi 2021	Andrahennadi S., Sami A., Manna M., Pauls M. i in., Current Landscape of Targeted Therapy in Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer, Curr Oncol, 28 (3): 1803-1822, 2021.
3.	Loibl 2021a	Loibl S., Poortmans P., Morrow M., Denkert C. i in., Breast cancer, The Lancet, 397 (10286): 1750-1769, 2021.

16.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 39).

Tab. 39. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1.	Brak autora 2020	monarch E	Abemaciclib Reigns Over Breast Cancer in MonarchE, Cancer Discov, 10 (12): Of3, 2020.
2.	Brak autora 2021		Abemaciclib Improves Disease-Free Survival in High-Risk HR+/HER2- Early Breast Cancer, Oncologist, 26 Suppl 2 (Suppl 2): S5-S6, 2021.
3.	CTRI/2017/10/01001		Ctri, Study of Abemaciclib in patients with Breast Cancer, https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/01001 , 2017.
4.	EUCTR-2016-004362-26-NL		Euctr N. L., A study to compare treatment after surgery of abemaciclib combined with standard endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with early stage breast cancer,

N r	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004362-26-NL , 2017.
5.	Fasching 2021		Fasching P., Harbeck N., Johnston S., Martin M. i in., High Ki-67 as a biomarker for identifying patients with high-risk early breast cancer treated in monarchE, <i>Oncology Research and Treatment</i> , 44 (SUPPL 2): 244, 2021.
6.	Harbeck 2020		Harbeck N., Johnston S., Fasching P., Martin M. i in., High Ki-67 as a biomarker for identifying patients with high risk early breast cancer treated in monarchE, <i>Cancer research</i> , 81 (4 SUPPL): 2021.
7.	Harbeck 2021a		Harbeck N., Rastogi P., Martin M., Tolaney S. M. i in., Adjuvant Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer: Updated Efficacy and Ki-67 Analysis From the monarchE Study, <i>Ann Oncol</i> , 2021.
8.	Harbeck 2021b		Harbeck N., Rastogi P., Shahir A., Johnston S. i in., Letter to the Editor for 'Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study', <i>Ann Oncol</i> , 2021.
9.	Jiang 2020		Jiang Z., Nakayama T., Nakamura S., Lee S. C. i in., LBA 1 Baseline characteristics of patients from Asia enrolled in monarchE, evaluating abemaciclib in high risk early breast cancer, <i>Annals of oncology</i> , 31 S1241-, 2020.
10.	Johnston 2020a		Johnston S. R. D., Harbeck N., Hegg R., Toi M. i in., Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE), <i>J Clin Oncol</i> , 38 (34): 3987-3998, 2020.
11.	Johnston 2020b		Johnston S. R. D., Harbeck N., Hegg R., Toi M. i in., Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of high-risk early breast cancer, <i>Asia-Pacific journal of clinical oncology</i> , 16 (SUPPL 8): 112-113, 2020.
12.	Johnston 2020c		Johnston S., Harbeck N., Hegg R., Toi M. i in., 2MO Abemaciclib in high risk early breast cancer, <i>Annals of oncology</i> , 31 S1242-S1243, 2020.
13.	Johnston 2020d		Johnston S. R. D., Harbeck N., Hegg R., Toi M. i in., Abemaciclib in high risk early breast cancer, <i>Annals of oncology</i> , 31 S1143-S1144, 2020.
14.	Killock 2022		Killock D., Abemaciclib crowned in monarchE, <i>Nature Reviews Clinical Oncology</i> , 19 (1): 5, 2022.
15.	Martin 2021		Martin M., Hegg R., Kim S. B., Schenker M. i in., Abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy in patients with high risk early breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy (NAC), <i>Journal of clinical oncology</i> , 39 (15 SUPPL): 2021.

N r	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
16.	NCT03155997		Nct, Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer, https://clinicaltrials.gov/show/NCT03155997 , 2017.
17.	O'Shaughnessy 2021		O'Shaughnessy J. A., Johnston S., Harbeck N., Toi M. i in., Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk early breast cancer, Cancer research, 81 (4 SUPPL): 2021.
18.	O'Shaughnessy 2021		O'Shaughnessy J., Johnston S., Harbeck N., Toi M. i in., Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: Abemaciclib plus adjuvant endocrine therapy for high-risk early breast cancer, Tumori, 107 (2 SUPPL): 11-12, 2021.
19.	Paluch-Shimon 2021		Paluch-Shimon S., Lueck H., Beith J., Tokunaga E. i in., Adjuvant endocrine therapy combined with abemaciclib in monarchE patients with high-risk early breast cancer: disease characteristics and endocrine therapy choice by menopausal status, Annals of oncology, 32 S427-S428, 2021.
20.	Paluch-Shimon 2021		Paluch-Shimon S., Lueck H., Beith J., Tokunaga E. i in., Adjuvant endocrine therapy combined with abemaciclib in monarchE patients with high-risk early breast cancer: Disease characteristics and endocrine therapy choice by menopausal status, Annals of Oncology, 32 S427-S428, 2021.
21.	Rastogi 2018		Rastogi P., Toi M., Harbeck N., Bourayou N. i in., MonarchE: a randomized, open-label, phase 3 study of abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy alone in patients with high risk, node positive, early stage, HR+, HER2-breast cancer, Cancer research, 78 (4): 2018.
22.	Rastogi 2020		Rastogi P., Toi M., Martin M., O'Shaughnessy J. i in., Monarche: a phase 3 study of standard adjuvant endocrine therapy with or without abemaciclib in patients with high risk, node positive, hormonereceptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) earlystage breast cancer, Tumori, 106 (2 SUPPL): 109-, 2020.
23.	Royce 2022		Royce M., Osgood C., Mulkey F., Bloomquist E. i in., FDA Approval Summary: Abemaciclib With Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer, J Clin Oncol, Jco2102742, 2022.
24.	Rugo 2022		Rugo H. S., O'Shaughnessy J., Boyle F., Toi M. i in., Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for High Risk Early Breast Cancer: Safety and Patient-Reported Outcomes From the monarchE Study, Ann Oncol, 2022.

N r	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
25.	Toi 2021		Toi M., Harbeck N., Puig J. M., Cruz J. i in., 440 Characterization of venous thromboembolic events (VTE), elevated aminotransferases (EAT) and interstitial lung disease (ILD) in monarchE, Annals of oncology, 32 S39-S40, 2021.
26.	Toi 2021		Toi M., Harbeck N., Puig J. M., Cruz J. i in., Characterization of venous thromboembolic events (VTE), elevated aminotransferases (EAT) and interstitial lung disease (ILD) in monarchE, Tumori, 107 (2 SUPPL): 7-8, 2021.
27.	Tolaney 2021		Tolaney S., Blancas I., Im Y., Rastogi P. i in., Patients' quality of life and side effect perceptions in monarchE, a study of abemaciclib plus endocrine therapy in adjuvant treatment of HR+, HER2-, nodepositive, high-risk, early breast cancer, Tumori, 107 (2 SUPPL): 6-7, 2021.
28.	Yap 2021		Yap Y. S., Kim S. B., Chiu J. W. Y., Lim E. i in., 48P Abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy in patients from Asia with high risk early breast cancer: monarchE, Annals of oncology, 32 S41-S42, 2021.
29.	Zhimin 2021		Zhimin S., Zhang Q., Song C. G., Ouyang Q. i in., Efficacy and safety analysis of Chinese patients in monarchE: abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk HR+, HER2-early breast cancer, Journal of clinical oncology, 39 (15 SUPPL): 2021.
Dodatkowe publikacje włączone do analizy			
30.	Martin 2022	monarch E	Martin M., Hegg R., Kim SB., et al.: Treatment With Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy in Patients With High-risk Early Breast Cancer Who Received Neo-adjuvant Chemotherapy: a Prespecified Analysis of the monarchE Randomized Clinical Trial. JAMA oncology; 2022; Volume 0, Issue 0, pp. 1190-1194
31.	Paluch-Shimon 2022		Paluch-Shimon S., Neven P., Huober J., et al.: 63P Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2- high-risk early breast cancer. Annals of oncology; 2022, Volume 33, Issue 0, pp. S151
32.	Rugo 2021		Rugo H., O'Shaughnessy J., Song C., et al.: Safety outcomes from monarchE: Phase 3 study of abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high risk, early breast cancer. Breast; 2021, Volume 56, Issue 0, pp. S23-S24
33.	Toi 2022		Toi M., Boyle F., Im Y., et al.: H59MO Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET): efficacy results in monarchE cohort 1. Annals of oncology; 2022, Volume 33, Issue 0, pp. S149

17 Aneks 3. Prace wykluczone

17.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 40).

Tab. 40. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Adams S., Gatti-Mays M. E., Kalinsky K., Korde L. A. i in., Current Landscape of Immunotherapy in Breast Cancer: A Review, JAMA Oncology, 5 (8): 1205-1214, 2019.	niewłaściwa interwencja
2.	Agostinnetto E., Caparica R., De Azambuja E., CDK 4 i 6 inhibition in HR-positive early breast cancer: Are we putting all eggs in one basket?, ESMO Open, 5 (6): 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
3.	Andrikopoulou A., Fiste O., Lontos M., Dimopoulos M. A. i in., Aromatase and CDK 4 i 6 inhibitor-induced musculo-skeletal symptoms: A systematic review, Cancers, 13 (3): 1-16, 2021.	brak wyników dla analizowanej populacji
4.	Battisti N. M. L., Biganzoli L., Systemic therapy for early breast cancer in older adults: current status and prospects, Curr Opin Oncol, 33 (6): 574-583, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
5.	Cunningham N. C., Turner N. C., Understanding divergent trial results of adjuvant CDK 4 i 6 inhibitors for early stage breast cancer, Cancer Cell, 39 (3): 307-309, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
6.	de Groot A. F., Kuijpers C. J., Kroep J. R., CDK 4 i 6 inhibition in early and metastatic breast cancer: A review, Cancer Treat Rev, 60 130-138, 2017.	brak wyników dla analizowanej populacji
7.	Dhakal A., Falkson C., O'Regan R. M., Adjuvant cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in hormone receptor-positive breast cancer: One Monarch to rule them all?, Cancer, 127 (18): 3302-3309, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
8.	Dukelow T., Kishan D., Khasraw M., Murphy C. G., CDK 4 i 6 inhibitors in breast cancer, Anticancer Drugs, 26 (8): 797-806, 2015.	brak wyników dla analizowanej populacji
9.	Franzoi M. A., Romano E., Piccart M., Immunotherapy for early breast cancer: too soon, too superficial, or just right?, Annals of oncology, 32 (3): 323-336, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
10.	Gil-Gil M., Alba E., Gavilá J., de la Haba-Rodríguez J. i in., The role of CDK 4 i 6 inhibitors in early breast cancer, Breast, 58 160-169, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
11.	Harbeck N., Risk-adapted adjuvant therapy of luminal early breast cancer in 2020, <i>Curr Opin Obstet Gynecol</i> , 33 (1): 53-58, 2021.	jeden autor
12.	Jahan N., Wongsasengsak S., Rehman S., Adhikari N. i in., Relative risk of hepatotoxicity associated with cyclin-dependent kinase inhibitors (CDK 4 i 6i): A systematic review and metaanalysis of phase 3 randomized controlled trials, <i>Journal of clinical oncology</i> , 39 (15 SUPPL): 2021.	abstrakt konferencyjny
13.	Jahan N., Wongsasengsak S., Rehman S., Vinan-Vega M. i in., Relative risk of pneumonitis or interstitial lung disease (ILD) associated with the use of cyclindependent kinase inhibitors (CDK 4 i 6i): A systematic review and meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials, <i>Journal of clinical oncology</i> , 39 (15 SUPPL): 2021.	abstrakt konferencyjny
14.	Kwapisz D., Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib, <i>Breast Cancer Res Treat</i> , 166 (1): 41-54, 2017.	brak wyników dla analizowanej populacji
15.	Kwapisz D., Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in hormone receptor-positive early breast cancer: preliminary results and ongoing studies, <i>Breast Cancer</i> , 25 (5): 506-516, 2018.	brak wyników dla analizowanej populacji
16.	Loibl S., Furlanetto J., Integrating CDK 4 i 6 inhibitors in the treatment of patients with early breast cancer, <i>Breast</i> , 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
17.	Loibl S., Seiler S., Integrating CDK 4-6 in the treatment of patients with early breast cancer, <i>Breast</i> , 56 S6-S7, 2021.	abstrakt konferencyjny
18.	Lüftner D., Hegewisch-Becker S., News on systemic therapy of primary breast cancer: ESMO 2020—SABCS 2020—St. Gallen 2021—ASCO 2021, <i>Onkologie</i> , 2021.	abstrakt konferencyjny
19.	Moscetti L., Omarini C., Sperduti I., Canino F. i in., Thromboembolism (TE) and adjuvant endocrine therapy (AET) in hormone receptor positive (HR+) early breast cancer (EBC): Did the evolution of treatment change the incidence of the adverse event? A metanalysis, <i>Journal of clinical oncology</i> , 39 (15 SUPPL): 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
20.	Murphy C. G., Dickler M. N., The Role of CDK 4 i 6 Inhibition in Breast Cancer, <i>Oncologist</i> , 20 (5): 483-490, 2015.	brak wyników dla analizowanej populacji
21.	Najjar S., Allison K. H., Updates on breast biomarkers, <i>Virchows Arch</i> , 2022.	brak dostępu do pełnego tekstu
22.	Nigdelis M. P., Karamouzis M. V., Kontos M., Alexandrou A. i in., Updates on the treatment of invasive breast cancer: Quo Vadimus?, <i>Maturitas</i> , 145 64-72, 2021.	brak wyników dla analizowanej populacji
23.	Panagiotou E., Gomatou G., Trontzas I. P., Syrigos N. i in., Cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors in solid tumors: a review of clinical trials, <i>Clinical and Translational Oncology</i> , 24 (2): 161-192, 2022.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
24.	Plavetic N. D., Novel treatment strategies in breast cancer, Libri oncologici, 45 13, 2018.	abstrakt konferencyjny/niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
25.	Preusser M., De Mattos-Arruda L., Thill M., Criscitiello C. i in., CDK 4 i 6 inhibitors in the treatment of patients with breast cancer: summary of a multidisciplinary round-table discussion, ESMO Open, 3 (5): e000368, 2018.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
26.	Preusser M., De Mattos-Arruda L., Thill M., Correction: CDK 4 i 6 inhibitors in the treatment of patients with breast cancer: summary of a multidisciplinary roundtable discussion (ESMO Open (2018) 3 (e000368) DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000368), ESMO Open, 4 (2): 2019.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
27.	Raheem F., Ofori H., Simpson L., Shah V., Abemaciclib: The First FDA-Approved CDK 4 i 6 Inhibitor for the Adjuvant Treatment of HR+ HER2- Early Breast Cancer, Ann Pharmacother, 10600280211073322, 2022.	brak dostępu do pełnego tekstu
28.	Saleh L., Wilson C., Holen I., CDK 4 i 6 inhibitors in breast cancer-from in vitro models to clinical trials, Acta Oncologica, 59 (2): 219-232, 2020.	brak wyników dla analizowanej populacji
29.	Spring L. M., Wander S. A., Andre F., Moy B. i in., Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future, Lancet, 395 (10226): 817-827, 2020.	brak wyników dla analizowanej populacji
30.	Spring L., Matikas A., Bardia A., Foukakis T., Adjuvant abemaciclib for high-risk breast cancer: the story continues, Ann Oncol, 32 (12): 1457-1459, 2021.	brak dostępu do publikacji
31.	Thomssen C., Fehm T. N., Stickeler E., Fasching P. A. i in., Update Breast Cancer 2021 Part 4 - Prevention and Early Stages, Geburtshilfe Frauenheilkd, 82 (2): 206-214, 2022.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
32.	van Hellemond I. E. G., Geurts S. M. E., Tjan-Heijnen V. C. G., Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer, Current Treatment Options in Oncology, 19 (5): 2018.	brak wyników dla analizowanej populacji
33.	Wolff A. C., CDK 4 i 6 Inhibition in Early-Stage Breast Cancer: The New Standard?, J Clin Oncol, 38 (34): 3977-3979, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego

17.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji (por. Tab. 41).

Tab. 41. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Curigliano G., CDK 4 i 6 inhibitors for HR+HER2- early stage breast cancer – when to escalate treatment?, Nature Reviews Clinical Oncology, 18 (2): 67-68, 2021.	niewłaściwy typ publikacji
2.	Dannehl D., Volmer L. L., Weiss M., Matovina S. i in., Feasibility of Adjuvant Treatment with Abemaciclib-Real-World Data from a Large German Breast Center, J Pers Med, 12 (3): 2022.	brak wyników badania
3.	Euctr D. E., Adjuvant Therapy comparing standard endocrine therapy combined with abemaciclib versus standard adjuvant therapy in (clinical or genomic) high risk, hormone receptor positive and HER2 receptor negative, early breast cancer, https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001488-60-DE , 2020.	brak wyników badania
4.	Euctr G. B., POETIC-A: preOperative Endocrine Therapy for Individualised Care with Abemaciclib, https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003897-24-GB , 2020.	brak wyników badania
5.	Gluz O., Degenhardt T., Marschner N., Christgen M. i in., ADAPTlate -a randomized, controlled, open-label, phase-iii trial on adjuvant dynamic marker -adjusted personalized therapy comparing abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy in (clinical or genomic) high risk, hr+/her2-early breast cancer, Cancer research, 81 (4 SUPPL): 2021.	brak wyników badania
6.	Gluz O., Scheffen I., Degenhardt T., Marschner N. W. i in., ADAPTlate: a randomized, controlled, open-label, phase III trial on adjuvant dynamic marker -Adjusted personalized therapy comparing abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy in (clinical or genomic) high-risk, HR+/HER2- early breast cancer, Journal of clinical oncology, 39 (15 SUPPL): 2021.	brak wyników badania
7.	JRCT Jprn, A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer, https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JRCT2041210026 , 2021.	niewłaściwa populacja
8.	Matikas A., Lambertini M., ESMO20 YO for YO: highlights on adjuvant CDK 4 i 6 inhibitors in early hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer, ESMO Open, 6 (1): 2021.	niewłaściwy typ publikacji
9.	Nct, Adj. Dyn. Marker-adjusted Personalized Therapy Comparing Abemaciclib + SOC ET vs. SOC ET in Clinical or Genomic High Risk, HR+/HER2- EBC, https://clinicaltrials.gov/show/NCT04565054 , 2020.	brak wyników badania

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
10.	Nct, PreOperative Endocrine Therapy for Individualised Care With Abemaciclib, https://clinicaltrials.gov/show/NCT04584853 , 2020.	brak wyników badania
11.	Nct, A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Hormone Therapy in Participants With Early Breast Cancer, https://clinicaltrials.gov/show/NCT04752332 , 2021.	niewłaściwa populacja
12.	Printz C., Drug shows significant early promise in early, high-risk, HR-positive, HER2-negative breast cancer: Interim data indicate that adding abemaciclib to hormonal therapy reduces recurrence risk, Cancer, 127 (2): 169-170, 2021.	niewłaściwy typ publikacji
13.	Fleming G. F., Pagani O., Regan M. M., Walley B. A. i in., Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study, Ann Oncol, 2022.	niewłaściwy typ publikacji
14.	Yan M. M., Wu S. S., Qi Y. P., Li Z. R. i in., Association between cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and venous thromboembolism: analysis of F.A.E.R.S. data, Expert Opin Drug Saf, 21 (2): 277-283, 2022.	brak dostępu do pełnego tekstu
15.	Sanli A. N., Altundag K., Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: Is it too early to reach conclusion?, Journal of B.U.ON., 26 (6): 2694, 2021.	brak dostępu do publikacji

18 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 42 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 42. 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 randomized 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.

19 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

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

EMA / EudraVigilance

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

Zgodnie z danymi do 26 lutego 2022 roku odnotowano ogółem 1 384 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Verzenios. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 18 do 64 lat. Najczęściej występującymi zdarzeniami były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego oraz zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania.

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano jedno doniesienie dotyczące bezpieczeństwa zastosowania produktu Verzenios [MedWatch]. FDA ostrzega, że Ibrance (palbocyklib), Kisqali (ribocyklib) i Verzenio (abemacyklib) stosowane w leczeniu niektórych pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi mogą powodować rzadkie, ale ciężkie zapalenie płuc. FDA zatwierdziła nowe ostrzeżenia o tym ryzyku w informacjach na temat przepisywania leków i ulotce dla pacjenta dla całej klasy tych leków z inhibitorami kinazy zależnej od cyklin 4/6 (CDK 4 i 6). Ogólna korzyść ze stosowania inhibitorów CDK 4 i 6 jest wciąż większa niż ryzyko przy stosowaniu zgodnie z zaleceniami.

ZALECENIE: Pacjenci powinni natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpią nowe lub nasilające się objawy dotyczące płuc, ponieważ mogą one wskazywać na rzadki, ale zagrażający życiu stan, który może prowadzić do śmierci. Objawy, na które należy zwrócić uwagę, obejmują:

- Trudności lub dyskomfort przy oddychaniu
- Dusznność w spoczynku lub przy małej aktywności

Nie należy przerywać przyjmowania leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Wszystkie leki wywołują skutki uboczne, nawet jeśli są stosowane prawidłowo, zgodnie z zaleceniami, ale generalnie korzyści z ich przyjmowania przewyższają ryzyko. Ważne jest, aby wiedzieć, że ludzie reagują w różny sposób na wszystkie leki w zależności od ich stanu zdrowia, chorób, które mają, czynników genetycznych, innych przyjmowanych leków i wielu

innych czynników. Nie zidentyfikowano konkretnych czynników ryzyka pozwalających określić prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego zapalenia płuc u konkretnej osoby podczas przyjmowania leków Ibrance, Kisqali lub Verzenio.

Pracownicy służby zdrowia powinni regularnie monitorować pacjentów pod kątem objawów płucnych wskazujących na śródmiąższową chorobę płuc (ILD) i/lub zapalenie płuc. Oznaki i objawy mogą obejmować:

- niedotlenienie
- kaszel
- duszność
- nacieki śródmiąższowe w badaniach radiologicznych u pacjentów, u których wykluczono przyczyny zakaźne, nowotworowe i inne.

Należy przerwać leczenie inhibitorem CDK 4 i 6 u pacjentów, u których pojawiły się nowe lub nasilające się objawy ze strony układu oddechowego, oraz na stałe przerwać leczenie u pacjentów z ciężką ILD i/lub zapaleniem płuc. Zachęca się pracowników służby zdrowia i pacjentów do zgłaszania zdarzeń niepożądanych lub skutków ubocznych związanych ze stosowaniem tych produktów do FDA w ramach programu MedWatch.

DrugLib

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

WHO / Uppsala Monitoring Centre

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

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

Randomizacja

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

Ukrycie kodu randomizacji

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

Zaślepienie badaczy i pacjentów

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

Zaślepienie oceny efektów

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

Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, 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 – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Selektywne raportowanie

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

Ogólna jakość

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

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

21 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 domenie²⁹; 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.
- Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż

²⁹ Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

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 strategię 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 błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

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

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

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

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

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat 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.

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

Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania (por. Tab. 43) ocenionych w skali AMSTAR 2. Kolorem zaznaczono domeny krytyczne opisane przez autorów skali (por. rozdział 16).

Tab. 43. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.

Pytanie	Odpowiedź		
	Andrahennadi 2021	Loibl 2021a	Agostinetti 2021
Pytanie 1	nie	nie	tak
Pytanie 2	nie	nie	częściowo tak
Pytanie 3	nie	tak	nie
Pytanie 4	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
Pytanie 5	nie	nie	tak
Pytanie 6	nie	nie	tak
Pytanie 7	nie	nie	nie
Pytanie 8	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
Pytanie 9a	nie	nie	tak
Pytanie 9b	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 10	nie	nie	tak
Pytanie 11a	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	tak
Pytanie 11b	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 12	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	tak
Pytanie 13	nie	nie	tak
Pytanie 14	nie	nie	tak
Pytanie 15	nie	Nie przeprowadzono metaanalizy	nie
Pytanie 16	tak	tak	tak
Podsumowanie wyników	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

Pytanie	Odpowiedź		
	Andrahennadi 2021	Loibl 2021a	Agostinetti 2021
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.			

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

23.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu monarchE (por. Tab. 44).

Tab. 44. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu monarchE.

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

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	• W przypadku, gdy chirurgiczne wycięcie węzłów nadobojczykowych lub sutkowych wewnętrznych nie jest możliwe, należy napromienić pozostałe węzły zgodnie ze standardowymi wytycznymi. • Radioterapia powinna być stosowana zgodnie ze standardowymi wytycznymi. Dostępność tkanki nowotworowej z piersi (preferowane) lub węzła chłonnego pacjenta do eksploracyjnej analizy biomarkerów przed randomizacją. Zajęcie węzłów chłonnych (dopuszczalne jest mikroskopowe i makroskopowe zajęcie guza; jednostronne węzły chłonne sutkowe wewnętrzne i nadobojczykowe są dopuszczalne, ale nie będą wliczane do liczby dodatnich węzłów chłonnych) i spełniać jedno z poniższych kryteriów: • ≥ 4 zajęte pachowe węzły chłonne, lub • 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów: ○ stopień złośliwości histologicznej 3 określony przez łączny wynik co najmniej 8 punktów według zmodyfikowanego systemu klasyfikacji Bloom-Richardson, znanego również jako skala Nottingham, lub równoważnego, ○ średnica guza ≥ 5 cm (w przypadku pacjentów, którzy otrzymali terapię neoadjuwantową dozwolony jest pierwotny rozmiar guza ≥ 5 cm w obrazie piersi). Pacjenci z guzami wieloogniskowymi/wielocentrycznymi mogą być kwalifikowani na podstawie dodania średnic poszczególnych zmian. ○ Ki-67 $\geq 20\%$ (dla kohorty 2) na nieleczonej tkance piersi. Randomizacja w ciągu 16 miesięcy od czasu operacji raka piersi. Jeśli w momencie przystąpienia do badania pacjent otrzymywał standardową adjuwantową hormonoterapię, może otrzymywać hormonoterapię do 12. tygodni do momentu randomizacji, po leczeniu chirurgicznym, chemioterapii lub radioterapii. Stosowanie analogów GNRH w celu supresji jajników nie jest uważane za hormonoterapię. Uwaga: Adjuwantowe leczenie fulwestrantem nie jest dozwolone. Pacjenci, którzy otrzymywali chemioterapię adjuwantową, muszą ją zakończyć przed randomizacją do badania i muszą być wyleczeni (wg CTCAE ≤ 1) z ostrych skutków chemioterapii z wyjątkiem resztkowego łysienia lub neuropatii obwodowej stopnia 2 przed randomizacją. Pacjenci, którzy nie są kandydatami do chemioterapii adjuwantowej lub odmówili chemioterapii mogą zostać włączeni do badania. Pacjenci mogli również otrzymywać chemioterapię neoadjuwantową. Między podaniem ostatniej dawki chemioterapii adjuwantowej, a randomizacją do badania wymagany jest co najmniej 21-dniowy okres wypłukiwania (ang. <i>washout period</i>) (pod warunkiem, że pacjent nie był poddany radioterapii). Pacjenci, którzy otrzymywali radioterapię adjuwantową muszą ją ukończyć randomizacją, a pacjenci muszą powrócić do zdrowia (stopień ≤ 1) po ostrych skutkach

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	radioterapii. Wymagany jest co najmniej 14-dniowy okres między zakończeniem radioterapii, a randomizacją do badania. U pacjentki ustąpiły chirurgiczne działania niepożądane po zabiegu chirurgii piersi (na przykład powikłania gojenia się rany lub powikłania w postaci krwiaka surowiczego). Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego na początku badania (w ciągu 14 dni przed randomizacją) i zgodzić się na stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych w celu zapobiegania ciąży podczas trwania badania klinicznego i przez 12. tygodni po podaniu ostatniej dawki leczenia. Mężczyźni muszą wyrazić zgodę na stosowanie akceptowalnej metody kontroli urodzeń podczas badania i przez co najmniej 12. tygodni po podaniu ostatniej dawki leczenia. Stan sprawności ≤ 1 w skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>. Pacjent ma odpowiednią funkcję narządów dla zdefiniowanych kryteriów. Pacjent jest w stanie połykać leki doustne. Pacjent udzielił pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: Pacjent ma chorobę przerzutową (ang. <i>metastatic disease</i>) (w tym kontralateralne pachowe węzły chłonne) lub raka piersi bez zajętych węzłów chłonnych. Z badania wyłącza się pacjentki z zapalnym rakiem piersi. Zapalny rak nie odnosi się do pacjentów z nieleczonym, miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, objawiającym się późno w przebiegu choroby. Wykluczano pacjentki z wcześniejszym rakiem piersi w wywiadzie, z wyjątkiem ipsilateralnego (położonego po tej samej stronie ciała) DCIS leczonego wyłącznie lokoregionalnie ≥ 5 lat wcześniej. Pacjenci z historią kontralateralnego DCIS leczonego lokoregionalnie mogą zostać włączeni do badania. Wykluczano pacjentów z historią jakiegokolwiek innego nowotworu (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry lub raka <i>in situ</i> szyjki macicy), chyba że znajdowali się w stanie w całkowitej remisji i nie byli leczeni przez co najmniej 5 lat od daty randomizacji. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. Pacjent był wcześniej leczony jakimkolwiek inhibitorem CDK4 i CDK6. Pacjentka otrzymuje jednocześnie egzogenną terapię hormonalną układu rozrodczego (np. tabletki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza lub octan megestrolu). Właściwy okres przerwy między ostatnią dawką terapii hormonalnej a randomizacją zależy od decyzji lekarza prowadzącego badanie (np. zastosowanie 5-krotności okresu półtrwania). Uwaga: miejscowa estrogenowa terapia dopochwowa jest dozwolona, jeśli wszystkie inne niehormonalne opcje zostały wyczerpane. Pacjent otrzymywał wcześniej hormonoterapię w ramach profilaktyki raka piersi (tamoksyfen lub inhibitory aromatazy) lub raloksyfen. Pacjent ma poważne schorzenia, które w ocenie badacza uniemożliwiłyby udział w badaniu (takie jak ciężkie zaburzenia czynności nerek [np. szacowany klirens kreatyniny < 30 mL/min], śródmiąższową chorobę płuc, ciężką duszność spoczynkową lub wymagająca tlenoterapii, przebyty duży zabieg chirurgiczny resekcji żołądka lub jelita cienkiego, chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub przewlekły stan powodujący klinicznie istotną biegunkę). U pacjenta występuje w wywiadzie którykolwiek z następujących stanów: omdlenia o etiologii sercowo-naczyniowej, komorowe zaburzenia rytmu serca pochodzenia patologicznego (w tym, ale nie tylko, częstoskurcz komorowy i migotanie komór) lub nagłe

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	zatrzymanie krążenia. Wyjątek: kwalifikują się pacjenci z kontrolowanym migotaniem przedsionków przez >30 dni przed randomizacją. Pacjent z VTE w wywiadzie (np. DVT nogi lub ramienia i/lub PE) nie został włączony do badania. Pacjenci z historią okluzji naczyń żylnego przez skrzeplinę (ang. <i>venous catheter occlusion by thrombus</i>), która nie otaczała naczyń, a światło naczyń można było udrożnić za pomocą odpowiednich środków (na przykład soli fizjologicznej lub środka trombolitycznego), nie byli wykluczeni z badania. U pacjenta występują czynne zakażenia ogólnoustrojowe (np. zakażenie bakteryjne wymagające dożylnego podawania antybiotyków w momencie rozpoczęcia leczenia, zakażenie grzybicze lub wykrywalne zakażenie wirusowe wymagające leczenia ogólnoustrojowego) lub wiremia (np. znane dodatnie zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności lub znane aktywne zapalenie wątroby typu B lub C). Badania przesiewowe nie są wymagane przy kwalifikacji do badania. Pacjent przeszedł poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 14 dni przed randomizacją. Pacjent otrzymywał leczenie eksperymentalne w badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który z nich jest dłuższy, przed randomizacją, lub jest obecnie zapisany do jakiegokolwiek innego rodzaju badania medycznego (np. urządzenia medycznego), które sponsor uzna za niezgodne pod względem naukowym lub medycznym z tym badaniem.

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

23.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystykę początkową pacjentów włączonych do badania monarCHE (por. Tab. 45).

Tab. 45. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania monarCHE (populacja ITT)

Charakterystyka		ABE + HT (N = 2 808)	HT (N = 2 829)
Wiek, mediana lat (przedział)		51 (23-89)	51 (22-86)
Liczba pacjentów, (odsetek)	wiek <65	2 371 (84,4%)	2 416 (85,4%)
	Wiek ≥65	437 (15,6%)	413 (14,6%)
Płeć żeńska, (odsetek)		2 787 (99,3%)	2 814 (99,5%)
Płeć męska, (odsetek)		21 (0,7%)	15 (0,5%)
Status receptora hormonalnego	Dodatni receptor estrogenowy	2 782 (99,1%)	2 807 (99,2%)
	Receptory estrogenowy ujemny	16 (0,6%)	17 (0,6%)
	Dodatni receptor progesteronowy	2 421 (86,2%)	2 453 (86,7%)

Charakterystyka			ABE + HT (N = 2 808)	HT (N = 2 829)
	Receptor progesteronowy ujemny		298 (10,6%)	294 (10,4%)
Stan menopauzalny* [#]	Przed menopauzą		1 221 (43,5%)	1 232 (43,5%)
	Po menopauzie		1 587 (56,5%)	1 597 (56,5%)
Wcześniejsza chemioterapia*	neoadjuwantowa		1 039 (37,0%)	1 048 (37,0%)
	adjuwantowa		1 642 (58,5%)	1 647 (58,2%)
	brak		127 (4,5%)	134 (4,7%)
Region*	Ameryka Północna / Europa		1 470 (52,4%)	1 479 (52,3%)
	Azja		574 (20,4%)	582 (20,6%)
	Inne		764 (27,2%)	768 (27,1%)
Zajęte węzły chłonne pachowe	0		7 (0,2%)	7 (0,2%)
	1-3		1 119 (39,9%)	1 143 (40,4%)
	≥4		1 680 (59,8%)	1 679 (59,3%)
Stopień histopatologiczny w chwili rozpoznania	Stopień 1		209 (7,4%)	215 (7,6%)
	Stopień 2		1 373 (48,9%)	1 395 (49,3%)
	Stopień 3		1 090 (38,8%)	1 066 (37,7%)
	Stopień nie może zostać oceniony		126 (4,5%)	140 (4,9%)
Wielkość guza, cm	<2		780 (27,8%)	765 (27,0%)
	2-5		1 369 (48,8%)	1 419 (50,2%)
	≥5		610 (21,7%)	612 (21,6%)
Ki-67, %	<20		953 (33,9%)	973 (34,4%)
	≥20		1 262 (44,9%)	1 233 (43,6%)
Stadium TNM	IA		2 (0,1%)	1 (0,0%)
	IIA		323 (11,5%)	353 (12,5%)
	IIB		389 (13,9%)	387 (13,7%)
	IIIA		1 027 (36,6%)	1 024 (36,2%)
	IIIB		104 (3,7%)	91 (3,2%)
	IIIC		950 (33,8%)	962 (34,0%)
Wcześniejsza radioterapia			2 680 (95,4%)	2 700 (95,4%)
Wcześniejsza radioterapia	neoadjuwantowa		71 (2,5%)	82 (2,9%)
	adjuwantowa		2 620 (93,3%)	2 628 (92,9%)
Wcześniejsza chemioterapia	neoadjuwantowa	wyłącznie taksany	49 (1,7%)	38 (1,3%)
		wyłącznie antracykliny	71 (2,5%)	58 (2,1%)
		taksany i antracykliny	904 (32,2%)	931 (32,9%)

Charakterystyka			ABE + HT (N = 2 808)	HT (N = 2 829)
	adjuwantowa	wyłącznie taksany	168 (6,0%)	152 (5,4%)
		wyłącznie antracykliny	80 (2,8%)	85 (3,0%)
		taksany i antracykliny	1 445 (51,5%)	1 451 (51,3%)
Charakterystyka			Abemacyklib + HT (N = 2 791)	HT (N = 2 800)
Pierwsza terapia hormonalna w trakcie badania				
Tamoksyfen			857 (30,7%)	898 (32,1%)
Tamoksyfen	supresja jajników (w dowolnym czasie)		192 (6,9%)	232 (8,3%)
Toremifen			6 (0,2%)	11 (0,4%)
Inhibitory aromatazy			1 928 (69,1%)	1 891 (67,5%)
Inhibitory aromatazy	supresja jajników (w dowolnym czasie)		410 (14,7%)	386 (13,8%)
	Letrozol		1 092 (39,1%)	1 046 (37,4%)
	Anastrozol		611 (21,9%)	617 (22,0%)
	Eksemestan		225 (8,1%)	228 (8,1%)
Supresja jajników (w dowolnym czasie)			606 (21,7%)	627 (22,4%)
Środki modyfikujące kości (w dowolnym czasie)			387 (13,9%)	443 (15,8%)

*Interaktywny system odpowiedzi internetowych.

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

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

23.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 46 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu monarchE.

Tab. 46. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu monarchE.

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
ABE + HT	ABE – 150 mg dwa razy dziennie przyjmowane według schematu ciągłego dawkowania; HT – standardowa adjuwantowa hormonoterapia wybrana przez lekarza prowadzącego.	Leczenie ABE prowadzono przez okres do 2 lat lub do momentu spełnienia kryteriów przerywania leczenia. W obu ramionach HT prowadzono do momentu spełnienia kryteriów przerywania leczenia. Po okresie leczenia

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
HT	HT – standardowa adjuwantowa hormonoterapia wybrana przez lekarza prowadzącego.	wszyscy pacjenci kontynuowali HT przez 5 do 10 lat, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

ABE – abemacyklib; HT – hormonoterapia;

23.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniu monarchE włączonym do analizy przedstawiono poniżej (por. Tab. 47). Dane pochodzą z analizy AFU-1 z datą odcięcia 1 kwietnia 2021 r.

Tab. 47. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu monarchE (populacja ITT)

Ramię bada- nia	Populacja ITT, N	Przerwa- nie lecze- nie, n	Przyczyny nieukończenia leczenia, n							
			Ukończenie 2-letniego okresu lecze- nia w ramach badania	IDFS (bez zgonu)	Zdarzenia nie- pożądane (w tym zakoń- czone zgo- nem)	Decyzja pacjenta, w tym utrata z obserwacji	Decyzja lekarza	Odstępstwo od protokołu / nie- kwalifikowalne	Zgon	Inne
monarchE										
ABE +	2808	508	2021	156	181	147	10	3	3	8
HT										
HT	2829	474	2050	242	30	184	5	8	3	2

ABE – abemacyklib; HT – hormonoterapia; IDFS – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych;

23.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonym badaniu przedstawiono w Tab. 48.

Tab. 48. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu.

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

* zgodnie z definicją systemu STEEP:

IDFS obejmuje następujące zdarzenia:

- Ipsilateralny nawrót inwazyjnego guza piersi (IIBTR): inwazyjny rak piersi obejmujący ten sam mięszsz piersi, co guz pierwotny.
- Nawrót regionalnego inwazyjnego raka piersi: inwazyjny rak piersi w okolicy pachowej, regionalnych węzłach chłonnych, ścianie klatki piersiowej i skórze piersi po tej samej stronie.
- Nawrót odległy: przerzutowy rak piersi, który został potwierdzony biopsją lub klinicznie zdiagnozowany jako nawracający inwazyjny rak piersi.
- Śmierć z jakiegokolwiek przyczyny, w tym z powodu raka piersi, raka innego niż rak piersi lub z nieznanego przyczyny.
- Kontralateralny inwazyjny rak piersi.
- Drugiego pierwotny inwazyjny nowotwór inny niż rak piersi.

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

IDFS – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; DRFS – przeżycie wolne od nawrotu odległego;

OS – przeżycie całkowite; STEEP – *Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials*

23.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 49 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badania monarchE.

Tab. 49. Randomizacja i zaślepienie badania monarchE.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
monarchE	Zastosowano interaktywny system odpowiedzi internetowych do losowego przydzielenia pacjentów (1:1) do otrzymania ABE (150 mg dwa razy na dobę w schemacie dawkowania ciągłego) w skojarzeniu z HT lub HT samodzielnie.	Toksyczność i nieprawidłowości laboratoryjne związane z leczeniem abemacyklibem (takie jak biegunka, neutropenia i wzrost kreatyniny) mogłyby spowodować nieskuteczność zaślepienia, co uzasadnia decyzję o niezaślepieniu badania. W celu otrzymania wiarygodnych wyników, dostęp do systemu elektronicznego

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

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

23.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 50 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badania monarchE.

Tab. 50. Hipoteza zerowa i typ analizy badania monarchE.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
monarchE	Abemacyklib w połączeniu ze standardową terapią hormonalną wykazuje większą skuteczność niż sama terapia hormonalna pod względem IDFS	Analiza IDFS w celu zbadania wyższości abemacyklibu w połączeniu ze standardową terapią hormonalną nad standardową terapią hormonalną zostanie przeprowadzona na populacji ITT z wykorzystaniem testu log-rank stratyfikowanego według czynników randomizacji. Analiza nieskuteczności dla IDFS zostanie przeprowadzona, gdy w populacji ITT zostanie zaobserwowanych około 130 zdarzeń. Nieskuteczność należy zadeklarować, jeśli obserwowany współczynnik ryzyka IDFS jest większy niż 1,05. W tym badaniu zaplanowano 2 tymczasowe analizy skuteczności i 1 planowaną analizę końcową dla IDFS, która zostanie przeprowadzona po zaobserwowaniu około 195, 293 i 390 zdarzeń w populacji ITT. Skumulowany jednostronny poziom błędu typu I wynoszący 0,02499999 dla 2 planowanych analiz pośrednich skuteczności i 1 planowanej analizy końcowej zostanie utrzymany przy użyciu metody Lan-DeMets. Wartość alfa zużyta w każdej analizie pośredniej skuteczności będzie oparta na dokładnej liczbie zdarzeń IDFS

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		zaobserwowanych przy użyciu granicy zatrzymania typu O'Brien-Fleming. Oprócz analizy opisanej powyżej, metoda Kaplana-Meiera zostanie wykorzystana do oszacowania krzywych IDFS, a także wskaźników IDFS co 12 miesięcy dla każdej grupy leczenia. Również stratyfikowany model proporcjonalnego ryzyka Coxa z leczeniem jako czynnikiem zostanie użyty do oszacowania współczynnika ryzyka i odpowiadającego 95% CI z wartością p w teście Walda po dostosowaniu do tej samej zmiennej randomizacji określonej dla analizy pierwotnej.

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

23.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 51 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu monarchE.

Tab. 51. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu monarchE.

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

24 Aneks 10. Kwestionariusz FACT-B

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

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

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

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.	17
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).	20
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).	31
Rys. 4. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu z ABE.	59
Rys. 5. Występowanie biegunki w czasie badania.....	60
Rys. 6. Zmiana ryzyka nawrotu wraz ze wzrostem mediany czasu obserwacji w populacji ITT.	73

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.....	14
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	22
Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	24
Tab. 4. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 08.03.2022 r.	32
Tab. 5. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 08.03.2022 r.	32
Tab. 6. Skrócona charakterystyka badania włączonego do analizy – monarchE.	37
Tab. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji (Higgins 2011).	38
Tab. 8. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej – wyniki dla 4-letniej obserwacji w kohorcie 1.	42
Tab. 9. Przeżycie wolne od przerzutów odległych – wyniki dla 4-letniej obserwacji w kohorcie 1.	42
Tab. 10. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej – wyniki dla 4-letniej obserwacji.	43
Tab. 11. Przeżycie wolne od przerzutów odległych – wyniki dla 4-letniej obserwacji.	43
Tab. 12. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (Kohorta 1).	46
Tab. 13. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (populacja ITT).	46
Tab. 14. Przeżycie wolne od przerzutów odległych (Kohorta 1).	47
Tab. 15. Przeżycie wolne od przerzutów odległych (populacja ITT).	48
Tab. 16. Częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego na podstawie badania monarchE [#]	50
Tab. 17. Częstość występowania biegunki w badaniu monarchE [#]	50
Tab. 18. Częstość występowania neutropenii w badaniu monarchE [#]	51
Tab. 19. Częstość występowania zmęczenia w badaniu monarchE [#]	51
Tab. 20. Częstość występowania leukopenii w badaniu monarchE [#]	52
Tab. 21. Częstość występowania bólu brzucha na podstawie badania monarchE [#]	52
Tab. 22. Częstość występowania nudności na podstawie badania monarchE [#]	53
Tab. 23. Częstość występowania bólu stawów na podstawie badania monarchE [#]	53
Tab. 24. Częstość występowania niedokrwistości w badaniu monarchE [#]	53
Tab. 25. Częstość występowania bólu głowy w badaniu monarchE [#]	54
Tab. 26. Częstość występowania wymiotów w badaniu monarchE [#]	54
Tab. 27. Częstość występowania uderzeń gorąca w badaniu monarchE [#]	55
Tab. 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu monarchE [#] . ..	55

Tab. 29. Częstość występowania biegunki o 3. stopniu nasilenia w badaniu monarchE# ...	56
Tab. 30. Częstość występowania neutropenii o 3. stopniu nasilenia w badaniu monarchE#	56
Tab. 31. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej w badaniu monarchE dla porównania ABE +HT vs. HT (populacja ITT oraz Kohorta 1.).....	64
Tab. 32. Zestawienie wyników dotyczących analizy bezpieczeństwa w badaniu monarchE dla porównania ABE +HT vs HT (populacja ITT).....	66
Tab. 33. Wyniki badania monarchE w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego. ...	74
Tab. 34. Wyniki badania monarchE w zakresie DRFS.	74
Tab. 35. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 01.04.2022 r.	79
Tab. 36. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 01.04.2022 r.	80
Tab. 37. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 01.04.2022 r.	80
Tab. 38. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.	82
Tab. 39. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania. ...	82
Tab. 40. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.	86
Tab. 41. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.	89
Tab. 42. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.	91
Tab. 43. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.	103
Tab. 44. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu monarchE.....	105
Tab. 45. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania monarchE (populacja ITT)	108
Tab. 46. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu monarchE.....	110
Tab. 47. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu monarchE (populacja ITT)	112
Tab. 48. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu.	113
Tab. 49. Randomizacja i zaślepienie badania monarchE.	113
Tab. 50. Hipoteza zerowa i typ analizy badania monarchE.	114
Tab. 51. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu monarchE.	115

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD Verzenios** ██████████ Verzenios® (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią, Analiza problemu decyzyjnego, 2022 r.
- Cardoso 2020** Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623-1649.
- ChPL Verzenios** Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios (abemacyklib)
- Cochrane Collaboration** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 02.03.2022 r.
- DrugLib** DrugLib. <http://www.druglib.com/>, ostatni dostęp: 02.03.2022 r.
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>, ostatni dostęp: 02.03.2022 r.
- FACT-B** Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast, For patients with Breast cancer, data ostatniego dostępu: <https://www.fact.org/measures/FACT-B>
- Hudis 2007** Hudis C, Barlow W, Costantino J, I in. Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials: The STEEP System, *Clinical Oncology* 25, no. 15 (May 20, 2007) 2127-2132.
- Johnston 2019** Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, i in: Randomized phase II study evaluating palbociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptorpositive early breast cancer: PALLET Trial. *J Clin Oncol* 37:178-189, 2019
- Johnston 2020a** Johnston S. R. D., Harbeck N., Hegg R., Toi M. i in., Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE), *J Clin Oncol*, 38 (34): 3987-3998, 2020.
- Johnston 2022** Johnston S, Toi M, O'Shaughnessy I in. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptorpositive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2022.
- KRN ONLINE** Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl>, ostatni dostęp: 03.02.2022
- Krzakowski 2020** Krzakowski M., Krzemieniecki K. Rak piersi [w:] Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika* 2020. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020.
- MedWatch** Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>, ostatni dostęp: 02.03.2022 r.
- NATALEE** Slamon D, Fasching P, Patel R, NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO) + endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-)

	early breast cancer (EBC), 2019 ASCO Annual Meeting, https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS597
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer V.5.2021. http://www.nccn.org/ (Accessed August 10, 2021).
Nerlynx 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Nerlynx (neratynib) we wskazaniu: wczesny rak piersi HR+, HER2+ (ICD10: C50.9), OT.422.79.2020, data ukończenia: 29.07.2020 r.
PALLAS	Mayer E, Gnant M, DeMichele A, PALLAS: A randomized phase III trial of adjuvant palbociclib with endocrine therapy versus endocrine therapy alone for HR+/HER2- early breast cancer, <i>Annals of Oncology</i> vol. 31, S3, 2020
Richman 2019	Richman J, Dowsett M. Beyond 5 years: enduring risk of recurrence in oestrogen receptor-positive breast cancer. <i>Nat Rev Clin Oncol.</i> 2019;16(5):296-311
Rugo 2022	Rugo H. S., O'Shaughnessy J., Boyle F., Toi M. i in., Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for High Risk Early Breast Cancer: Safety and Patient-Reported Outcomes From the monarchE Study, <i>Ann Oncol</i> , 2022.
Shea 2017	Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. <i>BMJ.</i> 2017 Sep 21;358:j4008.
Tolaney 2021	Tolaney S, Garrett-Mayer E, White J, Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0, <i>Clinical Oncology</i> 39, no. 24 (August 20, 2021) 2720-2731.
Uppsala Monitoring Centre	World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. https://www.who-umc.org/ , ostatni dostęp: 02.03.2022 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: 02.03.2022 r.
Winer 2021	Winer E. Adjuvant endocrine therapy for pre- and postmenopausal women. 17th St. Gallen International Breast Cancer Conference. <i>The Breast.</i> 2021;56S1:S1-S16.