



**HERCEPTIN® (TRASTUZUMAB)
W PODANIU PODSKÓRNYM W LECZENIU
CHORYCH NA WCZESNEGO LUB
UOGÓLNIONEGO RAKA PIERSI
Z NADMIERNĄ EKSPRESJĄ
RECEPTORA HER2**

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Autorzy:



Warszawa, 13 listopada 2013 r.

W dniu 13 listopada 2013 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w części dotyczącej refundacji w związku z wydaniem aktualnego od 1 listopada 2013 roku *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.* Pierwotnie analiza została zakończona 7 października 2013 r.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

[Redacted text]

[Redacted text]

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie.....	11
1. Cel analizy	16
2. Metodyka	16
3. Problem zdrowotny – rak piersi HER2”dodatniego”	18
3.1. Populacja docelowa	18
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	18
3.3. Epidemiologia	23
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka	26
3.5. Patomechanizm	27
3.6. Objawy.....	29
3.7. Rozpoznanie.....	30
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze.....	32
3.9. Leczenie	34
3.9.1. Aktualna praktyka leczenia chorych na HER2”dodatniego” raka piersi w Polsce – <i>Program lekowy</i>	36
3.9.2. Podsumowanie polskich i zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych.....	37
4. Interwencja – trastuzumab w podaniu podskórnym	39

5. Komparatory oraz sposób ich refundacji	41
6. Przegląd systematyczny.....	42
6.1. Źródła danych.....	42
6.2. Selekcja odnalezionych badań	43
6.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne	43
6.3.1. Strategia wyszukiwania	43
6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	44
6.3.3. Badania włączone	45
6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	47
6.4.1. Strategia wyszukiwania	47
6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	49
6.4.3. Badania włączone	51
6.5. Ocena jakości badań	55
6.6. Analiza statystyczna	55
6.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	57
6.7.1. Charakterystyka badania <i>HannaH</i>	57
6.7.2. Charakterystyka badania <i>PrefHer</i>	67
6.8. Ocena skuteczności TRAS s.c. vs. TRAS i.v.....	70
6.8.1. Odpowiedź na leczenie.....	71
6.8.2. Czas do odpowiedzi na leczenie	76

6.9. Podsumowanie oceny skuteczności	76
6.10. Ocena bezpieczeństwa.....	82
6.10.1. Zgony.....	84
6.10.2. Zdarzenia niepożądane ogółem	85
6.10.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	86
6.10.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego	88
6.10.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	91
6.10.6. Zaburzenia układu nerwowego.....	92
6.10.7. Zaburzenia serca.....	93
6.10.8. Zaburzenia naczyniowe	94
6.10.9. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	95
6.10.10. Zaburzenia żołądka i jelit	97
6.10.11. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.....	99
6.10.12. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.....	101
6.10.13. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	102
6.10.14. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	103
6.10.15. Nieprawidłowości na podstawie badań laboratoryjnych.....	106
6.10.16. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.....	107
6.11. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	108
6.12. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w <i>Charakterystykach Produktów Lecznicych</i>	129

6.13. Ocena dodatkowa.....	137
6.13.1. Ocena preferencji i satysfakcji z zastosowania TRAS s.c. vs TRAS i.v.	137
6.13.2. Parametry farmakokinetyki	140
6.13.3. Obecność przeciwciał.....	142
6.14. Podsumowanie oceny dodatkowej.....	142
7. Ograniczenia	145
8. Podsumowanie i wnioski końcowe	145
9. Dyskusja	148
10. Załączniki.....	151
10.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	151
10.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	153
10.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	155
10.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	155
10.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	157
10.6. Skale oceny jakości badań	164
10.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	166
11. Spis tabel	168
12. Spis rysunków.....	172
13. Bibliografia	173

Badania włączone do analizy 176

Badania wykluczone z analizy 177

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADCC	ang. <i>antibody dependent cellular cytotoxicity</i> – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ATC	ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> – Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna Leków
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu
BCT	ang. <i>breast conserving treatment</i> – operacja oszczędzająca piersi
BRCA	ang. <i>breast cancer</i> – rak piersi
CCT	ang. <i>clinical controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CISH	ang. <i>chromogenic in situ hybridization</i> – chromogeniczna hybrydyzacja <i>in situ</i>
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DFS	ang. <i>disease-free survival</i> – czas przeżycia wolny od choroby
DOC	docetaksel
EBC	ang. <i>early breast cancer</i> – wczesny rak piersi
EBT	ang. <i>external beam radiotherapy</i> – radioterapia wiązką zewnętrzną
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – organizacja zrzeszająca onkologów europejskich (w niniejszej analizie: nazwa skali stanu sprawności)
EFS	ang. <i>event-free survival</i> – czas przeżycia wolny od zdarzenia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Medyczna
EORTC	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> – Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka
ER	ang. <i>estrogen receptor</i> – receptor estrogenowy
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HER2	ang. <i>human epidermal receptor 2</i> – ludzki czynnik naskórkowy wzrostu typu 2

Skrót	Rozwinięcie
ICD	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICH	ang. <i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> – międzynarodowa konferencja w sprawie harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji środków leczniczych stosowanych u ludzi
IHC	ang. <i>immunohistochemistry</i> – metoda immunohistochemiczna
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
Ki67	Antygen Ki67- marker komórkowej proliferacji
LHRH	ang. <i>luteinizing hormone – releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
LVEF	ang. <i>left-ventricular ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory
MBC	ang. <i>metastatic breast cancer</i> – przerzutowy rak piersi
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MMG	mammografia
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p	poziom istotności statystycznej
pCR	ang. <i>pathologic complete response</i> – całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą Peto
PgR	ang. <i>progesterone receptor</i> – receptor progesteronowy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo

Skrót	Rozwinięcie
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
r.ż.	rok życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> - randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
rHuPH	ang. <i>recombinant human hyaluronidase PH-20</i> – rekombinowana ludzka hialuronidaza
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TNM	ang. <i>tumour-node-metastases</i> – klasyfikacja TNM określająca zaawansowanie guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów w odległych narządach
TRAS	trastuzumab
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEGF	ang. <i>vascular endothelial cell growth factor</i> – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.)*, celem analizy klinicznej dla produktu leczniczego Herceptin® w podaniu podskórnym (dalej określanym jako Herceptin® s.c. lub trastuzumab s.c., TRAS s.c.), stosowanego w leczeniu raka piersi HER2”dodatniego” we wczesnym stadium lub z przerzutami, było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

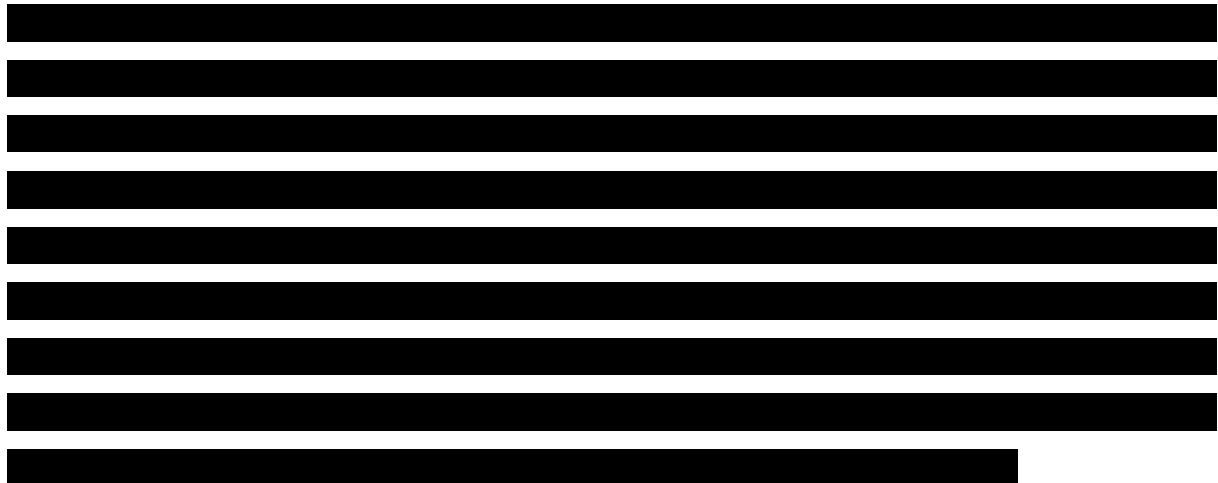
METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego zgodnie z poniższym schematem:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy;
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych;
- przeszukanie źródeł informacji medycznej;
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej;
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy;

- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy;
- porównanie siły interwencji poszczególnych schematów terapeutycznych i opracowanie wniosków.

WYBÓR KOMPparatorów



WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie randomizowane *HannaH (Ismael 2012)*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii TRAS s.c. względem terapii TRAS i.v. w okołooperacyjnym leczeniu chorych na wczesnego i miejscowo zaawansowanego HER2 dodatniego raka piersi. Do niniejszego opracowania włączono również nieopublikowane dane z rejestru badań klinicznych *National Institute of Health* - www.clinicaltrials.gov służące rozszerzeniu informacji o okresie raportowania danych.

Odnaleziono również abstrakt konferencyjny *Pivot 2012* do badania *PrefHer*, a także dane z rejestru badań klinicznych opisujące bardziej szczegółowo metodykę niniejszego badania (*NCT01401166*). Na drodze bezpośredniego kontaktu z autorem uzyskano dodatkowo poster konferencyjny (*Pivot 2013*) do badania *PrefHer*, w którym zawarte były dane dotyczące oceny preferencji chorych i satysfakcji personelu medycznego z podania podskórnego bądź dożylnego TRAS. Informacje te zostały przedstawione w ocenie dodatkowej.

Skuteczność kliniczna

Wykazano, że terapia TRAS s.c. jest nie mniej skuteczna (*non-inferiority*) od TRAS i.v. na podstawie analizy odsetka całkowitej patologicznej odpowiedzi (pCR, ang. *pathologic complete response*), odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby, progresji choroby i czasu do odpowiedzi na leczenie.

Na podstawie badania *HannaH* można wnioskować [REDACTED] Różnica wyników dla całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie (ocenianej w guzie na podstawie badania patomorfologicznego po operacji pomiędzy 8. a 9. cyklem terapii) w populacji PP (*per protocol*) wyniosła [REDACTED]

[REDACTED] Podobne wyniki uzyskano dla pełnej całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie (ocenianej w guzie i pachowych węzłach chłonnych na podstawie badania patomorfologicznego po operacji pomiędzy 8. a 9. cyklem terapii) [REDACTED]

Bezpieczeństwo

Przeprowadzona na podstawie badania *HannaH* analiza bezpieczeństwa wykazała [REDACTED]

W badaniu, pomimo systematycznej analizy wyników, zostały zidentyfikowane rozbieżności w raportowaniu zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Autorzy badania nie znajdują klinicznego wyjaśnienia zaistniałych rozbieżności. Różnice sugerują jednak, że podczas oceny wyników względem chorych przyjmujących TRAS s.c. mogło zostać przyjęte bardziej konserwatywne podejście.

Dodatkowo, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin® s.c.* wydana przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna) wskazuje,

że większość ciężkich zdarzeń niepożądanych została zidentyfikowana z powodu hospitalizacji chorych lub przedłużenia trwającej już hospitalizacji. Ponadto, różnica w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy postaciami leku w głównej mierze wynikała z liczby zakażeń przebiegających z neutropenią lub bez niej (8,1% w grupie TRAS s.c. w porównaniu do 4,4% w grupie TRAS i.v.), a także liczby incydentów sercowych (1,7% w grupie TRAS s.c. vs 0,7% w grupie TRAS i.v.). Ostatecznie EMA uznała, że profil bezpieczeństwa leku Herceptin® podawanego podskórnego jest zbliżony do znanego profilu bezpieczeństwa postaci podawanej dożylnie.

Biorąc pod uwagę liczbę chorych, u których wystąpiły zdarzenia/działania niepożądane, ogólną liczbę zdarzeń/działań niepożądanych, stopień nasilenia i rodzaj zdarzeń/działań niepożądanych oraz mając na uwadze zaistniałe rozbieżności i informacje z dokumentu EMA można przypuszczać, iż profil bezpieczeństwa terapii TRAS s.c. jest porównywalny z bezpieczeństwem stosowania TRAS i.v..

Ocena dodatkowa

Dane z badania *PrefHer* pozwoliły na wnioskowanie, że prawie wszyscy chorzy (91,5%) preferowali podanie podskórne TRAS zamiast podania dożylnego.

WNIOSKI

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

1. Cel analizy

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [34] oraz *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [31] celem analizy klinicznej dla leku Herceptin® w podaniu podskórnym stosowanego w leczeniu raka piersi HER2”dodatniego” we wczesnym stadium lub z przerzutami jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego zgodnie z poniższym schematem:

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

W celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Dodatkowo przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia), aby odnaleźć inne raporty oceny technologii medycznej oraz przeglądy systematyczne (opracowania wtórne). Szukano również doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register* oraz przeszukano strony organizacji onkologicznych ASCO (ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) i ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej).

Przeszukano ponadto publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB), aby wykonać pełną ocenę bezpieczeństwa TRAS s.c.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Nie zastosowano ograniczeń dotyczących okresu objętego przeszukiwaniem.

3. Problem zdrowotny – rak piersi HER2”dodatniego”

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla trastuzumamu w podaniu podskórnym (Herceptin® s.c.) stanowią chorzy na raka piersi HER2”dodatniego” we wczesnym stadium (kwalifikujący się do leczenia adjuwantowego) lub z przerzutami.

W obu wskazaniach przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem s.c. należy potwierdzić nadmierną ekspresję białka HER2. Musi być on stwierdzony, za pomocą odpowiednio zwalidowanych testów, określających nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2 [4].

3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak piersi jest nowotworem złośliwym, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego [22]. Poniższa tabela przedstawia uproszczoną klasyfikację histopatologiczną raków piersi według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*).

Tabela 1.

Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raka piersi (wg Światowej Organizacji Zdrowia)

Raki przedinwazyjne	Raki inwazyjne (naciekające)
Rak przewodowy	Rak przewodowy
Rak zrazikowy	Rak zrazikowy
	Rak rdzeniasty
	Rak śluzotwórczy
	Rak cewkowy
	Inne rzadkie typy

Źródło: opracowanie własne na podstawie [21]

Rak zrazikowy stanowi ok. 10% naciekających raków piersi i jest drugim najczęściej występującym rodzajem raka piersi [21]. Raki przewodowe bez specjalnych cech histopatologicznych stanowią ok. 70-80% naciekających raków piersi [21].

U części pacjentek dochodzi do uogólnienia procesu chorobowego i wystąpienia przerzutów odległych, czyli do rozwoju przerzutowego (rozszianego) raka piersi. Rozsziany rak piersi może być pierwszą manifestacją choroby (uogólnienie pierwotne) lub może zostać stwierdzony po pewnym czasie od zakończenia leczenia radykalnego – adjuwantowego [21].

Przerzuty najczęściej występują w tkankach miękkich, kościach, płucach, wątrobie oraz mózgu [7].

Guzy piersi HER2”dodatniego” to te, w których dochodzi do amplifikacji genu HER2 i/lub nadekspresji białka receptorowego HER2 na powierzchni błony komórkowej (10 do 100 razy). Kompleksy błonowe z udziałem HER2”dodatniego” mają wysoki potencjał przewodzenia sygnałów, co częściowo tłumaczy ważną rolę HER2 w kształtowaniu fenotypu onkogenego [20]. Wykazano, że nadekspresja HER2 ma miejsce w różnych nowotworach pochodzenia nabłonkowego i zasadniczo wiąże się ze złym rokowaniem. Pierwszym nowotworem, w którym stwierdzono taką zależność pomiędzy nadekspresją HER2 a niekorzystnym rokowaniem, był rak piersi [30].

Ujednoczenie oceny zaawansowania raka umożliwia wybór odpowiedniego leczenia, porównanie wartości różnych metod leczenia i określenia rokowania [16]. Do pierwotnej oceny zaawansowania stosuje się klasyfikację TNM, której pierwsze litery pochodzą od ang. *tumour* – guz, ang. *node* – węzeł chłonny oraz ang. *metastases* – przerzut. Opiera się więc ona na ocenie guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów w odległych narządach. U chorych leczonych pierwotnie z radykalnym założeniem obowiązuje ocena zaawansowania na podstawie wyniku histologicznego badania materiału usuniętego chirurgicznie z zastosowaniem klasyfikacji patomorfologicznej (pTNM).

Dzięki tej klasyfikacji można wybrać optymalną metodę leczenia uzupełniającego [16]. W klasyfikacji tej uwzględniane są mikroskopowe cechy nowotworu.

Obydwie klasyfikacje przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 2.
Klasyfikacja TNM raka piersi z 2003 r.

T	Guz pierwotny
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny
Tis (DCIS)	Rak przewodowy przedinwazyjny
Tis (LCIS)	Rak zrazikowy przedinwazyjny
Tis (Paget)	Choroba Pageta w obrębie brodawki bez cech guza*
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 2 cm
T1mic	Mikroinwazja o największym wymiarze ≤ 0,1 cm
T1a	Guz o największym wymiarze > 0,1 cm, ale nie > 0,5 cm
T1b	Guz o największym wymiarze > 0,5 cm, ale nie > 1 cm
T1c	Guz o największym wymiarze > 1 cm, ale nie > 2 cm
T2	Guz o największym wymiarze > 2 cm, ale nie > 5 cm
T3	Guz o największym wymiarze > 5 cm
T4	Guz niezależnie od wymiaru z bezpośrednim zajęciem: a) klatki piersiowej b) skóry – tylko jak opisano niżej
T4a	Zajęcie ściany klatki piersiowej (zajęcie mięśnia piersiowego nie jest traktowane jako T4)
T4b	Obrzęk (włącznie z objawem „skórki pomarańczy”) lub owrzodzenie skóry piersi, guzki satelitarne skóry ograniczone do samej piersi
T4c	Współistnienie cech T4a i T4b
T4d	Rak zapalny
N	Regionalne węzły chłonne
Nx	Węzły chłonne nie mogą być ocenione (np. stan po ich resekcji)
N0	Regionalne węzły chłonne bez przerzutów
N1	Przerzuty w ruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi
N2	Przerzuty wyłącznie w nieruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi lub w klinicznie jawnych* węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, przy nieobecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy
N2a	Przerzuty w nieruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza (węzły w pakietach lub nieruchome w stosunku do innych struktur anatomicznych)
N2b	Przerzuty wyłącznie w klinicznie jawnych* węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza, przy nieobecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy

N3	Przerzuty w węzłach chłonnych podobojczykowych po stronie guza lub w klinicznie jawnych** węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza, przy obecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy po stronie guza lub przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza, z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych lub pachowych
N3a	Przerzuty w węzłach chłonnych podobojczykowych i węzłach chłonnych pachy po stronie guza
N3b	Przerzuty w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych i węzłach chłonnych pachy po stronie guza
N3c	Przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza
M	Przerzuty odległe
Mx	Odległe przerzuty nie mogą być ocenione
M0	Nie stwierdza się odległych przerzutów
M1	Stwierdza się odległe przerzuty
<p>*uwaga – choroba Pageta z towarzyszącym guzem jest klasyfikowana według wielkości guza; **zmiany klinicznie jawne oznaczają zmiany wykryte metodami diagnostyki obrazowej; (z wyłączeniem limfocyntygrafii) lub za pomocą badania klinicznego;</p>	

Źródło: Opracowanie na podstawie na podstawie [16]

Tabela 3.

Klasyfikacja pTNM raka piersi według VII edycji klasyfikacji (UICC, fr. *Union Internationale Contre le Cancer* – Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów)

pT		
TX		Nie ma możliwości oceny guza
T0		Brak obecności guza
Tis		Rak <i>in situ</i>
	Tis (DCIS)	Rak przewodowy <i>in situ</i>
	Tis (LCIS)	Rak zrazikowy <i>in situ</i>
	Tis (Paget)	Rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)
T1		Rak naciekający ≤20 mm
	T1mic	Rak naciekający ≤1 mm
	T1a	Rak naciekający >1 mm i ≤5 mm
	T1b	Rak naciekający >5 mm i ≤10 mm
	T1c	Rak naciekający >10 mm i ≤20 mm
T2		Rak naciekający >20 mm i ≤50 mm
T3		Rak naciekający >50 mm
T4		Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne) (nie naciek skóry właściwej)
	T4a	Naciek ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)

	T4b	Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
	T4c	T4a+T4b
	T4d	Rak zapalny
pN		
NX		Nie ma możliwości oceny węzłów
N0		Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	N0 (i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również immunopatologicznie)
	N0 (i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) $\leq 0,2$ mm lub ≤ 200 komórek
	N0 (mol-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)
	N0 (mol+)	Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i immunopatologicznym
N1		Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych
	N1mi	Mikroprzerzuty $>0,2$ mm lub >200 komórek w 1-3 węzłów chłonnych
	N1a	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych (w tym co najmniej w jednym >2 mm)
	N1b	Przerzuty (w tym mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych (w tym co najmniej w jednym >2 mm)
	N1c	N1a+N1b
N2		Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych
	N2a	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych (w tym co najmniej w jednym >2 mm)
	N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3		Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub $>$ pachowe i piersiowe wewnętrzne
	N3a	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)
	N3b	Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne
	N3c	Przerzut w węzle nadobojczykowym
pM		
M0		Bez przerzutów
M0(i+)		Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub w innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych $\leq 0,2$ mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
M1		Obecne przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

Źródło: Opracowanie na podstawie [21]

Na podstawie oceny immunohistologicznej można wyróżnić fenotypy raka piersi przedstawione w poniższej tabeli. W celu rozróżnienia poszczególnych fenotypów

raka piersi, należy określić ekspresję receptorów ER i PgR, HER2 oraz indeks markera komórkowej proliferacji Ki-67 [10, 21].

Tabela 4.
Podtypy raka piersi na podstawie oceny immunohistologicznej

Podtyp raka piersi	Definicja kliniczno-patologiczna	Uwagi
Luminalny A	ER*/PgR**(+) HER2"ujemnego" Ki-67 < 14%	
Luminalny B	Luminalny B, HER2"ujemnego" ER/PgR(+) HER2"ujemnego" Ki-67 > 14%	W przypadku braku możliwości oznaczenia Ki-67 można się kierować stopniem zróżnicowania histologicznego.
	Luminalny B, HER2"dodatniego" ER/PgR(+) HER2"dodatniego" Ki67 – każde	
HER2"dodatniego" nie "luminalny"	ER/PgR(-) HER2"dodatniego"	
Basal-like	"Potrójnie ujemny" (przewodowy) ER/PgR(-) HER2"ujemnego"	Około 80% raków „potrójnie ujemnych” pokrywa się z basal-like, ale mieszają się tu także typy o niskim ryzyku nawrotu (rak rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty).

*ang. *estrogen receptor* – receptor estrogenowy; ang. *progesterone receptor* – estrogen progesteronowy

Źródło: opracowanie własne na podstawie [21]

3.3. Epidemiologia

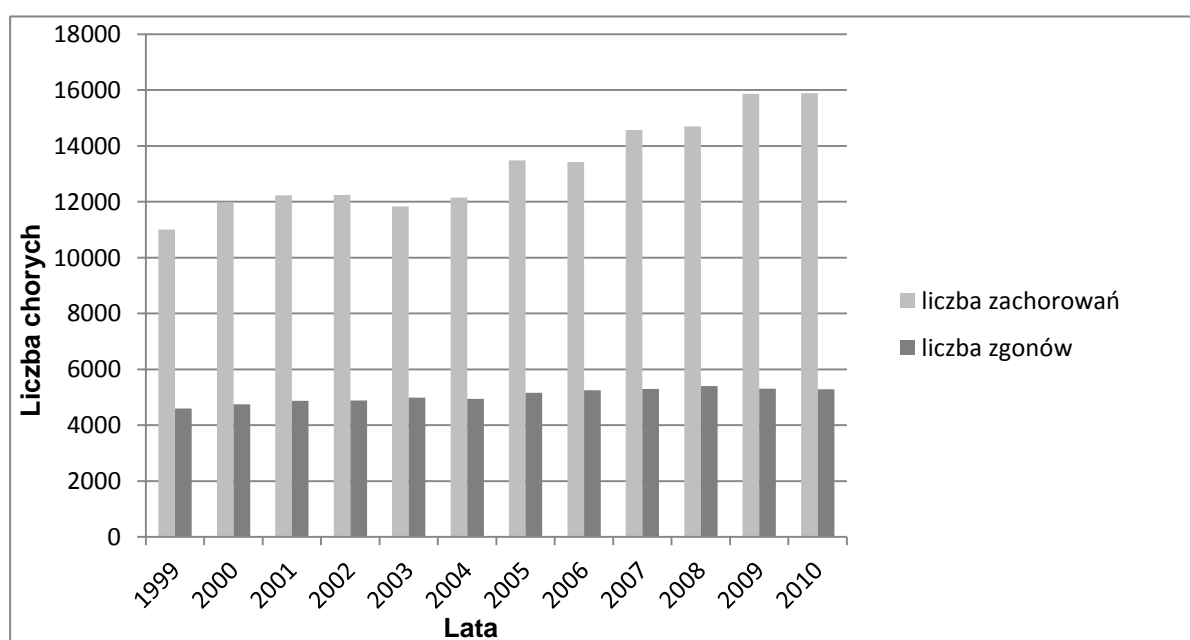
W Polsce rak piersi (C-50 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10) to najczęściej występujący nowotwór złośliwy oraz najczęstsza przyczyna zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet [21]. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 r. na raka piersi zachorowało 15 784 kobiet. Standaryzowany współczynnik zachorowalności dla raka piersi w 2010 r. wyniósł 49,6:100 000 kobiet [19]. U mężczyzn choroba występuje bardzo rzadko (w 2010 r. zanotowano jedynie 107 przypadków nowych zachorowań) [19].

Zachorowalność na raka piersi u kobiet rośnie wraz z wiekiem. Największy wzrost liczby zachorowań obserwuje się od 50 r.ż. Według danych zawartych w raporcie z 2010 roku najczęściej zdiagnozowanych przypadków występowało wśród chorych kobiet w wieku od 50-64 r.ż. W tej grupie wiekowej odnotowano ok. 7 568 nowych zachorowań, co stanowi ponad 48% całkowitej liczby nowych przypadków raka piersi wśród kobiet, która wynosiła 15 784 nowych przypadków [19]. W populacji mężczyzn liczba zachorowań również rośnie w raz z wiekiem. Szczyt zachorowań obserwuje się w przedziale 55-79 r.ż. Liczba chorych w tej grupie wiekowej stanowiła ok. 63% całkowitej liczby odnotowanych przypadków zachorowań [19].

W Polsce obserwowano rosnącą umieralność na raka piersi od początku lat 60. ubiegłego wieku. W okresie 2007-2010 liczba zgonów spowodowanych powyższym zaczęła minimalnie spadać [21]. W 2010 roku w populacji kobiet odnotowano 5 226 zgony z powodu tego nowotworu (wskaźnik struktury 12,81%). Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w tym samym roku 13,7:100 000. Natomiast w populacji mężczyzn w 2010 roku odnotowano 59 zgonów z powodowanych rakiem piersi. Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w tymże roku wyniósł: 0,2:100 000 [19].

Rysunek 1.

Liczba zachorowań i liczba zgonów na raka piersi w latach 1999-2010

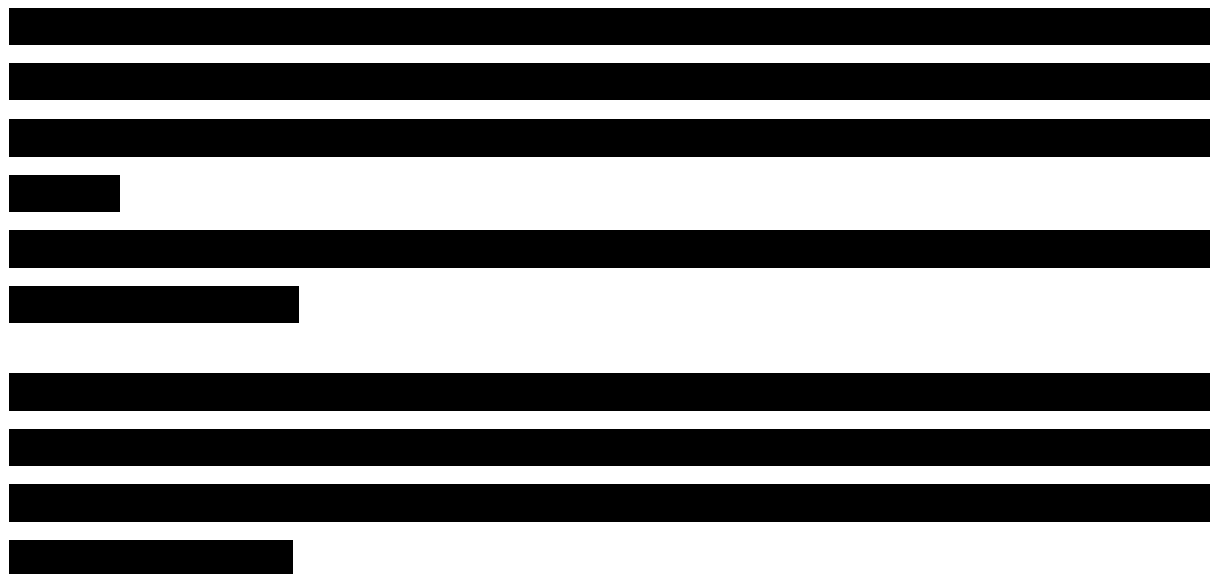


Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [19]

Tabela 5
Zachorowalność i umieralność na raka piersi w populacji kobiet w ciągu 2010 roku w Polsce

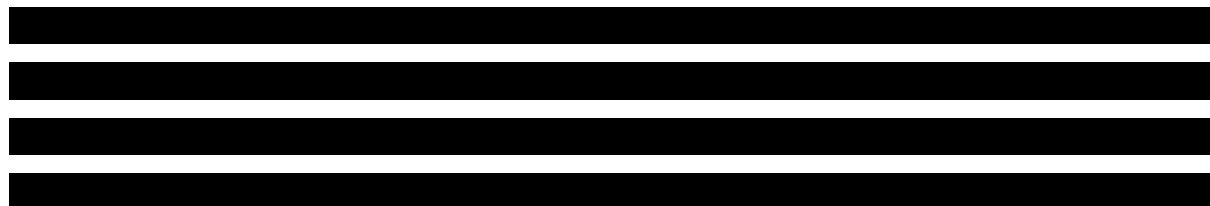
Czynnik	Liczba przypadków
Zachorowalność	
Kobiety	15 784
Mężczyźni	107
Całkowita	15 891
Umieralność	
Kobiety	5 226
Mężczyźni	59
Całkowita	5 285

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [19]



Należy podkreślić, że powyżej wskazane zakresy są bardzo szerokie ze względu na znaczące różnice w odpowiedziach ekspertów.

Zgodnie z danymi z 2008 r. w Polsce żyło ok. 55 000 kobiet z rozpoznaniem raka piersi [19].



3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia większości przypadków raka piersi nie jest znana. Do głównych czynników predysponujących do zachorowania na raka piersi zalicza się:

- 1) wiek – wzrost zachorowalności powyżej 35 r.ż., szczyt w wieku 50-70 lat;
- 2) czynniki genetyczne:
 - a. występowanie raka piersi w rodzinie, w szczególności u krewnych I stopnia;
 - b. rak piersi uwarunkowany genetycznie – może współwystępować inny nowotwór (rak jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego, jelita grubego); za przyczynę uważa się mutacje genów BRCA1, BRCA2 (u nosicieli tych mutacji ryzyko zachorowalności w ciągu całego życia sięga 50-85%);
- 3) czynniki hormonalne:
 - a. endogenne – wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza (powyżej 55 r.ż.); brak potomstwa lub późne macierzyństwo (powyżej 30 r.ż.);
 - b. egzogenne – doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny; hormonalna terapia zastępcza;
- 4) otyłość, w szczególności u kobiet po menopauzie;
- 5) choroby proliferacyjne gruczołu piersiowego;
- 6) wcześniejszy rak jednej piersi;
- 7) dieta (w niektórych badaniach prospektywnych wykazano, że ryzyko zachorowania na raka piersi jest wyższe u kobiet spożywających więcej tłuszczów zwierzęcych oraz pijących alkohol) [22];
- 8) zróżnicowanie geograficzne (różnica w częstości występowania raka piersi pomiędzy mieszkankami Dalekiego Wschodu i krajów zachodnich jest niemal 5-krotna, zaobserwowano wyrównanie się ryzyka zachorowania na raka piersi

pomiędzy imigrantkami z Japonii, a rodowymi mieszkankami Stanów Zjednoczonych) [16];

- 9) ekspozycja na promieniowanie jonizujące (obecnie stosowane w celach leczniczych, czy też przy zastosowaniu mammografii wśród młodych kobiet) [16].

3.5. Patomechanizm

Poznanie patomechanizmów raka piersi i rozwój biologii molekularnej przyczyniły się do lepszego zrozumienia przebiegu raka piersi i rozwoju nowych metod leczenia.

Ekspresja receptorów ER/PgR oraz HER2 poza znaczeniem prognostycznym, odgrywa również rolę predykcyjną w zakresie przewidywania odpowiedzi na zastosowaną metodę leczenia. Dzięki oznaczeniu ekspresji receptorów steroidowych i HER2 możliwe jest określenie, jakie opcje terapeutyczne należy zastosować oraz jakiej odpowiedzi można się spodziewać.

Dane na temat nasilenia ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych w komórkach raka w zależności od źródła są zróżnicowane. Dane te różnią się w zależności od zaawansowania badanych raków piersi, wieku chorych, stanu menopauzalnego oraz od zastosowanych metod badawczych.

Tabela 6.
Podział raka piersi ze względu na ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych

Rodzaj fenotypu raka piersi	Populacja i częstość występowania [%]	
	Przed menopauzą	Po menopauzie
ER(+)/PgR(+)	52	41
ER(+)/PgR(-)	13	35
ER(-)/PgR(+)	12	1
ER(-)/PgR(-)	22	23

Źródło: opracowanie własne na podstawie [28]

Ekspresja receptora estrogenowego w raku piersi jest częściej wykrywana w przypadku kobiet starszych niż młodszych, szczególnie po menopauzie. Natomiast występowanie ekspresji receptora progesteronowego jest najwyższe w przypadku

kobiet ok. 45 r.ż., następnie obserwuje się jego spadek w okresie okołomenopauzalnym, a po menopauzie ponownie rośnie w wyniku produkcji estrogenów przez tkankę tłuszczową [28].

Ocena ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych ma bardzo duże znaczenie zarówno w określeniu rokowania jak i zastosowania odpowiednich metod leczenia [21]. Im większa jest zawartość receptorów tym większe jest prawdopodobieństwo pozytywnej odpowiedzi na hormonoterapię. Hormonozależny rak piersi (ang. *endocrine responsive breast cancer*) to nowotwór wykazujący ekspresję receptora estrogenowego (ang. *ER-positive*) i/lub receptora progesteronowego (ang. *PR-positive*). Za nowotwory piersi wykazujące ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych według EORTC (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka) uznaje się te, w których stężenie poszczególnych białek receptorowych przekracza 10 fmol/mg białka. Na tej podstawie wyróżnia się 4 immunofenotypy raka piersi w zależności od ekspresji receptorów (podział został przedstawiony w powyższej tabeli) [28].

Działanie estrogenów na komórki docelowe jest rezultatem związania kompleksu steroid-receptor z DNA jądrowym, co stymuluje ekspresję genów oraz wywołuje przemianę protoonkogenów w onkogeny. W hormonozależnym raku piersi estrogen hamuje apoptozę, pobudza proliferację komórek nowotworowych, zwiększa ich ruchliwość i stymuluje angiogenezę [26].

Niestety pomimo wykazanej obecności białek receptorowych nawet 50% chorych na raka piersi ER-dodatniego nie odpowiada na leczenie antyestrogenami. Może być to spowodowane m.in. mutacjami genu ER (ang. *estrogen receptor* – receptor estrogenowy) (jest on wtedy nieczynny genetycznie) oraz zaburzeniami stężenia izoform receptora progesteronowego [28].

Zaburzenia ekspresji HER występują najczęściej w nowotworach pochodzenia nabłonkowego, do którego należy rak piersi. W błonach komórkowych obecne są 4 receptorowe białka o charakterze kinaz tyrozynowych: HER1 (EGFR), HER2

(białko p185), HER3 i HER4. Występowanie nadmiernej ekspresji białka HER2 wiąże się ze złym rokowaniem, gdyż ten typ nowotworu ma znacznie większą zdolność do przerzutów, przez co krótszy jest czas przeżycia chorych. Mechanizm wpływu nadekspresji HER na zwiększony rozwój nowotworu nadal nie został dokładnie poznany. Nadekspresja receptora HER2 predysponuje do nasilonej neoangiogenezy, na drodze pośredniego pobudzenia syntezy VEGF (ang. *vascular endothelial cell growth factor* - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego) który to powoduje zwiększenie przepuszczalności mikronaczyń i bezpośrednio pobudza wzrost komórek endotelialnych i angiogenezę [32].

3.6. Objawy

Najczęstszy objaw raka piersi to bezbolesny guz bądź zgrubienie w obrębie gruczołu piersiowego. Może wystąpić także wiele objawów makroskopowych, tj.: zaburzenie symetrii, deformacja piersi lub różnorodne zmiany na skórze, ból, wyciek z brodawki, złuszczenie się okolicy brodawki. Wiele z objawów pojawia się dopiero w przypadku większego zaawansowania choroby [17].

Do typowych objawów przedmiotowych i podmiotowych należą:

- 1) guz piersi wyczuwalny palpacyjnie;
- 2) zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka;
- 3) wciągnięcie skóry lub brodawki;
- 4) zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- 5) wyciek (w szczególności krwisty) z brodawki;
- 6) zaczerwienienie i zgrubienie skóry (tzw. objaw „skórki pomarańczy);
- 7) poszerzenie żył skóry sutka;
- 8) owrzodzenie skóry sutka;
- 9) powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym [22]

3.7. Rozpoznanie

Podejrzanie nowotworu wysuwane jest na podstawie stwierdzenia guzka w piersi bądź zmiany skórnej, które często zgłaszane jest przez chorą lub też obrazu nieprawidłowej zmiany w mammografii [22].

Potwierdzenia rozpoznania dokonuje się na podstawie badania cytologicznego lub histologicznego materiału pobranego metodą biopsji. Pozostałe badania pomocnicze (laboratoryjne i obrazowe) służą określeniu stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia. Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM [22].

Do badań pomocniczych zalicza się:

- 1) mammografię (MMG);
- 2) rentgenografię klatki piersiowej;
- 3) badanie ultrasonograficzne lub komputerową tomografię jamy brzusznej i miednicy mniejszej;
- 4) scyntyografię kości [21].

Dla dalszego postępowania konieczna jest dokumentacja histopatologiczna z oceną ekspresji receptorów:

- ER i PgR;
- HER2 [16].

Umożliwia ona zastosowanie odpowiedniej metody leczenia, ukierunkowanej na konkretny typ biologiczny nowotworu [21].

Stosowane metody diagnostyczne do oznaczania stanu receptorów zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Opis metod diagnostycznych używanych w ocenie patomorfologii raka piersi

Diagnoza	Stosowana metoda diagnostyki	Ocena wyników
Ekspresji ER i PgR	• Metoda immunohistochemiczna (IHC) w	• Ocena na podstawie wskaźnika Allreda (do oceny ilościowej)

Diagnoza	Stosowana metoda diagnostyki	Ocena wyników
	materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie <ul style="list-style-type: none"> • Metoda IHC z preparatów cytologicznych (np. aspiraty cienkoigłowe) utrwalonych w alkoholu (mniej wiarygodne). 	6 stopniowa skala oceny ekspresji odsetka komórek dodatnich oraz 4-stopniowa skala intensywności tego odczytu. Aktualnie w kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn $\geq 1\%$ komórek raka uznaje się za dodatni
Stan HER2:		
Ekspresja HER 2	<ul style="list-style-type: none"> • Metoda IHC w materiale tkankowym (biopsja gruboigłowa, wycinek tkankowy) a nie cytologicznym 	<ul style="list-style-type: none"> • Stosuje się tu 4-stopniowa skalę (0-3+), gdzie wynik 3+ oznacza wynik dodatni czyli obecność nadekspresji, wynik 2+: wynik niejednoznaczny i wymaga oceny liczby kopii genu, a wynik 0 i 1+ jako wynik ujemny
Amplifikacja kopii genu HER2	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (FISH) 	<ul style="list-style-type: none"> • Stosunek liczby kopii genu HER2 do liczby kopii chromosomu 17 wynosząca powyżej 2,2 wskazuje na obecność amplifikacji • Około 15-20% raków piersi HER2" dodatniego" wg IHC wykazuje amplifikację kopii genu HER2 w badaniu FISH.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [21]

Ocena immunohistochemiczna pozwala na rozróżnienie poszczególnych fenotypów nowotworu piersi (ekspresję receptorów ER i PgR, stopień ekspresji i/lub amplifikacji onkogenu HER2 oraz indeks markera komórkowej proliferacji Ki-67). Stopień ekspresji HER2 powinien być określany wyłącznie w materiale tkankowym (biopsja gruboigłowa, wycinek tkankowy), a nie cytologicznym, ponieważ do oceny niezbędne jest prawidłowe zachowanie błon komórkowych. Oceny dokonuje się półilościową metodą immunohistochemiczną (IHC), która pomimo faktu, iż jest wystandaryzowana to wiąże się z pewnym stopniem subiektywności. Dlatego powinno się ją przeprowadzać w pracowniach patomorfologicznych wykonujących dużą liczbę badań, gdzie personel jest wyszkolony i doświadczony. Metoda immunohistochemiczna pozwala klasyfikować próbki od 0, 1+, 2+ i 3+, z czego 3+ uważa się za wynik dodatni, a 2+ za wątpliwy [21].

Drugą metodą jest hybrydyzacja *in situ* (ISH), najczęściej fluorescencyjna (FISH), która pozwala na ilościową, obiektywną ocenę amplifikacji genu, wyrażoną, jako stosunek liczby kopii genu HER2 do liczby kopii chromosomu 17 w komórce

nowotworowej. Wartość wskaźnika powyżej 2,2 oznacza amplifikację. Około 15–20% raków piersi określonych, jako HER2 2+ metodą IHC wykazuje amplifikację genu HER2 w FISH i wynik oceniany jest jako pozytywny, potwierdzający HER2 „dodatniego” raka piersi [21].

W użyciu są również metody hybrydyzacji *in situ* (ISH) z wizualizacją za pomocą srebra (SISH, ang. *silver in situ hybridization*) lub chromogenu (CISH, ang. *chromogenic in situ hybridization*) stosowane zamiennie z techniką FISH.

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Rokowanie chorych na raka piersi zależy od wielu czynników, wśród których wymienić należy np. typ biologiczny nowotworu oraz jego stopień zaawansowania.

Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą:

- I stopień – 95%;
- II stopień – 50%;
- III stopień – 25%;
- IV stopień – poniżej 5%.

Średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce 74% [22].

Wzrost wiedzy na temat raka piersi oraz nowe możliwości terapeutyczne mają znaczący wpływ na poprawę przeżycia. Na podstawie badania populacyjnego prowadzonego w Stanach Zjednoczonych, w którym retrospektywnie oceniano 15 438 pacjentek z rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology and End Results*) można wnioskować, iż mediana przeżycia wzrosła z 16 miesięcy przy rozpoznaniu w latach 1988–1993 do 20 miesięcy, gdy bierzemy pod uwagę rozpoznania w latach 1999–2003 [6].

Do najistotniejszych czynników patomorfologicznych o znaczeniu rokowniczym (określenie ryzyka nawrotu lub zgonu) zalicza się:

- wielkość guza;

- typ histologiczny;
- stopień złośliwości raka G;
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy;
- stopień ekspresji receptorów steroidowych: ER i PgR;
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan receptora HER2;
- ocenę stopnia proliferacji na podstawie wskaźnika Ki67 (markera proliferacji komórkowej).

Większość doniesień łączy amplifikację i/lub nadekspresję HER2 ze złym rokowaniem w przypadkach nowotworów z przerzutami do węzłów chłonnych i bez nich [33]. Na podstawie metaanalizy 47 badań (15 248 pacjentek) można wnioskować, iż w przypadku 60% badań (obejmujących 67% populacji) nadekspresja HER2 była niezależnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, natomiast w odniesieniu do dalszych 28% badań (obejmujących 25% populacji) wykazano znaczenie prognostyczne HER2”dodatniego” z użyciem analizy jednoczynnikowej. Tylko 13% badań (obejmujących 8% populacji) nie potwierdziło związku przyczynowo skutkowego pomiędzy rokowaniem a cechą HER2”dodatniego” [30]. Rokowanie pogarsza się wraz ze wzrostem liczby kopii genu HER2 [20].

Określenie nadmiernej ekspresji białka HER2 należy do rutynowych elementów badania patomorfologicznego w przypadku naciekającego raka piersi oraz, w miarę możliwości, w przypadkach nawrotu nowotworu. Ma znaczenie predykcyjne dla terapii anti-HER2 [16].

Istotnym z czynników predykcyjnych jest stan ER i PgR. Chore na raka piersi bez ekspresji receptorów steroidowych nie są podatne na leczenie hormonalne. Ekspresja tych receptorów ma wpływ na mniejszą wrażliwość na chemioterapię i lepsze rokowanie [16].

3.9. Leczenie

Główne metody leczenia raka piersi to leczenie operacyjne, radioterapia i leczenie systemowe. Wybór metody i sekwencja zależą od klinicznego zaawansowania pierwotnego oraz czynników patomorfologicznych i biologicznych nowotworu.

W przypadku choroby uogólnionej należy brać pod uwagę czynniki kliniczne takie jak: dynamika i zasięg nowotworu, lokalizacja przerzutów, objawy, przebyte leczenie.

Metody leczenia raka piersi [21, 22]:

- metody operacyjne:
 - mastektomia – metoda polegająca na amputacji piersi wraz z węzłami chłonnymi pachy, bez naruszania mięśnia piersiowego (jeżeli nowotwór nie nacieka do powięzi mięśnia piersiowego większego), lub z usunięciem całego mięśnia piersiowego (jeżeli guz jest bardzo duży lub nacieka do powięzi mięśnia piersiowego). Mastektomię wykonuje się u chorych w I i II stopniu zaawansowania choroby, a u chorych z III stopniem zaawansowania po wcześniejszej radioterapii indukcyjnej;
 - operacja oszczędzająca (BCT, ang. *breast conserving treatment*) polegająca na wycięciu guza w granicy zdrowych tkanek, jak również węzłów chłonnych pachy (jeżeli w biopsji węzła wartowniczego¹ wykazano obecność przerzutów). BCT jest uzupełniana zawsze radioterapią oraz chemioterapią lub hormonoterapią w zależności od wskazań. . Wykonuje się ją u chorych w 0, I, II stadium choroby, jeżeli największy wymiar guza nie przekracza 3 cm;
 - biopsja węzła wartowniczego, badanie wykonywane u kobiet, u których w badaniu klinicznym stwierdza się wolne od przerzutów (z wyjątkiem obecności pojedynczych komórek raka lub mikroprzerzutów) pachowe węzły chłonne (cecha N0), w przypadku stwierdzenia przerzutów w węzle wartowniczym należy wykonać limfadenektomię pachową (usunięcie pachowych węzłów chłonnych), brak przerzutów pozwala na uniknięcie niniejszego zabiegu;

¹ Biopsja węzła wartowniczego jest to procedura diagnostyczna pozwalająca wiarygodnie ocenić stan pachowych węzłów chłonnych [21]

- radioterapia – najczęściej stosowana po operacji tzw. uzupełniająca/adjuwantowa;
- leczenie systemowe:
 - uzupełniające leczenie systemowe – stosuje się u większości chorych po radykalnym leczeniu operacyjnym w celu zniszczenia mikroprzerzutów, niewykrywalnych klinicznie:
 - chemioterapia – stosowana głównie w przypadku raków „potrójnie ujemnych” oraz innych typów biologicznych w zależności od czynników rokowniczych, w terapii skojarzonej z trastuzumabem w przypadku guzów HER2”dodatniego” i w większości podtypu luminalnego B HER2”ujemnego” Zazwyczaj chemioterapia jest przeprowadzana w 4-6 cyklach co 21 dni. Rozpoczyna się ją nie później niż po 8 tygodniach od operacji. Najczęściej stosowanym lekiem jest dokсорubicyna; leczenie trastuzumabem prowadzi się w skojarzeniu z chemioterapia a następnie w monoterapii tak aby całość leczenia trwała 1 rok. Zastosowanie trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym chorych na HER2”dodatniego” raka piersi znacząco poprawiło rokowanie w tej grupie chorych powodując 50% względne obniżenie ryzyka nawrotu oraz 30%-zmniejszenie ryzyka zgonu;
 - hormonoterapia uzupełniająca – stosowana u chorych z obecnością ekspresji receptorów estrogenowych i/lub progestagenowych. Może być stosowana jako terapia samodzielna, w przypadku gdy występuje małe prawdopodobieństwo nawrotu, lub też po uprzednio zastosowanej chemioterapii w przypadkach gdy ryzyko nawrotu lub rozsiewu jest średnie lub duże.. U kobiet przed menopauzą stosuje się tu: leuprorelinę i goserelinę (analogi LHRH) w terapii skojarzonej z tamoksyfenem, niekiedy operacyjne usunięcie jajników bądź też ich napromieniowanie w skojarzeniu z tamoksyfenem albo monoterapię tamoksyfenem. U kobiet po

- menopauzie: inhibitory aromatazy (w monoterapii lub sekwencyjnie z tamoksyfenem) lub monoterapię tamoksyfenem;
- o leczenie systemowe chorych na raka piersi w stadium uogólnionym – stosowane u chorych z przerzutami odległymi, w celu uzyskania remisji ognisk przerzutowych lub też łagodzenia objawów zaawansowanego nowotworu oraz spowolnienia tempa przebiegu nowotworu. Najczęściej stosuje się tu: docetaksel, paklitaksel, winorelbinę czy kapecytabinę. W przypadku raka HER2”dodatniego” stosuje się trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy u chorych z obecnością ekspresji receptorów estrogenowych lub przeciwwskazaniem dla chemioterapii – przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi HER2. Jeżeli występuje oporność na trastuzumab, zaleca się zastosowanie lapatynibu (wewnątrzkomórkowego inhibitora kinazy tyrozynowej receptorów HER1 i HER2). Można stosować się także hormonoterapię, w przypadku raka ze stwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych i progesteronowych, m.in. przy wolnym przebiegu nowotworu, lokalizacji pozamięszkowej lub bezobjawowym ich zajęciu, , obecności przeciwwskazań do chemioterapii. Stosuje się tu: tamoksyfen, fulwestrant, inhibitory aromatazy, progestageny oraz ablację jajników metodą chirurgiczną, napromienianiem bądź farmakologiczną [22].

3.9.1. Aktualna praktyka leczenia chorych na HER2”dodatniego” raka piersi w Polsce – Program lekowy

Obecnie zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.* w Polsce obowiązuje *Program lekowy leczenia raka piersi* [27]. W ramach tego programu lekowego finansowane jest ze środków publicznych leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem oraz leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną. Chorzy

kwalifikowani do powyższego programu lekowego muszą mieć przede wszystkim potwierdzoną nadekspresję receptora HER2 lub amplifikację genu HER2 w komórkach raka.

Pozostałe kryteria kwalifikacji i wyłączenia z *Programu lekowego leczenia raka piersi* oraz szczegółowy opis leczenia i badań wykonywanych w trakcie trwania tego programu przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* [9].

3.9.2. Podsumowanie polskich i zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych

W ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [9] wykonano przeszukiwanie polskich i zagranicznych wytycznych oraz rekomendacji poniżej przedstawiono wnioski z odnalezionych dokumentów.

Wytyczne i rekomendacje dotyczące leczenia wczesnego raka piersi HER2” dodatniego”

[Redacted content]

Wytyczne i rekomendacje dotyczące leczenia uogólnionego raku piersi HER2” dodatniego”

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Interwencja – trastuzumab w podaniu podskórnym

Produkt leczniczy Herceptin® s.c. został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 27 sierpnia 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited®. Lek dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań, w dawce 600 mg/5ml [4].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC, ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) trastuzumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; cytostatyki; pozostałe leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne; kod ATC: L 01 X C 03 [4].

Zarejestrowane wskazanie

„Produkt Herceptin® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami:

- w monoterapii w leczeniu tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracyklinę i taksan, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia;
- w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracyklina jest niewskazana;
- w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami;

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem;

Produkt Herceptin® jest także wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium:

- po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana);
- po chemioterapii adjuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem;
- w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny;
- w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową i następnie w terapii adjuwantowej opartej o lek Herceptin® w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza o średnicy > 2 cm.

Produkt Herceptin® powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których za pomocą odpowiednio zwalidowanych testów w komórkach guza stwierdzono albo nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2 [4].

Dawkowanie i sposób przyjmowania

Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2. Stosowanie leku Herceptin® powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej [4].

Bardzo ważne jest, aby każdorazowo sprawdzać etykiety produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (do podawania dożylnego lub o stałej dawce do podawania podskórnego), zgodna z zaleceniami. Produkt Herceptin® o stałej dawce do podawania podskórnego nie jest przeznaczony

do podawania dożylnego i powinien być stosowany wyłącznie w formie wstrzyknięcia podskórnego [4].

W chwili obecnej dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących zamiany postaci leku na inną [4].

Zalecaną stałą dawką leku Herceptin® do podawania podskórnego jest 600 mg/5 ml niezależnie od masy ciała pacjenta. Nie ma konieczności podawania dawki nasycającej. Dawkę należy podawać podskórną przez 2–5 minut co 3 tygodnie [4].

Dawkę 600 mg należy podawać wyłącznie w postaci wstrzyknięcia podskórnego trwającego 2–5 minut. Zastrzyk należy podawać zamiennie w lewe i prawe udo. Kolejne zastrzyki należy podawać w miejscu oddalonym od miejsca podawania poprzedniego o przynajmniej 2,5 cm. Nie należy podawać zastrzyku w miejscu, w którym skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bolesna lub stwardniała. Jeżeli podczas terapii produktem Herceptin® stosowane są inne leki podawane podskórną, należy wstrzykiwać je w innym miejscu. Pacjentów należy obserwować, przez co najmniej sześć godzin po pierwszym wstrzyknięciu leku oraz przez dwie godziny po kolejnych wstrzyknięciach pod kątem objawów reakcji związanych z podaniem leku [4].

5. Komparatory oraz sposób ich refundacji

[REDACTED]

6. Przegląd systematyczny

6.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed)),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

Przeszukano również strony organizacji onkologicznych ASCO (ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) i ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej), w celu odnalezienia abstraktów konferencyjnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa TRAS s.c.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa trastuzumabu w podaniu podskórnym przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 6.3.2, 6.4.2.

6.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne

6.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (trastuzumab, herceptin) oraz sposobu podania interwencji (podskórne oraz używanych w publikacjach skrótów, tj.: SC, SQ, sub-cu, sub-Q, s.c.). Nie zawężono strategii wyszukiwania o populację docelową w celu zwiększenia czułości wyszukiwania, natomiast zastosowano ograniczenie do słów kluczowych, określających sposób podania interwencji. Wynikało to z istnienia licznych badań dla

trastuzumabu w podaniu dożylnym (wybranego komparatora). Nie zawężano strategii terminami odnoszącymi się do metodyki poszukiwanych publikacji.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej interwencji badanej oraz nazwy handlowej w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy dodatkowej (CRD) przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.4.

6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne² z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [31] które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z rakiem piersi HER2”dodatniego” we wczesnym stadium (kwalifikujący się do leczenia adjuwantowego) lub z przerzutami;

² przeglądy spełniające kryteria Cook’a [5]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

- **interwencja:** trastuzumab w podaniu podskórnym w monoterapii lub w schemacie z chemioterapią, w dawce skoncentrowanej 600 mg / 5 ml;
- **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [31])). Dodatkowym kryterium był język publikacji – włączono przeglądy w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. badanie przeprowadzone na zdrowych mężczyznach, chorzy z rakiem piersi bez potwierdzonej nadekspresji lub amplifikacji genu HER2 lub z brakiem tych stanów;
- **interwencja:** interwencja inna niż wyżej wymieniona, np.: trastuzumab w podaniu dożylnym w różnych dawkach, jak również trastuzumab w podaniu podskórnym, ale w dawce określonej na podstawie masy ciała a nie w postaci skoncentrowanej dawki 600 mg / 5 ml;
- **metodyka:** badania pierwotne, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków (ang. *case-series*), opracowania pogładowe, publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

6.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 907 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 146 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*).

Z powodu braku opracowań wtórnych dla interwencji badanej zdecydowano przeprowadzenie kolejnego etapu przeglądu systematycznego, którego głównym celem byłoby odnalezienie badań pierwotnych dla badanej interwencji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.7.



6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

6.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie zastosowano tą samą strategię wyszukiwania, co w I etapie przeglądu (opis w rozdziale 6.3.1.). Strategia ta zawierała terminy odnoszące się do interwencji

badanej (trastuzumab, herceptin), zawężonej o terminy dotyczące sposobu podania badanej interwencji (podanie podskórne oraz stosowne w literaturze odpowiednie skróty). Strategii wyszukiwania nie zawężano o metodykę wyszukiwanych badań oraz o populację docelową. Nie stosowano również zawężania strategii terminami odnoszącymi się do komparatorów. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej. Natomiast na stronach ASCO, ESMO i EMA zastosowano czułą strategię zawężoną o populację docelową, z uwagi na bardzo dużą liczbę trafień.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla trastuzumabu w podaniu podskórnym w leczeniu raka piersi HER2”dodatniego” we wczesnym stadium lub z przerzutami, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku oraz populacji docelowej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.3 Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.4.

6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań odnalezionych w głównych bazach:

- **populacja:** chorzy z rakiem piersi HER2⁺ „dodatniego” we wczesnym stadium (kwalifikujący się do leczenia adjuwantowego) lub z przerzutami;
- **interwencja:** trastuzumab w podaniu podskórnym w monoterapii lub w schemacie z chemioterapią, w dawce skoncentrowanej 600 mg/ 5 ml;
- **komparatory:**
 - trastuzumab w podaniu dożylnym musi być podawany w jednym z dwóch schematów dawkowania: 1-tygodniowym (dawka nasycająca 4 mg/kg m.c., dawka podtrzymująca 2 mg/kg) lub 3 tygodniowym (dawka nasycająca 8 mg/kg m.c., dawka podtrzymująca 6 mg/kg);
 - trastuzumab podawany dożylnie w monoterapii (w przypadku porównania z trastuzumabem podawanym podskórnie w monoterapii);
 - trastuzumab podawany dożylnie w schemacie z chemioterapią (w przypadku porównania z trastuzumabem podawanym podskórnie w schemacie z chemioterapią)³;
 - brak komparatora w przypadku badania jednoramiennych.

³ Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej muszą być jednakowe schematy chemioterapii

- **punkty końcowe:** nie zastosowano żadnego ograniczenia;
- **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji⁴), abstrakty konferencyjne, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu.

Kryteria wykluczenia badań odnalezionych w głównych bazach:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. badanie przeprowadzone na zdrowych mężczyznach, chorzy z rakiem piersi bez potwierdzonej nadekspresji lub amplifikacji genu HER2 lub z brakiem tych stanów;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. trastuzumab w postaci wlewu dożylnego w różnych dawkach, jak również trastuzumab w podaniu podskórnym, ale w dawce określonej na podstawie masy ciała a nie w postaci skoncentrowanej dawki 600 mg/ 5 ml;
- **komparator:** inny niż wyżej wymieniony lub nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych dla ocenianej technologii medycznej;
- **punkty końcowe:** nie dotyczy, gdyż nie zastosowano żadnego ograniczenia;
- **metodyka:** opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań szukanych w bazach dodatkowych

W bazach organizacji onkologicznych ASCO i ESMO celem było odnalezienie publikacji, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności i

⁴ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

bezpieczeństwa TRAS s.c. u chorych z rakiem piersi HER2”dodatniego” we wczesnym stadium lub z przerzutami. Zatem kryteria włączenia i wykluczenia były spójne z wyżej opisanymi dla baz głównych. W pozostałych bazach dodatkowych szukano danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu s.c.. Zatem do opisanych wyżej kryteriów wprowadzono ograniczenia odnośnie punktów końcowych, iż mają dotyczyć oceny profilu bezpieczeństwa TRAS s.c.

6.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 907 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę organizacji onkologicznej ASCO, na której odnaleziono 1 794 publikacje;
- stronę organizacji onkologicznej ESMO, na której odnaleziono 33 publikacje;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 222 publikacje;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 8 publikacji;
- rejestry badań klinicznych, w których odnaleziono 985 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 17 publikacji;

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 badanie *HannaH* (publikacja *Ismael 2012*) [36] i jeden abstrakt konferencyjny (*Pivot 2012* [38]) dla badania *PreHer* [39]. Do badania *HannaH* włączono również nieopublikowane dane z rejestru badań klinicznych *National Institute of Health* - www.clinicaltrials.gov, służące rozszerzeniu informacji o okresie raportowania danych (*NCT00950300*). W badaniu tym oceniana jest skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu s.c. w porównaniu do trastuzumabu i.v. w leczeniu wczesnego stadium raka piersi HER2”dodatniego”. W przypadku badania

PrefHer w pierwszej kolejności odnaleziono abstrakt konferencyjny, a następnie dane z rejestru badań klinicznych (*NCT01401166*). Na drodze bezpośredniego kontaktu z autorem uzyskano również dodatkową publikację (*Pivot 2013* [39]), w której przedstawiono dane dotyczące oceny preferencji chorych i satysfakcji personelu medycznego z podania podskórnego bądź dożylnego TRAS. Dane z tego badania zostały przedstawione w ocenie dodatkowej.

Odnaleziono również abstrakt konferencyjny dotyczący badania *cross-over* porównującego trastuzumab w podaniu podskórnym względem podania dożylnego (*De Cock 2012* [36]). Przedstawiono w nim wyniki oszczędności czasu wynikające z podania leku podskórnym względem podania dożylnego. Wnioski z tego abstraktu zostały przedstawione w dyskusji.

Nie odnaleziono natomiast badań porównujących badaną interwencję z wybranym komparatorem w leczeniu chorych na raka piersi HER2”dodatniego” z przerzutami.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 4 publikacje: 2 badania kliniczne będące na etapie rekrutowania uczestników, a także 2 badania będące w trakcie fazy przed rekrutacją chorych. Dwa badania były jednoramienne i oceniano w nich trastuzumab w podaniu podskórnym jako terapię uzupełniającą w leczeniu raka piersi HER2”dodatniego” we wczesnym stadium (*NCT01566721*, *NCT01926886*). W pozostałych dwóch badaniach celem było przedstawienie preferencji chorych z przerzutowym (*NCT01810393*) lub zaawansowanym (*NCT01875367*) rakiem piersi dotyczących podania trastuzumabu (TRAS s.c. vs TRAS i.v.).

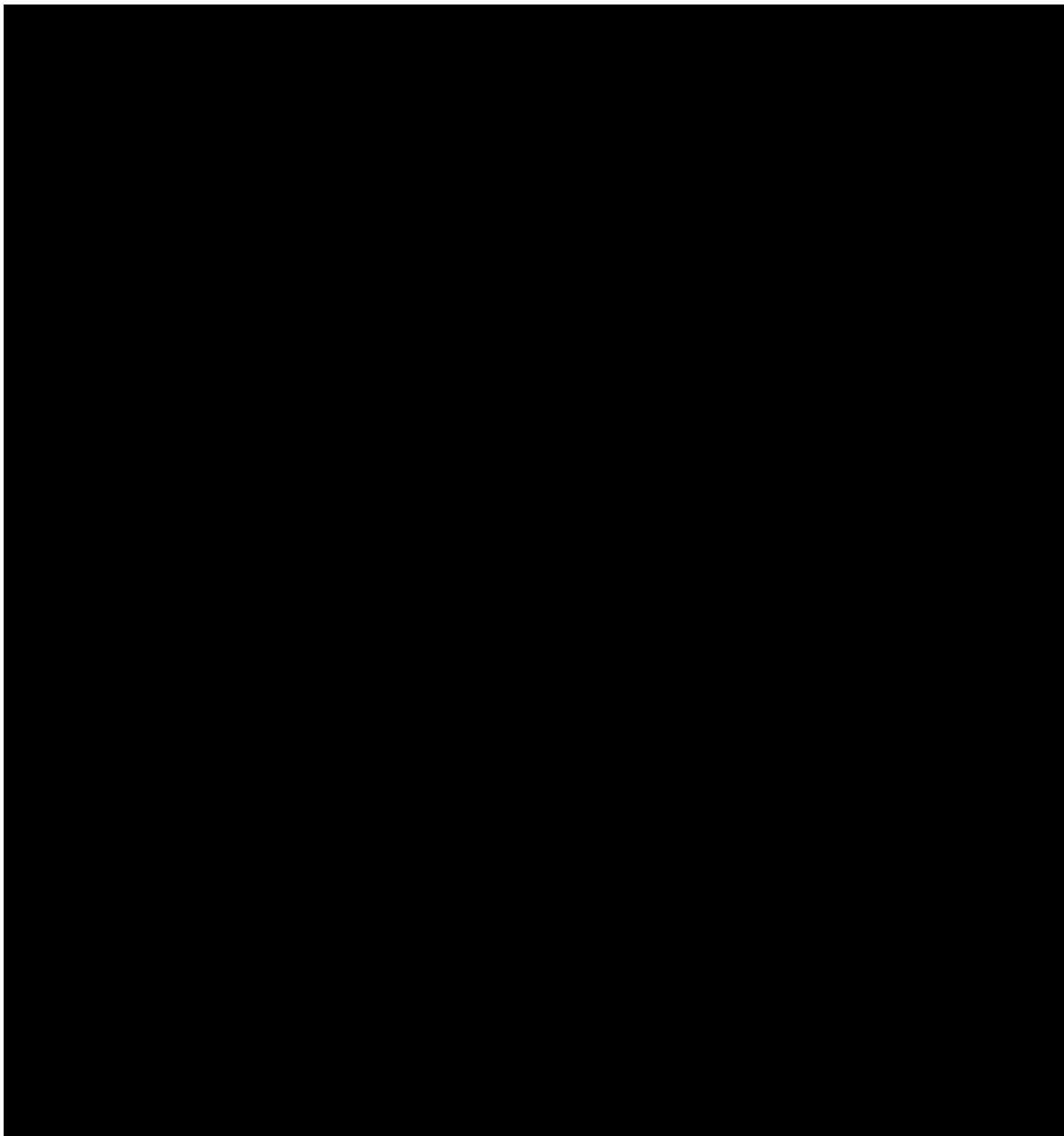
Badania trwające spełniające kryteria włączenia do analizy zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 10.1.

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach ASCO, ESMO oraz FDA, EMA i URPLWMIPB nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu

systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profili bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, w tym również informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappą pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.7.



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

6.5. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [15]. W załączniku 10.6 przedstawiono wzór skali (Tabela 44).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [11] (wzór skali w tabeli w załączniku 10.6).

6.6. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak odpowiedzi na leczenie) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas do odpowiedzi na leczenie) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 8.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

W przypadku, gdy dane dla różnych interwencji pochodziły od tej samej grupy chorych (tj. badania *cross-over*, uwzględniające łączne wyniki przed i po skrzyżowaniu grup) obliczania parametrów względnych i/lub bezwzględnych jest możliwe w przypadku, gdy podano wyniki jednostkowe. W przypadku braku takich danych nie wykonywano obliczeń.

6.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

6.7.1. Charakterystyka badania *HannaH*

Do analizy włączono jedno badanie eksperymentalne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo: *HannaH* [36]. Było to badanie randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe i niezaślepienie. Oceniano w nim skuteczność i bezpieczeństwo TRAS s.c. w porównaniu do TRAS i.v. w leczeniu wczesnego stadium raka piersi HER2”dodatniego”. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w powyższym badaniu miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*) oraz oceny bezpieczeństwa stosowania TRAS s.c., w porównaniu do TRAS i.v.

Dla równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących farmakokinetyki podejście *non-inferiority* zostało spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 90% przedziału ufności średniego stosunku geometrycznego stężenia leku w surowicy po podaniu podskórnym a stężenia leku w surowicy po podaniu dożylnym wynosiła 0,8 lub więcej. Aby osiągnąć moc testu na poziomie 80%, liczebność próby powinna wynosić 130 chorych w każdej z grup, zakładając, że współczynniki zmienności międzyosobniczej wynosi 60%, a różnica średnich geometrycznych wynosi 5%.

Dla równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności podejście *non-inferiority* zostało spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla różnicy w pCR (ang. *pathologic complete response* – całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie) [podanie podskórne minus podanie dożylne] wynosiła powyżej –12,5%. Przy założeniu, że co najmniej 40% chorych w każdej z grup osiągnęło pCR, aby osiągnąć założenie *non-inferiority* z mocą testu na poziomie 80% liczebność próby powinna wynosić 552 chorych (z dopuszczalną 10% utratą chorych).

Ze względu na przyjętą hipotezę badawczą *non-inferiority* analiza dla farmakokinetyki i skuteczności przeprowadzona została dla populacji *per-protocol* (PP). W ramach

analizy wrażliwości przeprowadzono analizę wyników w populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem). Zgodnie z wytycznymi ICH (ang. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* – międzynarodowa konferencja w sprawie harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji środków leczniczych stosowanych u ludzi) przyjętymi przez EMA [14] należy uznać, że podejście to jest w pełni uzasadnione i nie stanowi ograniczenia, ponieważ analiza dla populacji ITT jest niekonserwatywna i daje bardziej wiarygodne rezultaty tylko dla podejścia *superiority*.

Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność populacji oceniono za pomocą skali Jadad na 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

W powyższym badaniu stosowano 24 tygodniową neoadjuwantową chemioterapię w połączeniu z 8 3-tygodniowymi cyklami trastuzumabu (w podaniu podskórnym - grupa badana) lub w podaniu dożylnym - grupa kontrolna). Po operacji natomiast stosowano adjuwantowe leczenie trastuzumabem (s.c. lub i.v.) w postaci 10 cykli (1 cykl trwający 3 tygodnie).

W badaniu tym uczestniczyły chore powyżej 18 roku życia z nowozdiagnozowanym, nieprzerzutowym, pierwotnym, inwazyjnym gruczolakorakiem piersi w stadium I- IIIC. Włączano chore z guzem o średnicy co najmniej 1 cm, potwierdzonym badaniem USG lub o średnicy co najmniej 2 cm, zdiagnozowanych na podstawie badania palpacyjnego. Wszystkie chore musiały mieć potwierdzoną HER2 "dodatniego" guza (IHC: 3+ albo pozytywna hybrydyzacja in situ). Dodatkowo musiały one być w stanie sprawności ECOG wynoszącym: 0-1 przed włączeniem do badania. Przed rozpoczęciem leczenia trastuzumabem obligatoryjnie przeprowadzano także badanie funkcji serca. U zakwalifikowanych chorych frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) musiała wynosić co najmniej 55%.

Liczebność populacji w powyższym badaniu wynosiła 596 chorych, z czego do grupy badanej (TRAS s.c.) ostatecznie zostało włączone 260 chore a do grupy kontrolnej (TRAS i.v.) 263 chore.

W badaniu *HannaH* stosowano następujący schemat leczenia: terapię trastuzumabem w podaniu s.c. (dawka skoncentrowana 600mg/5ml, jako zastrzyk w udo podawany ręcznie ze stałą szybkością przez 5 minut) lub i.v. (dawka inicjująca- 8 mg/kg, oraz dawki podtrzymujące 6 mg/kg m.c.) podawano pierwszego dnia każdego 3-tygodniowego cyklu, przez 8 cykli terapii neoadjuwantowej oraz 10 cykli terapii adjuwantowej. W trakcie terapii neoadjuwantowej łącznie z trastuzumabem stosowano terapię docetakselem w dawce 75 mg/m² i.v., w cyklach 3-tygodniowych, przez pierwsze 4 cykle; po którym podano: 5-fluorouracyl, podawany w dawce 500 mg/ m², co 3-tygodnie; epirubicynę, podawaną w dawce 75 mg/ m², co 3-tygodnie; cyklofosfamid, podawany w dawce: 500mg/m², co 3-tygodnie przez kolejne 4 cykle (cykl od 5. do 8.). Następnie w obu grupach przeprowadzono operacyjne usunięcie guza, zgodnie z lokalną praktyką, po którym kontynuowano podawanie trastuzumabu s.c. lub i.v.

Dodatkowo stosowano również leczenie uzupełniające w fazie adjuwantowej (radioterapię i hormonoterapię), zgodnie z lokalną praktyką.

Okres leczenia został zaplanowany na 54 tygodnie, jednak nie wszystkie chore zakończyły leczenie. Nadal leczone są 144 chore w grupie TRAS i.v. i 141 chorych w grupie TRAS s.c.

Żadna z 596 chorych nie ukończyła jeszcze zaplanowanego na 2 lata po zakończeniu leczenia okresu obserwacji. Mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia dla chorych, które zakończyły leczenie w grupie TRAS s.c. wynosiła 12,4 miesiąca (zakres: 0,3-20,4 miesiąca), w grupie TRAS i.v. 12,2 miesiąca (zakres 1-20,8 miesiąca).

Wstępną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę zamieszczono w Załączniku (rozdział 10.5). Porównywane grupy nie różniły się pod względem cech demograficznych oraz stopnia zaawansowania i typu guza.

Tabela 9.
Charakterystyka badania włączonego do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TRAS s.c.)	Komparator (TRAS i.v.)
<i>HannaH</i>	RCT (ang. <i>randomized controlled trial</i> - randomizowane badanie kliniczne), niezaślepienie; IIA; <i>Non-inferiority</i>	Jadad: 3/5	24 tygodnie leczenia neoadjuwantowego: 8 cykli (1 cykl = 3 tygodnie) leczenia TRAS s.c. lub TRAS i.v. w połączeniu z chemioterapią; 30 tygodni leczenia adjuwantowego: 10 cykli (1 cykl = 3 tygodnie) leczenia TRAS s.c. lub TRAS i.v. w monoterapii. Łącznie jest to 18 cykli, czyli 54 tygodnie (ok. 1 roku i 2 tygodni leczenia trastuzumabem); mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia dla grupy TRAS s.c.: 12,4 miesiąca (zakres: 0,3-20,4 miesiąca), dla grupy TRAS i.v.: 12,2 miesiąca (zakres 1-20,8 miesiąca)	Dorośle kobiety ze zdiagnozowanym wczesnym stadium raka piersi HER2 ⁺ „dodatniego” (stadium I - IIIC)	Grupa badana: N= 260 Grupa kontrolna: N=263	<p>Terapia TRAS s.c. (trastuzumab s.c.), w skoncentrowanej dawce 600mg/5 ml, pierwszego dnia każdego 3-tygodniowego cyklu, przez 8 cykli terapii neoadjuwantowej oraz 10 cykli terapii adjuwantowej, jako zastrzyk w udo podawany ręcznie ze stałą szybkością przez 5 minut.</p> <p>Uwagi: <u>Neoadjuwantowa chemioterapia:</u> Terapia docetakselem w dawce 75 mg/m² i.v., w cyklach 3-tygodniowych, przez pierwsze 4 cykle; po którym podano: 5-fluorouracyl, podawany w dawce 500 mg/m², co 3-tygodnie; epirubicynę, podawaną w dawce 75 mg/m², co 3-tygodnie; cyklofosfamid, podawany w dawce: 500mg/m², co 3-tygodnie przez kolejne 4 cykle (cykl od 5. do 8.); następnie przeprowadzono operacyjne usunięcie guza, zgodne z lokalną praktyką, po którym przez rok kontynuowano podawanie trastuzumabu s.c. lub i.v. <u>Leczenie uzupełniające:</u> w fazie adjuwantowej: radioterapia i terapia hormonalna były stosowane zgodnie z lokalną praktyką. Funkcjonowanie serca było monitorowane u każdego chorego za pomocą echokardiografii co 3 miesiące.</p>	<p>Terapia TRAS i.v. (trastuzumab i.v.), w dawce inicjującej- 8 mg/kg, oraz dawkach podtrzymujących 6 mg/kg m.c. pierwszego dnia każdego 3-tygodniowego cyklu, przez 8 cykli terapii neoadjuwantowej oraz 10 cykli terapii adjuwantowej.</p>

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

Punktami końcowymi analizowanymi w badaniu *HannaH* były:

Pierwszorzędowe:

- całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie na podstawie badania patomorfologicznego (ang. *pathological complete response*), oceniana po operacji pomiędzy 8. i 9. cyklem terapii (moment pomiaru dla tego punktu końcowego ustalony na podstawie *NCT00950300*);
- stężenie trastuzumabu w surowicy krwi (farmakokinetyka) – pomiar stężenia trastuzumabu w surowicy krwi wykonywano 1. dnia w czasie od 1. do 13. cyklu podawania trastuzumabu (w badaniu wyniki przedstawione tylko dla okresu sprzed operacji).

Drugorzędowe:

- pełna całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie na podstawie badania patomorfologicznego (ang. *total pathological complete response*), oceniana po operacji pomiędzy 8. i 9. cyklem terapii (moment pomiaru dla tego punktu końcowego ustalony na podstawie *NCT00950300*);
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response*), oceniana po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii (moment pomiaru dla tego punktu końcowego ustalony na podstawie *NCT00950300*);
- czas do odpowiedzi na leczenie oceniany przed zakończeniem leczenia lub po około 12,2 lub 12,4 miesiącach [medianą] obserwacji po zakończeniu leczenia (okres ten został przyjęty na podstawie informacji zawartych w publikacji dotyczących czasu dla jakiego wstępnie analizowano dane);
- stabilizacja choroby (mierzone po 2., 4., 6. i 8. cyklu leczenia⁵);
- progresja choroby (mierzone po 2., 4., 6. i 8. cyklu leczenia⁶);

⁵ W badaniu określono, że odpowiedź na leczenie oceniano 1. dnia 3., 5. i 7. cyklu oraz przed operacją, co jest tożsame z danymi *NCT00950300* z rejestru badań klinicznych, w których określono, że odpowiedź oceniano po 2., 4., 6. i 8. cyklu leczenia

⁶ Wyjaśnienie powyżej.

- czas przeżycia wolny od zdarzenia (EFS, ang. *event-free survival*) i czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), ze względu na zbyt krótki okres obserwacji chorych nie zostały przedstawione w publikacji – po zakończeniu leczenia przewidziany był 2 letni okres obserwacji, jednak z uwagi na dobre rokowania chorych dla osiągnięcia wyników OS i EFS rozpatrywane jest wydłużenie okresu obserwacji; wyniki dla tych punktów końcowych spodziewane są po 6 latach obserwacji;
- bezpieczeństwo w tym zgony, raportowane przez cały okres trwania leczenia czyli maksymalnie 54 tygodnie, na podstawie *NCT00950300* stwierdzono, iż docelowo bezpieczeństwo będzie analizowane w czasie trwania badania;
- immunogenność, określana na podstawie próbek krwi pobranych w 1. dniu 2., 5., 13. i 18. cyklu terapii i podczas wizyt kontrolnych w 3., 6., 12., 18. i 24. Miesiącu okresu obserwacji po zakończeniu leczenia (po podaniu ostatniej dawki leku).

Należy wziąć pod uwagę fakt, że obserwacje w badaniu *HannaH* nie są jeszcze zakończone (planowany termin zakończenia badania: czerwiec 2017), a wyniki podano dla chorych, którzy ukończyli 54 tygodniową terapię (zarówno fazę neoadjuwantową jak i adjuwantową), a także dla tych którzy są jeszcze w trakcie trwania terapii (ponad połowa zrandomizowanych chorych). Podany w badaniu planowany okres leczenia (54 tygodnie) przyjęto jako maksymalny czas mogący służyć analizie wyników bezpieczeństwa⁷, natomiast w analizie skuteczności operowano głównie czasem pomiarów parametrów dotyczących ustalonych punktów końcowych (pomiar po danej liczbie zakończonych cykli leczenia).

W badaniu w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) i czas przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS, ang. *event-free survival*), jednak ze względu na niewystarczający okres obserwacji chorych, wyniki nie zostały przedstawione w publikacji. W protokole znajduje się informacja o ramach czasowych dla tych punktów

⁷ Autorzy publikacji *HannaH* podali informację, że podczas oceny bezpieczeństwa będą uwzględniać wyniki dla chorych, dla których mieli dane z okresu leczenia, należy jednak podkreślić, że po zakończeniu badania prawdopodobnie ocena bezpieczeństwa będzie analizowana w całym okresie trwania badania

końcowych wynoszących 6 lat, wyników można więc spodziewać się po upływie tego okresu.

Według Cochrane Handbook [13] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane za wyjątkiem przypadków, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W poniższej tabeli przedstawiono definicję oraz zestawienie punktów końcowych analizowanych w badaniu *HannaH*.

Tabela 10.
Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu *HannaH* włączonym do analizy

Punkt końcowy	Definicja	Opis
Całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie na podstawie badania patomorfologicznego	Brak inwazyjnych neoplastycznych komórek w piersi, akceptowana była obecność przewodowego raka <i>in situ</i> stwierdzane przez lokalnego patologa	Oceniana dla populacji: PP(<i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania) i dla populacji <i>intent-to treat</i> (ITT). Mierzona po operacji i gdy przynajmniej 100 chorych w każdej grupie ukończyło 1 roczne leczenie trastuzumabem
Pełna całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie na podstawie badania patomorfologicznego	Określana jako brak inwazyjnych neoplastycznych komórek w piersi i pachowych węzłach chłonnych po tej samej stronie stwierdzane przez lokalnego patologa	Oceniana dla populacji PP.
Obiektywna odpowiedź na leczenie	Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie	Odpowiedź oceniano na podstawie badania ultrasonograficznego lub przeprowadzonego przez lekarza badania przedmiotowego, u chorych z mierzalnym guzem na początku badania
Całkowita odpowiedź na leczenie	W badaniu nie podano definicji	Odpowiedź oceniano na podstawie badania ultrasonograficznego lub przeprowadzonego przez lekarza badania przedmiotowego, u chorych z mierzalnym guzem na początku badania. Wykonana dla populacji: <i>Per-protocol</i> (PP).
Częściowa odpowiedź na leczenie	W badaniu nie podano definicji	Odpowiedź oceniano na podstawie badania ultrasonograficznego lub przeprowadzonego przez lekarza badania przedmiotowego, u chorych z mierzalnym guzem na początku badania. Wykonana dla populacji: <i>Per-protocol</i> (PP).
Czas do odpowiedzi na leczenie (tyg.)	Czas pomiędzy pierwszym podaniem leku do dnia pierwszej częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie	Wykonana dla populacji: <i>Per-protocol</i> (PP).

Punkt końcowy	Definicja	Opis
Stabilizacja choroby	W badaniu nie podano definicji	Odpowiedź oceniano na podstawie badania ultrasonograficznego lub przeprowadzonego przez lekarza badania przedmiotowego, u chorych z mierzalnym guzem na początku badania. Wykonana dla populacji: <i>Per-protocol</i> (PP).
Progresja choroby	W badaniu nie podano definicji	Odpowiedź oceniano na podstawie badania ultrasonograficznego lub przeprowadzonego przez lekarza badania przedmiotowego u chorych z mierzalnym guzem na początku badania. Wykonana dla populacji: <i>Per-protocol</i> (PP).
Czas wolny od zdarzenia	Czas od randomizacji do nawrotu bądź progresji choroby (zmiany lokalne, regionalne, odległe, przeciwne); ze względu na zbyt krótki okres obserwacji wyniki nie zostały przedstawione w publikacji	W protokole znajduje się informacja o ramach czasowych dla tego punktu końcowego wynoszących 6 lat, wyników można więc spodziewać się po upływie tego okresu.
Przeżycie całkowite	Ze względu na zbyt krótki okres obserwacji wyniki nie zostały przedstawione w publikacji	W protokole znajduje się informacja o ramach czasowych dla tego punktu końcowego wynoszących 6 lat, wyników można więc spodziewać się po upływie tego okresu.

Punkt końcowy	Definicja	Opis
Profil bezpieczeństwa	<p>Zdarzenia/działania niepożądane raportowano i oceniano ich stopień ciężkości zgodnie z <i>National Cancer Institute Common Toxicity Scale</i> w wersji 3.0. [25]. Zastoinowa niewydolność serca oceniana była za pomocą kryteriów NYHA (<i>New York Heart Association</i>). Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane raportowano zgodnie z ustaleniami Międzynarodowej Konferencji Harmonizacji Wymagań dotyczących raportowania ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych (<i>International Conference of Harmonisation E2A</i>): ciężkie zdarzenie/działanie niepożądane to takie, które powoduje zgon, zagraża życiu, powoduje konieczność hospitalizacji lub wydłużenie czasu obecnej hospitalizacji, powoduje trwałe lub znaczące upośledzenie lub niezdolność do pracy, powoduje zaburzenia płodu lub wady wrodzone, zdarzenie/działanie klinicznie istotne, wymagające leczenia w celu zapobiegania wystąpienia wyżej wymienionym zdarzeniom/działaniom.</p> <p>Dana zbierano co 3 miesiące.</p>	Określana dla populacji ITT
Farmakokinetyka	Ocena stężenia trastuzumabu przed operacją, w tym czasie możliwe jest odzwierciedlenie stałego stężenia leku.	W celu zbadania farmakokinetyki zbierano próbki krwi.
Immunogenność	Ocena obecności przeciwciał anty-trastuzumab i anty-rHuPH-20 (ang. <i>recombinant human hyaluronidase PH-20</i> – rekombinowana ludzka hialuronidaza)	W celu oceny immunogenności zbierano próbki krwi.

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.7.2. Charakterystyka badania *PrefHer*

Do analizy dodatkowej włączono badanie *PrefHer*, w którym oceniano preferencję chorych i satysfakcję personelu medycznego z zastosowania TRAS s.c. względem TRAS i.v.. Badanie to było randomizowane, *cross-over* i niezaślepienie. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w powyższym badaniu miało na celu wykazanie wyższości stosowania TRAS s.c. nad TRAS i.v. (*superiority*).

Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność populacji oceniono za pomocą skali Jadad na 2 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Okres obserwacji w tym badaniu obejmował 8 cykli leczenia adjuwantowego: 4 cykle leczenia TRAS s.c., a następnie 4 cykle leczenia TRAS i.v. (grupa A) bądź odwrotnie: 4 cykle leczenia TRAS i.v. a następnie 4 cykle leczenia TRAS s.c. (grupa B) Jeden cykl trwał 3 tygodnie, minimalny okres obserwacji dla tego badania wynosił więc 24 tygodnie. Po tym okresie wszyscy chorzy pozostawali na terapii TRAS tak, aby łącznie otrzymać 18 cykli standardowego leczenia adjuwantowego.

Populację włączoną do badania stanowiły dorosłe chore ze zdiagnozowanym wczesnym stadium raka piersi HER2" dodatniego", które były w trakcie przyjmowania terapii trastuzumabem i.v. (maksymalnie 10 cykli terapii) lub nie przyjmowały leczenia trastuzumabem i.v..

W badaniu wzięło udział łącznie 236 chorych: 117 chorych w grupie badanej A i 119 chorych w grupie badanej B.

W pierwszej grupie (grupa A) chore w pierwszej kolejności przyjmowały trastuzumab s.c. podawany w dawce 600 mg/5mL przez 5 minut jako iniekcja podskórna co 3 tygodnie w cyklach 1.-4., a następnie trastuzumab i.v. w dawce początkowej 8 mg/kg (tylko chorzy, którzy nie rozpoczęli wcześniej terapii TRAS i.v.) a następnie w dawce podtrzymującej 6 mg/kg jako wlew dożylny trwający 30-90 minut w cyklach 5.-8.. W drugiej grupie (grupa B) przez pierwsze 4 cykle chorzy przyjmowali trastuzumab i.v., a następnie, przez kolejne 4 cykle, trastuzumab s.c. w dawkach takich jak w grupie pierwszej.

Wstępną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę zamieszczono w Załączniku (rozdział 10.5). Porównywane grupy nie różniły się pod względem cech demograficznych oraz stopnia zaawansowania i typu guza.

Tabela 11.
Charakterystyka badania włączonego do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja w grupie A (TRAS s.c. ->TRAS i.v.)	Interwencja w grupie B (TRAS i.v. ->TRAS s.c.)
PrefHer	RCT (ang. <i>randomized controlled trial</i> - randomizowane badanie kliniczne), niezaślepienie; IIA; <i>cross-over</i> , <i>Superiority</i>	Jadad: 2/5	okres obserwacji obejmuje: 8 cykli leczenia adjuwantowego: 4 cykle (1 cykl = 3 tygodnie) leczenia TRAS s.c., a następnie 4 cykle leczenia TRAS i.v. bądź odwrotnie: 4 cykle leczenia TRAS i.v. a następnie 4 cykle leczenia TRAS s.c. Po tym okresie wszyscy chorzy kontynuowali terapię TRAS tak, aby łącznie otrzymać 18 cykli standardowego leczenia adjuwantowego	Dorośle kobiety ze zdiagnozowanym wczesnym stadium raka piersi HER2 ⁺ „dodatniego”, które są w trakcie przyjmowania terapii trastuzumabem i.v. (maksymalnie 10 cykli terapii) lub nie przyjmowały leczenia trastuzumabem i.v..	Grupa badana A: N= 117 Grupa badana B: N=119	trastuzumab s.c. podawany w dawce 600 mg/5mL przez 5 minut jako iniekcja podskórna co 3 tygodnie w cyklach 1.-4.; trastuzumab i.v. w dawce początkowej 8 mg/kg co 3 tygodnie (tylko chorzy, którzy nie rozpoczęli wcześniej terapii TRAS i.v.) a następnie w dawce podtrzymującej 6 mg/kg jako wlew dożylny trwający 30-90 minut w cyklach 1.-4.; trastuzumab s.c. podawany w dawce 600 mg/5mL przez 5 minut jako iniekcja podskórna co 3 tygodnie w cyklach 5.-8.	trastuzumab i.v. w dawce początkowej 8 mg/kg co 3 tygodnie (tylko chorzy, którzy nie rozpoczęli wcześniej terapii TRAS i.v.) a następnie w dawce podtrzymującej 6 mg/kg jako wlew dożylny trwający 30-90 minut w cyklach 1.-4.; trastuzumab s.c. podawany w dawce 600 mg/5mL przez 5 minut jako iniekcja podskórna co 3 tygodnie w cyklach 5.-8.

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PrefHer*

Ocenianymi punktami końcowymi w badaniu *PrefHer* były:

- preferencje chorych dotyczące zastosowania TRAS s.c. lub TRAS i.v.;
- satysfakcja personelu medycznego z zastosowania TRAS s.c. lub TRAS i.v.;

W badaniu przeprowadzono również analizę bezpieczeństwa, jednak wyniki przedstawiono wspólnie dla grup TRAS s.c. i TRAS i.v., dlatego nie zostały one uwzględnione w analizie.

Na podstawie danych z rejestru, pozostałymi punktami końcowymi założonymi przez badaczy są:

- oszczędności wynikające z zastosowania TRAS s.c. względem TRAS i.v.;
- czas przeżycia wolny od zdarzenia (ang. *event-free survival*);
- immunogenność.

W chwili obecnej nie opublikowano jednak wyników dla tych punktów końcowych.

6.8. Ocena skuteczności TRAS s.c. vs. TRAS i.v.

Skuteczność trastuzumabu podawanego podskórnym (TRAS s.c.) względem trastuzumabu podawanego dożylnie (TRAS i.v.) oceniono na podstawie badania *HannaH* względem następujących punktów końcowych:

- całkowita i pełna całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie na podstawie badania patomorfologicznego oceniana po operacji pomiędzy 8. i 9. cyklem terapii;
- obiektywna odpowiedź na leczenie, całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie, stabilizacja lub progresja choroby mierzone po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii;
- czas do odpowiedzi na leczenie oceniany przed zakończeniem leczenia lub po około 12,2 lub 12,4 miesiącach [mediana] obserwacji po zakończeniu leczenia.

Punkt końcowy całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego) w badaniu *HannaH* uznawany jest za pierwszorzędowy punkt końcowy. Wytyczne FDA [8] wskazują na potrzebę przeprowadzenia odpowiednich badań klinicznych w celu wykazania istotności klinicznej tego punktu, m.in. na podstawie związku tego punktu końcowego z długofalowymi punktami takimi jak czas przeżycia wolny od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*) czy przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*). W chwili obecnej przeprowadzana jest metaanaliza, która ma na celu wykazanie, że na podstawie pCR można najprawdopodobniej przewidzieć korzyści kliniczne badanej terapii, poprzez korelację tego punktu końcowego z DFS lub OS.

Porównanie wyników pomiędzy grupą TRAS s.c. i TRAS i.v. dla tych punktów końcowych zostały przedstawione w poniższych rozdziałach.

W przypadku, gdy różnica między grupami nie była statystycznie istotna interpretowano parametr OR, natomiast w sytuacji gdy wykazano istotną statystycznie różnicę interpretowano parametry OR, RD i NNT lub NNH.

6.8.1. Odpowiedź na leczenie

Na podstawie badania *HannaH* możliwe było porównanie odpowiedzi na leczenie w grupie TRAS s.c. względem TRAS i.v. Dla populacji ITT i PP oceniano całkowitą patologiczną odpowiedź na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego), dodatkowo dla populacji PP oceniano: pełną całkowitą patologiczną odpowiedź na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego), obiektywną odpowiedź na leczenie, całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie, stabilizację choroby i progresję choroby.

Ze względu na przyjętą hipotezę badawczą *non-inferiority* analiza dla skuteczności przeprowadzona została dla populacji *per-protocol* (PP). W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem). Zgodnie z wytycznymi ICH (ang. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* – międzynarodowa konferencja w

sprawie harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji środków leczniczych stosowanych u ludzi) przyjętymi przez EMA [14] należy uznać, że podejście to jest w pełni uzasadnione i nie stanowi ograniczenia analizy wyników, ponieważ analiza dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) jest niekonserwatywna i daje bardziej wiarygodne rezultaty tylko dla podejścia *superiority*, natomiast w przypadku testowania hipotezy typu *non-inferiority* analizę należy przeprowadzać w populacji PP.

Szczegółowe informacji na temat założeń do analizy statystycznej z badania znajdują się w rozdziale 6.7.1.

W tabeli znajdującej się poniżej (Tabela 13) zamieszczono informację na temat istotności statystycznej dotyczącej różnicy pomiędzy terapiami oraz wniosek na temat *non-inferiority*. W badaniu podano jedynie graniczną wartość, na podstawie której można wykazać hipotezę *non-inferiority* dla pCR w populacji PP. W przypadku pozostałych wyników dla populacji PP założono, że dla tych punktów końcowych celem było również wykazanie, że TRAS s.c. jest nie mniej skuteczny niż TRAS i.v. (*non-inferiority*). Jednak w badaniu nie podano granicznej wartości, na podstawie której można wykazać hipotezę *non-inferiority*. Zdecydowano, że zostanie oceniona istotność statystyczna dla różnicy pomiędzy ocenianymi lekami. Brak istotnych statystycznie różnic można interpretować jako wykazywanie, że TRAS s.c. jest nie mniej skuteczny od TRAS i.v.

Wyniki dla populacji ITT analizowano w ramach analizy wrażliwości (Tabela 13).

W przypadku całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego ocenianego po operacji pomiędzy 8. a 9. cyklem terapii) w populacji PP, odsetek chorych wyższy jest w grupie TRAS s.c. (45,4%) niż w grupie TRAS i.v. (40,7%).

Całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego ocenianego po operacji pomiędzy 8. a 9. cyklem terapii) dla populacji ITT w grupie TRAS s.c. wystąpiła wśród 42,2% chorych a w grupie TRAS i.v. wśród 37,4% chorych. [REDACTED]

Pełna całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego ocenianego po operacji pomiędzy 8. a 9. cyklem terapii) wystąpiła wśród 39,2% chorych w grupie TRAS s.c. i wśród 34,2% chorych w grupie TRAS i.v.. [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu nie podano dokładnej granicy, do której należy odnieść wyniki, jednak należy podkreślić, że są one bardzo zbliżone do wyników dla pCR. Wyniki dla pełnej całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie potwierdzają wnioskowanie z wyników oceniających pCR.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (oceniana po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii) została zaobserwowana wśród 87,2% chorych w grupie TRAS s.c. i 88,8% chorych w grupie TRAS i.v. [REDACTED]

Wyższy odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie (ocenianą po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii) został odnotowany w grupie TRAS s.c. (21,7%) niż w grupie TRAS i.v. (21,2%), [REDACTED]

W przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie (ocenianej po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii) w populacji PP, odsetek chorych wyższy jest w grupie TRAS s.c. (65,5%) niż w grupie TRAS i.v. (67,7%). [REDACTED]





Stabilizacja choroby (oceniana po 2., 4., 6., 8. cyklu terapii) została odnotowana częściej w grupie TRAS s.c. (6,2% chorych) niż w grupie TRAS i.v. (3,8% chorych).

W przypadku progresji choroby (ocenianej po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii), a częstość występowania tego punktu wyniosła 2,3% i 1,9% chorych odpowiednio w grupach TRAS s.c. i TRAS i.v.

Dla zbliżonego odsetka chorych, 4,3 w grupie TRAS s.c. i 5,4 chorych w grupie TRAS i.v., odnotowano brak odpowiedzi na leczenie, bądź brak danych, (oceniane po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii).

Wyniki dla częstości występowania odpowiedzi na leczenie zawarte zostały w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Odpowiedź na leczenie w trakcie trwania badania – analiza dla populacji PP

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	non- inferiority
	n (%)	N	n (%)	N				
Całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego ocenianego po operacji pomiędzy 8. a 9. cyklem terapii)								
<i>HannaH</i>	118 (45,4)	260	107 (40,7)	263				
Pełna całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego ocenianego po operacji pomiędzy 8. a 9. cyklem terapii)								

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	non-inferiority
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>HannaH</i>	102 (39,2)	260	90 (34,2)	263				
Obiektywna odpowiedź na leczenie (oceniana po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii)*								
<i>HannaH</i>	225 (87,2)	258	231 (88,8)	260				
Całkowita odpowiedź na leczenie (oceniana po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii)*								
<i>HannaH</i>	56 (21,7)	258	55 (21,2)	260				
Częściowa odpowiedź na leczenie (oceniana po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii)*								
<i>HannaH</i>	169 (65,5)	258	176 (67,7)	260				
Stabilizacja choroby (oceniana po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii)*								
<i>HannaH</i>	16 (6,2)	258	10 (3,8)	260				
Progresja choroby (oceniana po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii)*								
<i>HannaH</i>	6 (2,3)	258	5 (1,9)	260				
Brak danych, brak oceny odpowiedzi na leczenie (oceniana po 2., 4., 6. i 8. cyklu terapii) dla populacji PP*								
<i>HannaH</i>	11 (4,3)	258	14 (5,4)	260				

*wyniki dla populacji z mierzalnym guzem na początku badania

**w przypadku wyników dla populacji PP dla punktu końcowego pCR dolna granica przedziału ufności jest wyższa niż przyjęta minimalna wartość -12,5%, zatem terapia TRAS s.c. jest nie mniej skuteczna niż TRAS i.v.

***w badaniu nie podano granicznej wartości, na podstawie której można wykazać hipotezę *non-inferiority*. Zdecydowano, że zostanie oceniona istotność statystyczna dla różnicy pomiędzy ocenianymi lekami. Brak istotnych statystycznie różnic można interpretować jako wykazywanie, że TRAS s.c. jest nie mniej skuteczny od TRAS i.v. Wnioskowanie to uznano za zasadne, gdyż dolna granica przedziału ufności jest wyższa niż przyjęta dla pCR minimalna wartość -12,5%.

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

Tabela 13.

Odpowiedź na leczenie w trakcie trwania badania – analiza dla populacji ITT

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	non-inferiority
	n (%)	N	n (%)	N				
Całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego ocenianego po operacji pomiędzy 8. a 9. cyklem terapii) dla populacji ITT								
<i>HannaH</i>	124 (42,2)	294	111 (37,4)	297				

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*



6.8.2. Czas do odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do odpowiedzi na leczenie w obu grupach wyniosła 6 tygodni. 



Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Czas do odpowiedzi na leczenie

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		MD (95% CI)	IS
	Mediana [tyg.] (SD)	Liczba chorych	Mediana [tyg.] (SD)	Liczba chorych		
Czas do odpowiedzi na leczenie						
<i>HannaH</i>	6 (5,5)	225	6 (6,5)	231		

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.9. Podsumowanie oceny skuteczności

Porównanie trastuzumabu s.c. względem trastuzumabu i.v.

Skuteczność trastuzumabu podawanego podskórnym względem trastuzumabu podawanego dożylnie została oceniona na podstawie badania *HannaH*.

Ocena skuteczności została wykonana w oparciu o analizę następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie:
 - całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego);
 - pełna całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego);
 - obiektywna odpowiedź na leczenie;
 - całkowita odpowiedź na leczenie;
 - częściowa odpowiedź na leczenie;
 - stabilizacja choroby;
 - progresja choroby;

- czas do odpowiedzi na leczenie.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania trastuzumabu podawanego podskórnym względem trastuzumabu podawanego dożylnie oceniono według zaleceń GRADE [11].

Badanie *HannaH*, na podstawie którego przeprowadzono analizę jest badaniem randomizowanym, niezaślepionym. W badaniu tym przedstawiono opis randomizacji, a także opis utraty chorych z badania. Utrata chorych nie była znacząca – wyniosła łącznie ok. 13% i była zbliżona w obu grupach. Głównym powodem utraty było wystąpienie zdarzeń niepożądanych bądź progresja choroby. Nie stwierdzono błędów związanych z kwalifikacją chorych do analizowanego badania. Okres obserwacji w badaniu jest odpowiedni do wnioskowania o skuteczności analizowanych terapii – chorzy obserwowani byli podczas 54 tygodni trwania terapii oraz po leczeniu przez około 12 miesięcy (mediana dla TRAS s.c.: 12,4 m-ca a dla TRAS i.v.: 12,2 miesiąca). Należy wziąć również pod uwagę fakt, że w badaniu *HannaH* wyniki podano dla chorych, którzy ukończyli 54 tygodniową terapię (zarówno fazę neoadjuwantową jak i adjuwantową), a także dla tych którzy są jeszcze w trakcie trwania terapii (ponad połowa zrandomizowanych chorych). Zatem prezentowane wyniki nie są ostateczne (planowany termin zakończenia badania: czerwiec 2017). W związku z powyższym jakość danych z badania określono jako średnią.

Wagę punktów końcowych, w których oceniano odpowiedź na leczenie i czas do odpowiedzi na leczenie oceniono jako wysoką, ponieważ mają duże znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji. Wytyczne FDA [8] wskazują na potrzebę przeprowadzenia odpowiednich badań klinicznych w celu wykazania istotności klinicznej tego punktu, m.in. na podstawie związku tego punktu końcowego z długofalowymi punktami takimi jak czas przeżycia wolny od choroby czy przeżycie całkowite. W chwili obecnej przeprowadzana jest metaanaliza, która ma na celu wykazanie, że na podstawie pCR można najprawdopodobniej przewidzieć korzyści kliniczne badanej terapii, poprzez korelację tego punktu końcowego z DFS lub OS.



Zestawienie wszystkich wyników zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 15).

Tabela 15.
Podsumowanie skuteczności dla porównania trastuzumabu w podaniu podskórnym względem trastuzumabu w podaniu dożylnym

Punkt końcowy	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD/MD (95% CI)		
Odpowiedź na leczenie							
Całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego) dla populacji ITT	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Wysoka
Całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego) dla populacji PP	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Wysoka
Pełna całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego) dla populacji PP	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD/MD (95% CI)		
Odpowiedź na leczenie							
Obiektywna odpowiedź na leczenie dla populacji PP*	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Wysoka
Całkowita odpowiedź na leczenie dla populacji PP*	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Wysoka
Częściowa odpowiedź na leczenie dla populacji PP*	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Wysoka
Stabilizacja choroby dla populacji PP*	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Wysoka
Progresja choroby dla populacji PP*	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD/MD (95% CI)		
Odpowiedź na leczenie							
Brak danych, brak oceny odpowiedzi na leczenie dla populacji PP*	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Wysoka
Czas do odpowiedzi na leczenie**	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Wysoka

*wyniki dla populacji z mierzalnym guzem na początku badania

**wyniki dla N=225 chorych w grupie TRAS s.c. i N=231 w grupie TRAS i.v.



Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10. Ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo TRAS s.c. w porównaniu z TRAS i.v. było oceniane na podstawie badania *HannaH*, względem częstości występowania następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania;
- zaburzenia układu nerwowego;
- zaburzenia serca;
- zaburzenia naczyniowe;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia;
- zaburzenia żołądka i jelit;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej;
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania;
- nieprawidłowości na podstawie badań laboratoryjnych;
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

W analizie bezpieczeństwa należy wziąć pod uwagę fakt, że część chorych nadal jest leczona i wyniki nie są ostateczne. W badaniu *HannaH* wyniki dla oceny bezpieczeństwa podano dla chorych, dla których były dane z okresu leczenia trwającego 54 tygodnie (faza neoadjuwantowa jak i adjuwantowa). Czas trwania terapii (54 tygodnie) przyjęto więc jako maksymalny okres obserwacji dla analizy bezpieczeństwa. Jednak na podstawie *NCT00950300* stwierdzono, iż docelowo bezpieczeństwo będzie analizowane w czasie trwania badania.

Według Cochrane Handbook [13] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Kwalifikacji zdarzeń niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA, chyba, że autorzy uznali inaczej. W takich sytuacjach wyjaśnienie odnośnie kwalifikacji zdarzenia niepożądanego innej niż wg MedDRA przedstawiono pod tabelą.

Stopień nasilenia działań/zdarzeń niepożądanych był oceniany przy pomocy skali National Cancer Institute Common Toxicity Scale [25].

Zastoinowa niewydolność serca była oceniana zgodnie z klasyfikacją New York Heart Association (NYHA).

Raportowanie ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych odbywało się zgodnie z wytycznymi International Conference on Harmonisation E2A [12]. Według tych wytycznych ciężkim działaniem/zdarzeniem niepożądanym jest takie, które doprowadziło do zgonu chorego, do zagrożenia życia, wymagało rozpoczęcia hospitalizacji chorego bądź przedłużenia obecnej hospitalizacji, skutkowało stałym bądź znaczącym uszczerbku na zdrowiu bądź niesprawnością, prowadziło do wad wrodzonych, bądź defektu płodu, było medycznie znaczące, lub wymagało interwencji medycznej w celu zapobiegnięcia któregoś z wyżej wymienionych działań/zdarzeń.

Wyniki dla częstości występowania zdarzeń/działań niepożądanych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

W przypadku, gdy różnica między grupami nie była statystycznie istotna interpretowano parametr OR, natomiast w sytuacji gdy wykazano istotną statystycznie różnicę interpretowano parametry OR, RD i NNT lub NNH.

6.10.1. Zgony

Dane z badania *HannaH* pozwoliły na wnioskowanie dotyczące częstości występowania zgonów w grupach TRAS s.c. i TRAS i.v.

Na jego podstawie odnotowano 2 zgony spowodowane działaniami niepożądanymi w grupie TRAS s.c..

[Redacted text]





Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu zostało odnotowane u jednego chorego w każdej z grup: w grupie TRAS s.c. i w grupie TRAS i.v.

[Redacted text]

Wszystkie zgony wystąpiły w fazie neoadjuwantowej (w pierwszych 24 tygodniach trwania badania).

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki.

Tabela 16.
Częstość występowania zgonów w czasie trwania fazy neoadjuwantowej (24 tygodnie)

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane prowadzące do zgonu							
<i>HannaH</i>	2 (0,7)	297	0 (0,0)	298			NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu							
<i>HannaH</i>	1 (0,3)	297	1 (0,3)	298			NIE

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

Na podstawie badania *HannaH* określono częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie TRAS s.c. względem grupy TRAS i.v. w czasie maksymalnie 54 tygodni.

Przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane w dowolnym stopniu w grupie TRAS s.c. wystąpiło wśród 97,3% chorych a w grupie TRAS i.v. wśród 94% chorych. [REDACTED]

W przypadku częstości występowania przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego w 3-5 stopniu nasilenia, odsetek chorych był niższy w grupie TRAS s.c. (51,9%) niż w grupie TRAS i.v. (52%). [REDACTED]

Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło wśród 20,9% chorych w grupie TRAS s.c. i wśród 12,4% chorych w grupie TRAS i.v., [REDACTED]













[REDACTED] Autorzy badania podają jednak, iż taki wynik nie

ma klinicznego uzasadnienia i najprawdopodobniej jest związany z bardziej konserwatywnym podejściem badaczy do TRAS s.c. podczas oceniania wyników.

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.


Tabela 17.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie maksymalnie 54 tygodni


Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Chorzy z co najmniej 1 zdarzeniem niepożądanym w dowolnym stopniu nasilenia								
<i>HannaH</i>	289 (97,3)	297	280 (94,0)	298				
Chorzy z co najmniej 1 zdarzeniem niepożądanym o ciężkim nasileniu (stopnie 3-5)								
<i>HannaH</i>	154 (51,9)	297	155 (52,0)	298				
Chorzy z co najmniej 1 ciężkim zdarzeniem niepożądanym								
<i>HannaH</i>	62 (20,9)	297	37 (12,4)	298				

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych były przedmiotem analizy w badaniu *HannaH*. Na jego podstawie odnotowano, że częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych wynosiła 8,1% chorych w grupie TRAS s.c. i 4,4% chorych w grupie TRAS i.v., 



Zapalenie tkanki łącznej zostało zaobserwowane wśród 2 chorych w grupie TRAS s.c.. 



W przypadku częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w co najmniej 3. stopniu nasilenia, [REDACTED]

Zapalenie tkanki łącznej w co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowano jedynie wśród 1% chorych w grupie TRAS s.c.. [REDACTED]

Wyniki dla częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych zawarte zostały w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie maksymalnie 54 tygodni

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze ogółem							
<i>HannaH</i>	24 (8,1)	297	13 (4,4)	298	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 2 chorych							
Zapalenie tkanki łącznej*							
<i>HannaH</i>	2 (0,7)	297	0 (0,0)	298	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych							
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze ogółem							
<i>HannaH</i>	20 (6,7)	297	15 (5,0)	298	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zapalenie tkanki łącznej							
<i>HannaH</i>	3 (1,0)	297	0 (0,0)	298	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*Wg MedDRA jest to zdarzenie zakwalifikowane do zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, jednak autorzy badania uznali, że jest to zdarzenie wywołane infekcją bakteryjną i powinno zostać uwzględnione jako zakażenie lub zarażenie pasożytnicze

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W badaniu *HannaH* odnotowano również częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego.

Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem w grupie TRAS s.c. wystąpiły wśród 7,1% chorych a w grupie TRAS i.v. wśród 6,4% chorych. [REDACTED]

W przypadku częstości występowania ciężkiej gorączki neutropenicznej, odsetek chorych wyższy jest w grupie TRAS s.c. (4,4%) niż w grupie TRAS i.v. (3,4%).

Ciężka neutropenia wystąpiła wśród 2,4% chorych w grupie TRAS s.c. i wśród 3% chorych w grupie TRAS i.v., [REDACTED]

Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem w co najmniej 3. stopniu nasilenia zostały zaobserwowane wśród 35,4% chorych w grupie TRAS s.c. i 36,9% chorych w grupie TRAS i.v. [REDACTED]

Odnotowano również, że częstość występowania neutropenii w co najmniej 3. stopniu nasilenia. W grupie TRAS s.c. częstość ta wyniosła 29% i 33,2% w grupie TRAS i.v., [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Leukopenia w co najmniej 3. stopniu nasilenia została zaobserwowana wśród 4% chorych w grupie TRAS s.c. i wśród 5,7% chorych w grupie TRAS i.v. [REDACTED]

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

W przypadku częstości występowania gorączki neutropenicznej w co najmniej 3. stopniu nasilenia, [REDACTED]

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

Granulocytopenię w co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowano wśród 1,3% chorych w grupie TRAS s.c. i wśród 2% w grupie TRAS i.v. [REDACTED]

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

Niedokrwistość w co najmniej 3. stopniu nasilenia w grupie TRAS s.c. wystąpiła wśród 0,3% chorych a w grupie TRAS i.v. wśród 1% chorych. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku częstości występowania neutropenii w dowolnym stopniu nasilenia wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie, [REDACTED]

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie maksymalnie 54 tygodni

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem							
<i>HannaH</i>	21 (7,1)	297	19 (6,4)	298			
Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 2 chorych							
Gorączka neutropeniczna							
<i>HannaH</i>	13 (4,4)	297	10 (3,4)	298			NIE
Neutropenia							
<i>HannaH</i>	7 (2,4)	297	9 (3,0)	298	0,78 (0,28; 2,11)	-0,01 (-0,03; 0,02)	
Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych							
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem							
<i>HannaH</i>	105 (35,4)	297	110 (36,9)	298			
Neutropenia							
<i>HannaH</i>	86 (29,0)	297	99 (33,2)	298			
Leukopenia							
<i>HannaH</i>	12 (4,0)	297	17 (5,7)	298			
Gorączka neutropeniczna							
<i>HannaH</i>	17 (5,7)	297	10 (3,4)	298			
Granulocytopenia							
<i>HannaH</i>	4 (1,3)	297	6 (2,0)	298			
Niedokrwistość							
<i>HannaH</i>	1 (0,3)	297	3 (1,0)	298			

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie							
Neutropenia							
<i>HannaH</i>	131 (44,1)	297	138 (46,3)	298			

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Na podstawie badania *HannaH* określono częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania w co najmniej 3. stopniu nasilenia w grupie TRAS s.c. wystąpiły wśród 1% chorych a w grupie TRAS i.v. wśród 2,7% chorych.









W przypadku częstości występowania hiperglikemii w co najmniej 3. stopniu nasilenia odsetek chorych był niższy w grupie TRAS s.c. (0,7%) niż w grupie TRAS i.v. (1%).



W poniższej tabeli zawarte zostały wyniki.

Tabela 20.


Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie maksymalnie 54 tygodni

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych							
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem							
<i>HannaH</i>	3 (1,0)	297	8 (2,7)	298			
Hiperglikemia							
<i>HannaH</i>	2 (0,7)	297	3 (1,0)	298			

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10.6. Zaburzenia układu nerwowego

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego określono na podstawie badania *HannaH*.

Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem w grupie TRAS s.c. wystąpiło wśród 1% chorych. 










Wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 21.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie maksymalnie 54 tygodni

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
Zaburzenia układu nerwowego ogółem							
<i>HannaH</i>	3 (1,0)	297	0 (0,0)	298			

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10.7. Zaburzenia serca

Dane z badania *HannaH* pozwoliły na wnioskowanie dotyczące częstości występowania zaburzeń serca.

Ciężkie zaburzenia serca ogółem w grupie TRAS s.c. wystąpiły wśród 1,3% chorych a w grupie TRAS i.v. wśród 0,7% chorych. [REDACTED]

W przypadku częstości występowania zastoinowej niewydolności serca II klasy NYHA, zdarzenie te zaobserwowano jedynie w grupie TRAS s.c. wśród 2 chorych (0,7% chorych). [REDACTED]










[REDACTED] W obu grupach nie zaobserwowano natomiast zastoinowej niewydolności serca III i IV klasy NYHA .

Spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca odnotowano wśród 2,4% chorych w grupie TRAS s.c. i wśród 2,1% chorych w grupie TRAS i.v., [REDACTED]

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Częstość występowania zaburzeń serca w czasie maksymalnie 54 tygodni


Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
Zaburzenia serca ogółem							
<i>HannaH</i>	4 (1,3)	297	2 (0,7)	298	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zdarzenia niepożądane							


Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zastoinowa niewydolność serca klasa NYHA II							
<i>HannaH</i>	2 (0,7)	297	0 (0,0)	298			
Zastoinowa niewydolność serca klasa NYHA III i IV							
<i>HannaH</i>	0 (0,0)	297	0 (0,0)	298			
Spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca*							
<i>HannaH</i>	7 (2,4)	297	6 (2,1)	298			



*spadek o co najmniej 10% względem wartości początkowych, do mniej niż 50%;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10.8. Zaburzenia naczyniowe

Na podstawie badania *HannaH* odnotowano również, że częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych ogółem wynosiła 1% chorych w grupie TRAS s.c. i 0,3% chorych w grupie TRAS i.v., 

Zaburzenia naczyniowe ogółem w co najmniej 3. stopniu nasilenia zostały zaobserwowane wśród 3,7% chorych w grupie TRAS s.c. i wśród 2% chorych w grupie TRAS i.v. 

W przypadku częstości występowania nadciśnienia w co najmniej 3. stopniu nasilenia,  a częstość występowania tego punktu wyniosła 1,7% i 0,3% chorych odpowiednio w grupach TRAS s.c. i TRAS i.v. 

W poniższej tabeli zestawione zostały wyniki.


Tabela 23.

Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie maksymalnie 54 tygodni

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
Zaburzenia naczyniowe ogółem							
<i>HannaH</i>	3 (1,0)	297	1 (0,3)	298			
Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych							
Zaburzenia naczyniowe ogółem							
<i>HannaH</i>	11 (3,7)	297	6 (2,0)	298			
Nadciśnienie							
<i>HannaH</i>	5 (1,7)	297	1 (0,3)	298			


Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10.9. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia odnotowano wśród 1,3% chorych w grupie TRAS s.c.. 






W przypadku częstości występowania ciężkiego odoskrzelowego zapalenia płuc, odsetek chorych w grupie TRAS s.c. (0,3%) jest niższy niż w grupie TRAS i.v. (0,7%). 





Ciężki wysięk opłucnowy występujący odnotowano jedynie wśród 2 (0,7%) chorych w grupie TRAS s.c., [REDACTED]

Występowanie ciężkiego zapalenia migdałków zaobserwowano wśród 1% chorych w grupie TRAS s.c.. [REDACTED]















Ciężkie zapalenie płuc odnotowano wśród 0,3% chorych w grupie TRAS s.c. a w grupie TRAS i.v. wśród 0,7% chorych. [REDACTED]

W przypadku częstości występowania ciężkiej zatorowości płucnej, zdarzenie to zostało odnotowane jedynie w grupie TRAS s.c. (wśród 0,7% chorych). [REDACTED]

Wynik znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie maksymalnie 54 tygodni

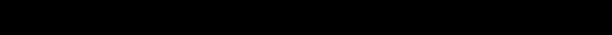
Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem							
<i>HannaH</i>	4 (1,3)	297	0 (0,0)	298	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 2 chorych							

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Odoskrzelowe zapalenie płuc							
<i>HannaH</i>	1 (0,3)	297	2 (0,7)	298			
Wysięk opłucnowy							
<i>HannaH</i>	2 (0,7)	297	0 (0,0)	298			
Zapalenie migdałków							
<i>HannaH</i>	3 (1,0)	297	0 (0,0)	298			
Zapalenie płuc							
<i>HannaH</i>	1 (0,3)	297	2 (0,7)	298			NIE
Zatorowość płucna							
<i>HannaH</i>	2 (0,7)	297	0 (0,0)	298			

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10.10. Zaburzenia żołądka i jelit

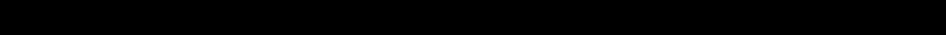
Na podstawie badania *HannaH* odnotowano częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit.

Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit wystąpiły wśród 0,7% chorych w grupie TRAS s.c. a w grupie TRAS i.v. wśród 1,3% chorych. 







W przypadku częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit w co najmniej 3. stopniu nasilenia, 









Biegunka w co najmniej 3. stopniu nasilenia występująca została zaobserwowana wśród 2,7% chorych zarówno w grupie TRAS s.c. jak i w grupie TRAS i.v. [REDACTED]

Występowanie nudności w co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowano wśród 1,3% chorych zarówno w grupie TRAS s.c. jak i w grupie TRAS i.v. [REDACTED]

W przypadku częstości występowania wymiotów w co najmniej 3. stopniu nasilenia, odsetek był niższy w grupie TRAS s.c. (0,7%) niż w grupie TRAS i.v. (2%). [REDACTED]

Zapalenie jamy ustnej w co najmniej 3. stopniu nasilenia, odnotowano wśród 1% chorych w grupie TRAS s.c. i 0,3% chorych w grupie TRAS i.v., [REDACTED]













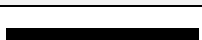











Występowanie biegunki w dowolnym stopniu nasilenia, odnotowano wśród 33,7% chorych w grupie TRAS s.c. i wśród 36,6% chorych w grupie TRAS i.v. [REDACTED]

W przypadku częstości występowania nudności w dowolnym stopniu nasilenia, zdarzenie to zaobserwowano w grupie TRAS s.c. wśród 48,5% chorych i wśród 48,7% chorych w grupie TRAS i.v. [REDACTED]

Wyniki przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 25.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit w czasie maksymalnie 54 tygodni

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem							
<i>HannaH</i>	2 (0,7)	297	4 (1,3)	298			
Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych							
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem							
<i>HannaH</i>	17 (5,7)	297	19 (6,4)	298			
Biegunka							
<i>HannaH</i>	8 (2,7)	297	8 (2,7)	298			
Nudności							
<i>HannaH</i>	4 (1,3)	297	4 (1,3)	298			
Wymioty							
<i>HannaH</i>	2 (0,7)	297	6 (2,0)	298			
Zapalenie jamy ustnej							
<i>HannaH</i>	3 (1,0)	297	1 (0,3)	298			
Zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie							
Biegunka							
<i>HannaH</i>	100 (33,7)	297	109 (36,6)	298			
Nudności							
<i>HannaH</i>	144 (48,5)	297	145 (48,7)	298			

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10.11. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej określono na podstawie badania *HannaH*.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w co najmniej 3. stopniu nasilenia, w grupie TRAS s.c. odnotowano wśród 2,4% chorych i wśród 4% chorych w grupie TRAS i.v.

[Redacted text]

W przypadku częstości występowania łysienia w co najmniej 3. stopniu nasilenia, odsetek chorych był niższy w grupie TRAS s.c. (1,3%) niż w grupie TRAS i.v. (2%).

[Redacted text]




Łysienie w dowolnym stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie odnotowano wśród 62,6% chorych w grupie TRAS s.c. i 62,8% chorych w grupie TRAS i.v., [Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie maksymalnie 54 tygodni


Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych							
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem							
<i>HannaH</i>	7 (2,4)	297	12 (4,0)	298	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Łysienie							
<i>HannaH</i>	4 (1,3)	297	6 (2,0)	298	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

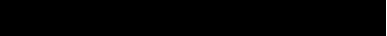
Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie							
Łysienie							
<i>HannaH</i>	186 (62,6)	297	187 (62,8)	298			

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10.12. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej było przedmiotem analizy w badaniu *HannaH*.

Występowanie zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w co najmniej 3. stopniu nasilenia zaobserwowano wśród 2% chorych zarówno w grupie TRAS s.c. jak i TRAS i.v. 

Ból pleców w co najmniej 3. stopniu nasilenia w grupie TRAS s.c. odnotowano wśród 0,3% chorych a w grupie TRAS i.v. wśród 1% chorych. 

W przypadku częstości występowania bólu kości w co najmniej 3. stopniu nasilenia, zdarzenie to zostało odnotowane jedynie w grupie TRAS s.c. (wśród 1% chorych).

W poniższej tabeli zestawiono wyniki.

Tabela 27.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie maksymalnie 54 tygodni

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych							
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem							
<i>HannaH</i>	6 (2,0)	297	6 (2,0)	298			
Ból pleców							
<i>HannaH</i>	1 (0,3)	297	3 (1,0)	298			
Ból kości							
<i>HannaH</i>	3 (1,0)	297	0 (0,0)	298			

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10.13. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Na podstawie badania *HannaH* odnotowano częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi w co najmniej 3. stopniu nasilenia, odnotowano wśród 4% chorych zarówno w grupie TRAS s.c. jak i TRAS i.v.

W przypadku częstości występowania nieregularnej miesiączki w co najmniej 3. stopniu nasilenia [redacted] a częstość występowania tego punktu wyniosła 1,7% i 2,3% chorych odpowiednio w grupach TRAS s.c. i TRAS i.v. [redacted]

Występowanie braku miesiączki w co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowano wśród 1% chorych w grupie TRAS s.c. i wśród 1,3% chorych w grupie TRAS i.v. [redacted]

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi w czasie maksymalnie 54 tygodni w czasie maksymalnie 54 tygodni

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych							
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem							
<i>HannaH</i>	12 (4,0)	297	12 (4,0)	298			
Nieregularne miesiączki							
<i>HannaH</i>	5 (1,7)	297	7 (2,3)	298			
Brak miesiączki							
<i>HannaH</i>	3 (1,0)	297	4 (1,3)	298			

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10.14. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania określono na podstawie badania *HannaH*.

Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem w grupie TRAS s.c. wystąpiło wśród 1% chorych.

W przypadku częstości występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w co najmniej 3. stopniu nasilenia odsetek chorych wyższy jest w grupie TRAS s.c. (2,7%) niż w grupie TRAS i.v. (3,7%).

[REDACTED]

[REDACTED]

Zmęczenie w co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowano wśród 0,3% chorych w grupie TRAS s.c. i wśród 1,7% w grupie TRAS i.v., [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Występowanie astenii w co najmniej 3. stopniu nasilenia zaobserwowano wśród 0,3% chorych w grupie TRAS s.c. i wśród 1,3% chorych w grupie TRAS i.v. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zmęczenie w dowolnym stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie odnotowano wśród 22,6% chorych a w grupie TRAS i.v. wśród 26,5% chorych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

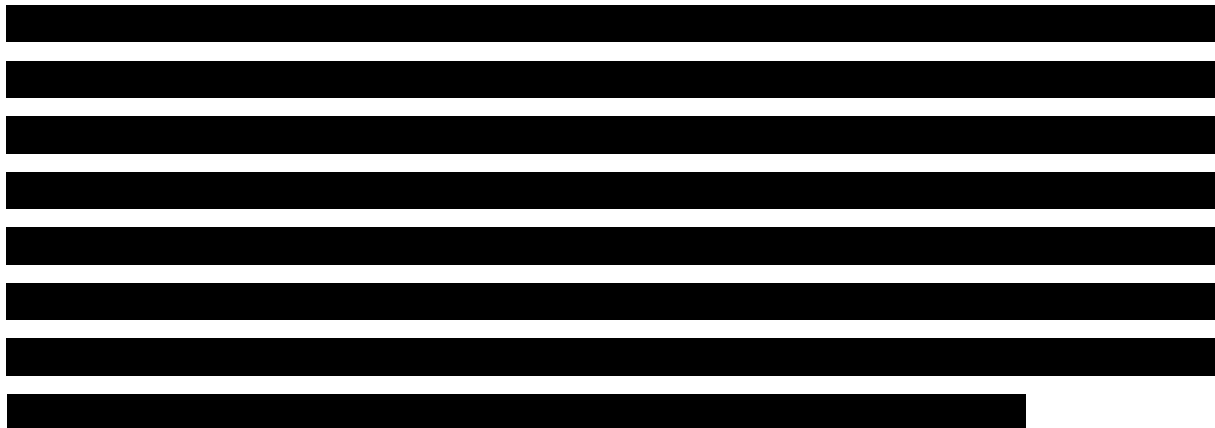
W przypadku częstości występowania astenii w dowolnym stopniu nasilenia, występujących wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie, zdarzenie to zostało odnotowane wśród 24,6% w grupie TRAS s.c. i wśród 25,2% chorych w grupie TRAS i.v. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Stany w miejscu podania odnotowano wśród 11,1% chorych w grupie TRAS s.c., w tym 2 zdarzenia były w 2. stopniu nasilenia, a pozostałe w 1. stopniu nasilenia. [REDACTED]



Wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie maksymalnie 54 tygodni

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem								
<i>HannaH</i>	4 (1,3)	297	0 (0,0)	298				
Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych								
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem								
<i>HannaH</i>	8 (2,7)	297	11 (3,7)	298				
Zmęczenie								
<i>HannaH</i>	1 (0,3)	297	5 (1,7)	298				
Astenia								
<i>HannaH</i>	1 (0,3)	297	4 (1,3)	298				
Zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie								
Zmęczenie								
<i>HannaH</i>	67 (22,6)	297	79 (26,5)	298				
Astenia								

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>HannaH</i>	73 (24,6)	297	75 (25,2)	298				
Zdarzenia niepożądane w 1. lub 2. stopniu nasilenia								
Stany w miejscu podania								
<i>HannaH</i>	33 (11,1)*	297	0 (0,0)**	298				

*z wyjątkiem dwóch przypadków w 2. stopniu nasilenia, pozostałe zdarzenia były w 1. stopniu nasilenia

**w badaniu podano jedynie częstość występowania tego zdarzenia w grupie TRAS s.c., przyjęto więc, że w grupie TRAS i.v. takie zdarzenie nie wystąpiło

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10.15. Nieprawidłowości na podstawie badań laboratoryjnych

Na podstawie badania *HannaH* odnotowano częstość występowania nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

Nieprawidłowości na podstawie badań laboratoryjnych w co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowano wśród 1,7% chorych w grupie TRAS s.c. jak i wśród 2,3% chorych w grupie TRAS i.v. [REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku częstości występowania podniesionego poziomu AlAT (aminotransferazy alaninowej) w co najmniej 3. stopniu nasilenia [REDACTED] a częstość występowania tego zdarzenia wyniosła 0,7% i 1,0% chorych odpowiednio w grupach TRAS s.c. i TRAS i.v. [REDACTED]

[REDACTED]

Występowanie podniesionego poziomu AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) w co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowano wśród 1% chorych w grupie TRAS i.v. [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Częstość występowania nieprawidłowości na podstawie badań laboratoryjnych w czasie maksymalnie 54 tygodni

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych							
Nieprawidłowości na podstawie badań laboratoryjnych ogółem							
<i>HannaH</i>	5 (1,7)	297	7 (2,3)	298			
Podniesiony poziom AIAT							
<i>HannaH</i>	2 (0,7)	297	3 (1,0)	298			
Podniesiony poziom AspAT							
<i>HannaH</i>	0 (0,0)	297	3 (1,0)	298			

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.10.16. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach została określona na podstawie badania *HannaH*.

Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem odnotowano wśród 1% chorych w grupie TRAS s.c. jak i wśród 1,3% chorych w grupie TRAS i.v.

W przypadku częstości występowania ciężkiej infekcji rany pooperacyjnej, występującej wśród co najmniej 2 chorych,

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki.

Tabela 31.

Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach w czasie maksymalnie 54 tygodni

Badanie	TRAS s.c.		TRAS i.v.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem							
<i>HannaH</i>	3 (1,0)	297	4 (1,3)	298			
Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 2 chorych							
Infekcja rany pooperacyjnej							
<i>HannaH</i>	2 (0,7)	297	0 (0,0)	298			

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.11. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo terapii TRAS s.c. względem terapii TRAS i.v. zostało ocenione na podstawie wyników z badania *HannaH*. Na jego podstawie określono częstość występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń serca, zaburzeń naczyniowych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nieprawidłowości na podstawie badań laboratoryjnych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

Kwalifikacji zdarzeń niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania TRAS s.c. względem TRAS i.v. oceniono według zaleceń GRADE [11].

Jakość danych z badania *HannaH* określono jako średnią, szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 6.9.

Waga wszystkich punktów końcowych została określona jako krytyczna ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o bezpieczeństwie ocenianej interwencji.

[REDACTED]

W badaniu *HannaH* przedstawiono również informację o utracie chorych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Utrata ta występowała częściej w grupie trastuzumabu s.c. niż w grupie trastuzumabu i.v.. Dokładna liczba utraconych chorych a także pozostałe powody utraty chorych zostały przedstawione w charakterystyce badania w załączniku 10.5.

W badaniu, pomimo systematycznej analizy wyników, zostały zidentyfikowane rozbieżności w raportowaniu zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Autorzy nie znajdują klinicznego wyjaśnienia zaistniałych rozbieżności. Różnice mogą wynikać z faktu, że podczas oceny wyników względem chorych przyjmujących TRAS s.c. mogło zostać przyjęte bardziej konserwatywne podejście.

Biorąc pod uwagę liczbę chorych, u których wystąpiły zdarzenia/działania niepożądane, ogólną liczbę zdarzeń/działań niepożądanych, stopień nasilenia i rodzaj zdarzeń/działań niepożądanych oraz mając na uwadze zaistniałe rozbieżności można przypuszczać, [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 32.

Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania trastuzumabu podawanego podskórnie względem trastuzumabu podawanego dożylnie w czasie maksymalnie 54 tygodni

Punkt końcowy	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Zgony							
Działania niepożądane prowadzące do zgonu	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane ogółem							
Chorzy z co najmniej 1 zdarzeniem niepożądanym w dowolnym stopniu nasilenia	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Chorzy z co najmniej 1 zdarzeniem niepożądanym o ciężkim nasileniu (stopnie 3-5)	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Chorzy z co najmniej 1 ciężkim zdarzeniem niepożądanym	n/d	n/d	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze ogółem- ciężkie zdarzenia niepożądane	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Zapalenie tkanki łącznej - ciężkie zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 2 chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze ogółem-zdarzenie niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Zapalenie tkanki łącznej-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem-ciężkie zdarzenia niepożądane	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Gorączka neutropeniczna - ciężkie zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 2 chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Neutropenia - ciężkie zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 2 chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem - zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Neutropenia-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Leukopenia-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Gorączka neutropeniczna - zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Granulocytopenia - zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Niedokrwistość-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Neutropenia - zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem - zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Hiperglikemia-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Zaburzenia układu nerwowego							
Zaburzenia układu nerwowego ogółem - ciężkie zdarzenia niepożądane	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Zaburzenia serca							
Zaburzenia serca ogółem - ciężkie zdarzenia niepożądane	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Zastoinowa niewydolność serca klasa NYHA II	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Zastoinowa niewydolność serca klasa NYHA III i IV	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca*	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Zaburzenia naczyniowe							
Zaburzenia naczyniowe ogółem - ciężkie zdarzenia niepożądane	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Zaburzenia naczyniowe ogółem - zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Nadciśnienie-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem - ciężkie zdarzenia niepożądane	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Odoskrzelowe zapalenie płuc-ciężkie zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 2 chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Wysięk opłucnowy-ciężkie zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 2 chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Zapalenie migdałków - ciężkie zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 2 chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Zapalenie płuc - ciężkie zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 2 chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Zatorowość płucna - ciężkie zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 2 chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Zaburzenia żołądka i jelit							
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem - ciężkie zdarzenia niepożądane	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Biegunka-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Nudności-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Wymioty-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Zapalenie jamy ustnej-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Biegunka-zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Nudności-zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							

Punkt końcowy	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Łysienie-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Łysienie-zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							

Punkt końcowy	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Ból pleców-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Ból kości-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi							

Punkt końcowy	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Nieregularne miesiączki-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Brak miesiączki-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							

Punkt końcowy	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem-ciężkie zdarzenia niepożądane	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Zmęczenie-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Astenia-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Zmęczenie-zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Astenia-zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 25% chorych w dowolnej grupie	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Stany w miejscu podania**-zdarzenia niepożądane w 1. lub 2. stopniu nasilenia	n/d	n/d	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Nieprawidłowości na podstawie badań laboratoryjnych							
Nieprawidłowości na podstawie badań laboratoryjnych ogółem-zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Podniesiony poziom AIAT - zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna
Podniesiony poziom AspAT - zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występujące wśród co najmniej 1% chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[REDACTED]	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR i RD (95% CI)		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem – ciężkie zdarzenia niepożądane	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna
Infekcja rany pooperacyjnej – ciężkie zdarzenia niepożądane występujące wśród co najmniej 2 chorych	n/d	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	Średnia	Krytyczna

*spadek o co najmniej 10% względem wartości początkowych, do mniej niż 50%;

**z wyjątkiem dwóch przypadków w 2. stopniu nasilenia, pozostałe zdarzenia były w 1. stopniu nasilenia

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *HannaH*

6.12. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych

W poniższym rozdziale opis działań niepożądanych wynikających ze stosowania leku Herceptin® s.c. oraz i.v. zostanie przedstawiony łącznie, z powodu pokrywających się opisów zamieszczonych w obu Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Wykaz działań niepożądanych zgłaszanych z związku ze stosowaniem produktu Herceptin® i.v. w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w tabeli poniżej. Opisano następujące kategorie częstości: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz nieznane (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela ta została również zamieszczona w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Herceptin® s.c.* [4]

Tabela 33.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych lekiem Herceptin® i.v. na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	⁺ Zapalenie płuc	Często (<1%) ⁸
	Posocznica neutropeniczna	Często
	Zapalenie pęcherza	Często
	Półpasiec	Często
	Infekcje	Często
	Grypa	Często
	Zapalenie nosogardzieli	Często
	Zapalenie zatok	Często
	Infekcje skóry	Często

⁸ Całkowita ilość zdarzeń niepożądanych, odnosząca się zarówno do zdarzeń śmiertelnych jak i niezakończonych zgonem, przedstawiona wyłącznie w Charakterystyce Produktu Leczniczego Herceptin® i.v.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	Zapalenie śluzówki nosa	Często
	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Często
	Infekcje układu moczowego	Często
	Róża	Często
	Zapalenie tkanki łącznej	Często
	Posocznica	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rozwój nowotworu złośliwego	Nieznana
	Progresja choroby nowotworowej	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna	Bardzo często
	Niedokrwistość	Bardzo często ^{s.c.} Często ^{i.v.}
	Neutropenia	Bardzo często ^{s.c.} Często ^{i.v.}
	Zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia	Bardzo często ^{s.c.} Często ^{i.v.}
	Trombocytopenia	Często
	Hipoprotrombinemia	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	*Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	*Wstrząs anafilaktyczny	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała	Często
	Jadłowstręt	Często
	Hiperkaliemia	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Często
	Depresja	Często
	Bezsenna	Często
	Zaburzenia myślenia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	¹ Drżenia	Bardzo często
	Zawroty głowy	Bardzo często
	Bóle głowy	Bardzo często
	Neuropatia obwodowa	Często
	Parestezje	Często
	Wzmoczone napięcie	Często
	Nadmierna senność	Często
	Zaburzenia smaku	Często
Ataksja	Często	

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	Niedowład	Rzadko
	Obrzęk mózgu	Nieznana
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Bardzo często
	Zwiększone łzawienie	Bardzo często
	Zespół suchego oka	Często
	Tarcza zastoinowa	Nieznana
	Krwawienie siatkówkowe	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota	Niezbyt często
Zaburzenia serca	¹ Obniżenie ciśnienia	Bardzo często
	¹ Zwiększenie ciśnienia	Bardzo często
	¹ Nieregularne bicie serca	Bardzo często
	¹ Kołatanie serca	Bardzo często
	¹ Trzepotanie serca	Bardzo często
	⁺ Niewydolność serca (zastoinowa)	Często (2%)
	⁺¹ Tachyarytmia nadkomorowa	Często
	Kardiomiopatia	Często
	Wysięk osierdziowy	Niezbyt często
	Wstrząs sercowy	Nieznana
	Zapalenie osierdzia	Nieznana
	Rzadkoskurcz	Nieznana
	Obecność rytmu cwałowego	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Bardzo często
	⁺¹ Hipotensja	Często
	Rozszerzenie naczyń	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	⁺¹ Sapanie	Bardzo często
	⁺ Duszność	Bardzo często (14%)
	Kaszel	Bardzo często
	Krwawienie z nosa	Bardzo często
	Wyciek wodnisty z nosa	Bardzo często
	Astma	Często
	Zaburzenia płuc	Często
	Zapalenie gardła	Często
	⁺ Wysięk opłucnowy	Niezbyt często
	Zapalenie płuc	Rzadko
	⁺ Zwłóknienie płuc	Nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	+Zaburzenia czynności oddechowej	Nieznana
	+Niewydolność oddechowa	Nieznana
	+Nacieki płucne	Nieznana
	+Ostry obrzęk płucny	Nieznana
	+Ostry zespół oddechowy	Nieznana
	+Skurcz oskrzeli	Nieznana
	+Niedotlenienie	Nieznana
	+Zmniejszona saturacja tlenem	Nieznana
	Obrzęk krtani	Nieznana
	Prawidłowe oddychanie tylko w pozycji stojącej	Nieznana
	Obrzęk płuc	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	¹ Opuchnięcie wargi	Bardzo często
	Ból brzucha	Bardzo często
	Niestrawność	Bardzo często ^{s.c.} Często ^{i.v.}
	Zaparcia	Bardzo często ^{s.c.} Często ^{i.v.}
	Zapalenie trzustki	Często
	Żylaki odbytu	Często
	Suchość błon śluzowych jamy ustnej	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Uszkodzenie komórek wątroby	Często
	Zapalenie wątroby	Często
	Tkliwość wątroby	Często
	Żółtaczka	Rzadko
	Niewydolność wątroby	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Bardzo często
	Wysypka	Bardzo często
	¹ Opuchnięcie twarzy	Bardzo często
	Łysienie	Bardzo często ^{s.c.} Często ^{i.v.}
	Trądzik	Często
	Suchość skóry	Często
	Wybroczyny krwawe	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	Nadmierne pocenie się	Często
	Wysypka grudkowo-plamista	Często
	Zaburzenia paznokci	Często
	Świąd	Często
	Zapalenie skóry	Często ^{s.c.} Nieznana ^{i.v.}
	Pokrzywka	Niezbyt często ^{s.c.} Nieznana ^{i.v.}
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe	Bardzo często
	¹ Napięcie mięśniowe	Bardzo często
	Bóle mięśniowe	Bardzo często
	Zapalenie stawów	Często
	Bóle pleców	Często
	Bóle kostne	Często
	Skurcze mięśni	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ból karku	Często
	Zaburzenia nerek	Często
	Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek	Nieznana
	Glomerulonefropatia	Nieznana
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Niewydolność nerek	Nieznana
	Małowodzie	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zapalenie piersi/zapalenie sutka	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie	Bardzo często
	Ból w klatce piersiowej	Bardzo często
	Dreszcze	Bardzo często
	Zmęczenie	Bardzo często
	Objawy grypopodobne	Bardzo często
	Reakcje związane z wlewem	Bardzo często
	Ból	Bardzo często
	Gorączka	Bardzo często
	Zapalenie błon śluzowych	Często
	Obrzęki obwodowe	Często
Złe samopoczucie	Często	

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	Obrzęki	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Stłuczenia	Często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin®* [4]

+ Oznacza działania niepożądane, które zostały zgłoszone w związku ze zgonem.

¹ Oznacza działania niepożądane, które zostały zgłoszone głównie w związku z reakcjami związanymi z wlewem. Szczegółowe dane procentowe nie są dostępne.

* Obserwowane w terapii skojarzonej po antracyklinach w skojarzeniu z taksanami.

i.v. Oznacza częstość działania niepożądanego zamieszczonego w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Herceptin® i.v.*

s.c. Oznacza częstość działania niepożądanego zamieszczonego w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Herceptin® s.c.*

Wśród najbardziej ciężkich i/lub częstych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu leku Herceptin® s.c. oraz i.v. wymienia się zaburzenia czynności serca, reakcje związane z podaniem leku, toksyczność hematologiczną, zakażenia i zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym [4].

Do bardzo często lub często obserwowanych zaburzeń czynności serca na skutek stosowania produktu Herceptin® s.c. lub i.v., zalicza się: zastoinową niewydolność serca (NYHA II–IV), której przebieg może zakończyć się zgonem chorego. W przypadku rozwinięcia się niewydolności mięśnia sercowego na skutek kardiotoxyczności leku Herceptin®, stosuje się standardowe leczenie niewydolności mięśnia sercowego, tj.: leki moczopędne, glikozydy nasercowe, leki blokujące receptory β -adrenergiczne i/lub inhibitory konwertazy angiotensyny. Ponadto obserwuje się: duszności, ortopnoe, nasilony kaszel, obrzęk płuc, cwał komorowy lub zmniejszoną frakcję wyrzutową komór serca [4].

W przypadku działań niepożądanych ze strony krwi i układu chłonnego (toksyczność hematologiczna) do bardzo często lub często występujących w trakcie stosowania trasmuzumabu s.c. lub i.v. należą: gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia i neutropenia [4].

Ciężkie działania niepożądane ze strony układu oddechowego, pojawiające się w wyniku stosowania produktu Herceptin®, mogą prowadzić do zgonu chorego. Zgłaszano tutaj: nacieki w płucach, ostry zespół zaburzeń oddechowych, zapalenia płuc, wysięk w opłucnej, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc oraz niewydolność oddechową [4]. Ponadto, w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Herceptin®* s.c. przedstawiono zestawienie bezpieczeństwa trastuzumabu s.c. i trastuzumabu i.v. ocenionego w badaniu porównującym bezpośrednio stosowanie wspomnianych leków w terapii neoadjuwantowej – adjuwantowej (BO22227). Badanie to zostało włączone do niniejszej analizy (badanie *HannaH*) [4]. Jednak dane przedstawione w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* różnią się od danych zaprezentowanych w tym badaniu.

„Zgodnie z jego treścią wykazano, że profil bezpieczeństwa leku Herceptin® do podawania podskórnego był zasadniczo zbliżony do znanego profilu bezpieczeństwa postaci podawanej dożylnie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (określone według klasyfikacji *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [stopień ≥ 3 . NCI CTCAE], wersja 3.0) występowały ze zbliżoną częstością w przypadku obu postaci produktu Herceptin® (52,3 % w porównaniu z 53,5 % odpowiednio w przypadku postaci podawanej dożylnie i postaci o stałej dawce do podawania podskórnego) [4].

Częstość występowania ciężkich zakażeń (stopień ≥ 3 . NCI CTCAE) wyniosła 5,0% w porównaniu z 7,1% odpowiednio w grupie otrzymującej podawaną dożylnie postać produktu Herceptin® i grupie otrzymującej produkt Herceptin® do podawania podskórnego [4].

Niektóre ze zdarzeń niepożądanych występowały częściej w przypadku leku Herceptin® podawanego podskórnym:

- Ciężkie zdarzenia niepożądane: 14,1% w przypadku postaci podawanej dożylnie w porównaniu do 21,5% w przypadku postaci do podawania podskórnego. Różnica w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy postaciami leku w głównej mierze wynikała z liczby

zakażeń przebiegających z neutropenią lub bez niej (4,4% w porównaniu do 8,1%), a także liczby incydentów sercowych (0,7% w porównaniu do 1,7%).

- Pooperacyjne zakażenia rany (ciężkie i/lub poważne): 1,7% w porównaniu do 3,0% odpowiednio dla postaci dożylniej w porównaniu do postaci do podawania podskórnego.
- Reakcje związane z podaniem leku: 37,2% w porównaniu z 47,8% odpowiednio w przypadku postaci podawanej dożylnie i postaci do podawania podskórnego. Ciężkie zdarzenia stopnia 3. wystąpiły odpowiednio w przypadku 2,0% i 1,7% chorych. Nie stwierdzono wystąpienia zdarzeń stopnia 4. i 5. Wszystkie ciężkie reakcje związane z podaniem produktu Herceptin® do podawania podskórnego wystąpiły w trakcie jednoczesnego stosowania docetakselu. Najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym była nadwrażliwość na lek. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia takich reakcji można zastosować odpowiednią premedykację. Mimo iż podczas badań klinicznych leku Herceptin® podawanego podskórnie nie zgłaszano przypadków duszności, hipotonii, rzężenia, skurczu oskrzeli, tachykardii, obniżonej saturacji krwi i niewydolności oddechowej, należy zachować ostrożność, ponieważ reakcje te obserwowano u osób leczonych lekiem podawanym dożylnie. Należy prowadzić obserwację chorych w kierunku reakcji związanych z podaniem leku przez co najmniej sześć godzin po pierwszym wstrzyknięciu oraz przez dwie godziny po kolejnych wstrzyknięciach.
- Immunogenność: 7,0% chorych leczonych podawanym dożylnie produktem Herceptin® oraz u 14,5% chorych, u których stosowano produkt Herceptin® do podawania podskórnego, stwierdzono wystąpienie przeciwciał skierowanych przeciwko trastuzumabowi. U 15,2% chorych przyjmujących produkt Herceptin® podskórnie obserwowano przeciwciała skierowane przeciwko substancji pomocniczej hialuronidazie (rHuPH20). Nie stwierdzono ich wpływu na właściwości farmakokinetyczne, skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Herceptin® podawanego dożylnie i podskórnie.

- Nadciśnienie: 4,7% w por. z 9,8% odpowiednio w przypadku postaci podawanej dożylnie i postaci do podawania podskórnego [4].”

Dodatkowo, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Herceptin® i.v. ocenia się, że około 40% chorych doświadczyło reakcji związanej z wlewem. Jednakże, większość z tych reakcji ma nasilenie łagodne do umiarkowanego (według kategorii systemu NCI-CTC) i występuje zazwyczaj na początku terapii (podczas pierwszego, drugiego i trzeciego wlewu) zmniejszając częstość w kolejnych wlewach [3].

Jeśli wystąpią objawy niepożądane związane z wlewem, wlew powinien zostać zatrzymany lub zwolniony, a chory powinien być obserwowany, aż do ustąpienia wszystkich stwierdzonych objawów. U większości chorych doszło do ustąpienia objawów i następnie otrzymali oni kolejne wlewy. Należy jednak dodać, że opisywano również przypadki początkowej poprawy z następowym pogorszeniem i reakcjami opóźnionymi z gwałtownym przebiegiem klinicznym [3].

6.13. Ocena dodatkowa

Na podstawie badania *PrefHer* dokonana została ocena preferencji i satysfakcji z zastosowania TRAS s.c. względem TRAS i.v., natomiast na podstawie badania *HannaH* ocena farmakokinetyki ocenianych leków, a także przedstawiono informację dotyczącą obecności przeciwciał wśród chorych włączonych do badania.

6.13.1. Ocena preferencji i satysfakcji z zastosowania TRAS s.c. vs TRAS i.v.

Na podstawie badania *PrefHer* możliwe było porównanie preferencji chorych dotyczących sposobu podania TRAS. Ponad 90% chorych, którzy przyjmowali trastuzumab zarówno w podaniu podskórnym jak i dożylnym, jako terapię preferowaną wybrało TRAS s.c.. Różnica pomiędzy preferencją TRAS s.c. a TRAS i.v. była statystycznie istotna ($p < 0,0001$). Wyniki również analizowano w podgrupach w zależności od stosowanej pierwszej terapii w badaniu (grupa A vs grupa B) oraz w podgrupach chorych, którzy przed badaniem rozpoczęli terapię TRAS i.v. w ramach

leczenia adjuwantowego lub jej nie rozpoczęli. We wszystkich podgrupach chorzy preferowali TRAS s.c.

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Ocena preferencji chorych dotyczących sposobu podania TRAS

Badanie	Preferowana terapia		
	TRAS s.c. n(%)	TRAS i.v. n(%)	Brak preferencji n(%)
Ogółem N=236			
<i>PrefHer</i>	216 (91,5)*	16 (6,8)	4 (1,7)
Chorych, którzy w pierwszej kolejności byli leczeni TRAS s.c. (Grupa A) N=117			
<i>PrefHer</i>	112 (95,7)	5 (4,3)	0 (0,0)
Chorzy, którzy w pierwszej kolejności byli leczeni TRAS i.v. (Grupa B) N=119			
<i>PrefHer</i>	104 (87,4)	11 (9,2)	4 (3,4)
Chorzy, którzy rozpoczęli terapię TRAS i.v. w ramach leczenia adjuwantowego przed badaniem N=179			
<i>PrefHer</i>	162 (90,5)	14 (7,8)	3 (1,7)
Chorzy, którzy nie rozpoczęli terapii TRAS i.v. w ramach leczenia adjuwantowego przed badaniem N=57			
<i>PrefHer</i>	54 (94,7)	2 (3,5)	1 (1,8)

*różnica preferencji chorych dla TRAS s.c. względem TRAS i.v. była statystycznie istotna, $p < 0,0001$
Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PrefHer*

W badaniu *PrefHer* chorzy określali również siłę swoich preferencji. Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Ocena siły preferencji chorych dotyczących sposobu podania TRAS

Badanie	Preferowana terapia N=236	
	TRAS s.c. n(%)	TRAS i.v. n(%)
'Bardzo silna'		
<i>PrefHer</i>	159 (67,4)	8 (3,4)
'Wystarczająco silna'		
<i>PrefHer</i>	45 (19,1)	3 (1,3)

Badanie	Preferowana terapia N=236	
	TRAS s.c. n(%)	TRAS i.v. n(%)
'Niezbyst silna'		
<i>PrefHer</i>	12 (5,1)	5 (2,1)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PrefHer*

Najczęstszym powodem wyboru TRAS s.c. zamiast TRAS i.v. była oszczędność czasu związanego z infuzją leku, a także zmniejszenie intensywności bólu/dyskomfortu podczas infuzji.

Pozostałe powody preferencji podań terapii znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Przyczyna wyboru sposobu podania TRAS jako terapii preferowanej

Badanie	Przyczyna wyboru sposobu podania TRAS jako terapii preferowanej	n (%)*
TRAS s.c. N=216		
<i>PrefHer</i>	Oszczędność czasu	195 (90,3)
	Mniej intensywny ból/dyskomfort	88 (40,7)
	Wygoda dla chorego	35 (16,2)
	Łatwość zastosowania	33 (15,3)
	Problemy z podaniem dożylnym	25 (11,6)
	Zmniejszenie stresu/niepokoju	15 (6,9)
	Inne	6 (2,8)
TRAS i.v. N=16		
<i>PrefHer</i>	Mniejsza liczba zaobserwowanych zdarzeń (mniej bólu, siniaków i podrażnień)	11 (68,8)
	Inne	5 (31,3)
	Środowisko/personel	2 (12,5)
	Postrzegana skuteczność	1 (6,3)
	Powody ekologiczne	1 (6,3)

*niektórzy chorzy podali więcej niż jeden powód preferowanej terapii

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PrefHer*

Na podstawie badania *PrefHer* możliwa była również ocena satysfakcji personelu medycznego z zastosowania TRAS s.c. względem TRAS i.v.. Większość (73,8%)

personelu była bardziej usatysfakcjonowana z terapii TRAS s.c.. Jedynie 1,9% personelu medycznego było bardziej usatysfakcjonowanych z leczenia TRAS i.v..

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Ocena satysfakcji personelu medycznego z zastosowania TRAS w zależności od sposobu podania

Badanie	Satysfakcja z terapii N=103		
	TRAS s.c. n(%)	TRAS i.v. n(%)	Brak zdania co do satysfakcji z leczenia n(%)
<i>PrefHer</i>	76 (73,8)	2 (1,9)	25 (24,3)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PrefHer*

6.13.2. Parametry farmakokinetyki

Próbki krwi w celu oceny parametrów farmakokinetyki były zbierane od 1. do 13. cyklu leczenia, jednak w badaniu *HannaH* wyniki przedstawiono tylko z okresu do operacji, na podstawie *NCT00950300* można wnioskować, że wyniki po operacji zostaną w przyszłości opublikowane.

Na podstawie badania *HannaH* ustalono stężenie leku we krwi przed zmianą terapii w trakcie 8. cyklu chemioterapii neoadjuwantowej, maksymalne stężenie leku w surowicy, czas do uzyskania maksymalnego stężenia leku w surowicy i pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi – w czasie 0-21 dni.

Analizę parametrów farmakokinetycznych dokonano dla populacji PP. Średnie minimalne stężenie leku przed operacją w grupie TRAS s.c. było równoważne jak w grupie TRAS i.v.: średnia geometryczna dla tego parametru wyniosła 1,33 (90% CI: 1,24; 1,44). Zgodnie z założeniami analizy statystycznej badania *HannaH* przedstawionej w rozdziale 6.7., można wnioskować, że TRAS s.c. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zmienność minimalnego stężenia leku przed operacją, mierzona współczynnikiem zmienności, była podobna w obu grupach. Prawie wszyscy chorzy w obu grupach osiągnęli minimalne stężenie leku przekraczające poziom terapeutyczny wynoszący 20 µg/ml. Średnia geometryczna dla maksymalnego stężenia leku przed operacją była wyższa w grupie TRAS i.v. niż w grupie TRAS s.c. i wynosiła 0,67 (90% CI: 0,63; 0,71). Ekspozycja na trastuzumab, przedstawiona za pomocą wartości pola pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi – w dniach 0-21 ($AUC_{0-21 \text{ dni}}$), była podobna w obu grupach, a średnia geometryczna dla tego parametru wyniosła 1,07 (90% CI: 1,01; 1,12).

Wartości ocenianych parametrów farmakokinetycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Wyniki parametrów farmakokinetyki

Punkt końcowy	TRAS s.c. N=234	TRAS i.v. N=235
Stężenie leku we krwi przed zmianą terapii w trakcie 8. cyklu chemioterapii neoadjuwantowej, średnia [µg/ml] (SD)	78,7 (43,9)	57,8 (30,3)
Stężenie leku we krwi przed zmianą terapii w trakcie 8. cyklu chemioterapii neoadjuwantowej, średnia geometryczna [µg/ml] (procentowy współczynnik zmienności)*	69,0 (55,8)	51,8 (52,5)
Chorzy z ponad 20 µg/ml leku we krwi w trakcie 8. cyklu chemioterapii neoadjuwantowej, n (%)	227 (97,0)	232 (98,7)
Średnie C_{max} w cyklu 7. [µg/ml]† (SD)	149 (64,8)	221 (118,0)
Średni T_{max} w cyklu 7. [dni] (SD)	4,12 (2,91)‡	0,05 (0,04)
Średnie $AUC_{0-21 \text{ dni}}$ [µg/ml×dni] (SD)	2268 (875)	2056 (598)
Średnia geometryczna $AUC_{0-21 \text{ days}}$ [µg/ml×dzień] (procentowy współczynnik zmienności)§	2108 (38,5)	1978 (29,1)

$AUC_{0-21 \text{ days}}$ = pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi – w dniach 0-21;
 C_{max} = maksymalne stężenie w surowicy.

T_{max} = czas do uzyskania C_{max}

*wskaźnik średniej geometrycznej 1,33 (90% CI: 1,24,1,44)

† wskaźnik średniej geometrycznej 0,67 (90% CI: 0,63,0,71)

‡ obliczane dla n=233

§ wskaźnik średniej geometrycznej 1,07 (90% CI: 1,01; 1,12)

Źródło: opracowanie własne na podstawie HannaH

6.13.3. Obecność przeciwciał













W badaniu *HannaH* obecność przeciwciał przeciw trastuzumabowi oraz anty rHuPH-20 w surowicy krwi oceniana była na podstawie badania krwi w pierwszym dniu 2., 5., 13. i 18. cyklu, a także w 3., 6., 12., 18. i 24., miesiącu po zakończeniu terapii.

Jedynie w przypadku liczby chorych z obecnością przeciwciał anty-rHuPH-20

Zdaniem autorów badania *HannaH*, ich obecność nie miała jednak wpływu na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa.

W poniższej tabeli podano odsetek chorych z obecnością przeciwciał, które zostały wykryte w trakcie trwania badania.

Tabela 39.
Odsetek chorych z obecnością przeciwciał

Punkt końcowy	TRAS s.c. N=295	TRAS i.v. N=235	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
Obecność przeciwciał						
Liczba chorych z obecnością przeciwciał przeciwko trastuzumabowi, n (%)	20 (6,8)	10 (3,4)				
Liczba chorych z obecnością przeciwciał anty-rHuPH-20, n (%)	34 (11,5)	0 (0,0)				
Liczba chorych z obecnością przeciwciał neutralizujących, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)				

Źródło: opracowanie własne na podstawie *HannaH*

6.14. Podsumowanie oceny dodatkowej

Porównanie trastuzumabu s.c. względem trastuzumabu i.v.

Ocena dodatkowa dla trastuzumabu podawanego podskórnym względem trastuzumabu podawanego dożylnie została oceniona na podstawie badań *PrefHer* i *HannaH*.

Ocena ta została wykonana w oparciu o analizę następujących punktów końcowych:

- ocena preferencji chorego dotyczących sposobu podania TRAS;
- ocena satysfakcji personelu medycznego ze sposobu podania TRAS;
- analiza farmakokinetyki;
- obecność przeciwciał.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania trastuzumabu podawanego podskórnym względem trastuzumabu podawanego dożylnie oceniono według zaleceń GRADE [11].

Ocena jakości danych z badania *Hannah* została dokonana w rozdziale 6.9.

Badanie *PrefHer* jest badaniem randomizowanym, *cross-over*, niezaślepieniem. Przedstawiono w nim utratę chorych, która nie była znacząca: 4,8% chorych. Nie stwierdzono znaczących błędów związanych z kwalifikacją chorych do analizowanego badania. Okres obserwacji w badaniu jest odpowiedni do wnioskowania o dodatkowych korzyściach analizowanych terapii - chorzy obserwowani byli przez 8 cykli trwających po 3 tygodnie. Dane z tego badania nie są jednak ostateczne. Planowany termin zakończenia badania to koniec 2015 roku. W związku z powyższym jakość danych z badania określono jako średnią.

Wagę punktów końcowych, w których oceniano preferencje chorych do sposobu podania TRAS i satysfakcję personelu medycznego ze sposobu podania TRAS oceniono jako wysoką, ponieważ nie są one istotne klinicznie, mają jednak duże znaczenie dla wnioskowania o dodatkowych korzyściach z zastosowania TRAS w podaniu podskórnym względem podania dożylnego, a także na wnioskowanie o wpływie na jakość życia chorych. Waga pozostałych punktów końcowych, analiza farmakokinetyki i obecność przeciwciał, również została oceniona jako wysoka, ponieważ celem analizy jest porównanie działania tej samej substancji czynnej stosowanej w dwóch różnych drogach podania i punkty te stanowią dodatkową informację o ewentualnych różnicach pomiędzy podaniami TRAS.

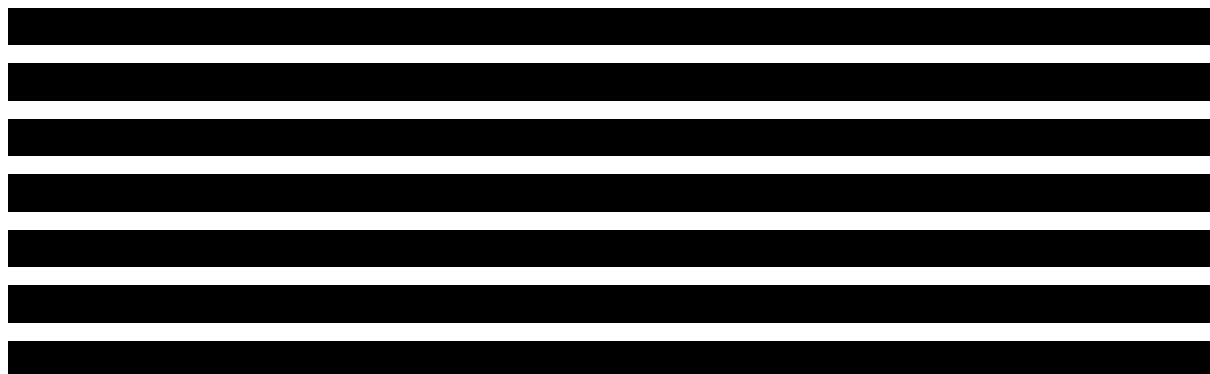


7. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- analiza skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu w podaniu podskórnym została oparta na jednym badaniu randomizowanym niezaślepionym;
- brak badań w populacji chorych na raka piersi HER2”dodatniego” z przerzutami;
- wyniki badania *HannaH* nie są ostateczne, część chorych jest jeszcze w trakcie trwania terapii (ponad połowa zrandomizowanych chorych), a żadna z chorych włączonych do badania nie ukończyła jeszcze 2-letniego okresu obserwacji po zakończeniu terapii;
- w badaniu *HannaH* nie przedstawiono wyników dla wszystkich zakładanych wcześniej punktów końcowych, np. przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*) lub czasu wolnego od zdarzenia (ang. *event-free survival*), gdyż wyniki te nie są jeszcze dostępne, wstępnie miały być oceniane 2 lata po zakończeniu leczenia, ale z uwagi na dobre rokowania chorych dla osiągnięcia wyników OS i EFS rozpatrywane jest wydłużenie okresu obserwacji (zgodnie z informacjami z publikacji);
- badanie *PrefHer* było badaniem *cross-over*, w badaniu nie podano danych jednostkowych przez co obliczenie różnic między grupami nie było możliwe.

8. Podsumowanie i wnioski końcowe



[REDACTED]

[REDACTED]

SKUTECZNOŚĆ

Podsumowanie oceny skuteczności TRAS s.c. vs TRAS i.v.

[REDACTED]

[REDACTED]

BEZPIECZEŃSTWO

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

OCENA DODATKOWA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Dyskusja

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż większość punktów końcowych ocenianych w analizie skuteczności i analizie dodatkowej ma wagę wysoką, ponieważ mają znaczenie dla wnioskowania o skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej lub mogą mieć wpływ na jakość życia chorych. Wagę punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa oceniono jako krytyczną, gdyż są one istotne klinicznie. Wnioski o jakości wyniku oparto na podstawie zaleceń GRADE, wnioskowano m.in. na podstawie metodyki badań (randomizacja, opis metody, ukrycie kodu randomizacji), utraty chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, raportowania założonych w protokole punktów końcowych. Wyniki z badania *HannaH* i *PrefHer* oceniono jako wyniki średniej jakości.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości analizowanych badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniu randomizowanym (badanie *HannaH*), które charakteryzowało się liczną i zróżnicowaną grupą chorych, danych z rejestru odnoszących się do tego badania, a także na badaniu *cross-over*

PrefHer, które nie zostało jeszcze opublikowane. Ponadto wyniki przedstawione w niniejszej analizie nie są ostateczne. Zatem wiarygodność wewnętrzna została oceniona jako średnia.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono jedno badanie randomizowane na dużej i różnorodnej populacji chorych i jedno badanie *cross-over*, które nie jest jeszcze opublikowane, jednak nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy. Dlatego dane uzyskane w badaniach klinicznych trudno odnieść do efektywności praktycznej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono opracowań wtórnych (w tym przeglądów systematycznych), w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii TRAS s.c. w docelowej populacji chorych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]



10. Załączniki

10.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 40

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla trastuzumabu w podaniu podskórnym w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Safety and Tolerability Study of Assisted- and Self-Administered Subcutaneous Herceptin® (Trastuzumab) as Adjuvant Therapy in Patients With Early HER2-Positive Breast Cancer (SafeHer)	NCT01566721	Badanie aktualnie rekrutujące chorych	Hoffmann-La Roche	Eksperymentalne, nierandomizowane bez zaślepienia	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu w podaniu podskórnym pod kontrolą personelu medycznego lub samodzielnego podania u chorych z wczesnym rakiem piersi HER2" dodatniego" po uprzednim usunięciu guza.	Styczeń 2012	Wrzesień 2019
A Study of Subcutaneous At Home Administration of Herceptin® (Trastuzumab) in Patients With HER2-Positive Early Breast Cancer	NCT01926886	Przed rozpoczęciem rekrutacji chorych	Hoffmann-La Roche	Badanie jednoramienne	Bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu w podaniu podskórnym w warunkach domowych	Wrzesień 2013	Maj 2017
A Phase III Clinical Trial to Evaluate Patient's Preference of Subcutaneous Trastuzumab (SC) Versus Intravenous (IV) Administration in Patients With HER2 Positive Advanced Breast Cancer (ABC). (ChangHER-SC)	NCT01875367	Przed rozpoczęciem rekrutacji chorych	Hoffmann-La Roche	Badanie <i>cross-over</i>	Badanie oceniające preferencje chorych dla stosowania trastuzumabu s.c. lub trastuzumabu i.v.	Czerwiec 2013	Czerwiec 2015

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Study of Patient Preference for Subcutaneous Versus Intravenous Herceptin (Trastuzumab) in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Responding to First-Line Intravenous Herceptin for at Least 3 Years	NCT01810393	Badanie aktualnie rekrutujące chorych	<i>Hoffmann-La Roche</i>	Badanie <i>cross-over</i>	Badanie oceniające preferencje chorych dla stosowania trastuzumabu s.c. lub trastuzumabu i.v.	Czerwiec 2013	Kwiecień 2018

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 26.08.2013.

10.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Tabela 41.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdział 3. oraz szczegółowy opis w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> [9].
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdział 3.3.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdział 5 oraz szczegółowy opis w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> [9].
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> o charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; o charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; o parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; o metodyki badań 	Tak Rozdział 6.
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Nie, nie odnaleziono publikacji wtórnych spełniających te kryteria, ale wykonano przegląd systematyczny w celu odnalezienia takich opracowań wtórnych
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdziały od 6.7.2 do 6.11
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdział 6.4.3

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdziały 6.3.1., 6.4.1., 10.3.
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdziały 6.3., 6.4.
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdział 6.7. i 10.5.
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdział 6.7. i 10.5.
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdział 6.7. i 10.5.
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdział 6.7. i 10.5.
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdział 6.7. i 10.5.
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdział 6.7. i 10.5.
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział 10.5.
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdział 10.5.
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdziały 6.9 i 6.11.
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Nie Nie odnaleziono tego typu informacji w podanych źródłach, ale wykonano przeszukiwanie odpowiednich baz w celu odnalezienia takich danych. Dodatkowo przedstawiono opis działań niepożądanych przedstawionych w <i>Charakterystykach Produktów Leczniczych</i>

Źródło: opracowanie własne

10.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

[Redacted text]

■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania 14.08.2013r.

10.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

[Redacted text]

■	■	■
■		
■	■	■
	■	■
■		
■	■	■
	■	■
■	■	■
	■	■
■	■	■

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

[REDACTED]

10.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

<i>HannaH [36], NCT00950300</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, niezaślepienie</p> <p>Badanie nie zostało jeszcze zakończone, wyniki nie są ostateczne, 285 z 596 chorych nadal jest leczona.</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizację blokową wykonano poprzez losowe przydzielenie (stosunek 1:1) chorych do grup albo o dożylnym, bądź podskórnym podaniu trastuzumabu, poprzez zastosowanie centralnego interaktywnego systemu rozpoznawania głosu, czynnikami stratyfikującymi były: stadium choroby (operacyjny, lokalnie zaawansowany lub zapalny), status receptora estrogenowego (pozytywny, negatywny lub nieznan)</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak: w fazie neoadjuwantowej: w grupie TRAS s.c. utracono 23 (7,7%) chorych: 7 (2,4%) z powodu bezpieczeństwa (4 z powodu działań niepożądanych i 3 z powodu zgonu), 1 (0,3%) chorego utracono w wyniku niespełnienia kryteriów włączenia (chory po operacji), 3 (1,0%) chorych zrezygnowało z leczenia, 1 (0,3%) chory nie został przywrócony do leczenia, 11 (3,7%) chorych z powodu progresji choroby); w grupie TRAS i.v.: utracono 21 (7,0%) chorych: 1 (0,3%) chory nie otrzymał leczenia w wyniku niespełnienia kryteriów włączenia (podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowa), 2 (0,7%) z powodu bezpieczeństwa (1 z powodu działań niepożądanych i 1 z powodu zgonu), 1 (0,3%) chory z powodu niewłaściwej odpowiedzi na leczenie, 1 (0,3%) chory w wyniku niespełnienia kryteriów włączenia (przerzuty do kości), 2 (0,7%) chorych zrezygnowało z leczenia, 2 (0,7%) chorych nie zostało przywróconych do leczenia, 12 (4,0%) chorych z powodu progresji choroby). W fazie adjuwantowej: w grupie TRAS s.c. utracono 17 (6,2%) chorych: 10 (3,6%) chorych z powodu działań niepożądanych, 2 (0,7%) chorych z powodu rezygnacji z leczenia, 5 (1,8%) chorych z powodu nawrotu choroby; w grupie TRAS i.v. utracono 18 (6,5%) chorych: 4 (1,4%) z powodu działań niepożądanych, 2 (0,7%) z powodu niewłaściwej odpowiedzi na leczenie, 1 (0,4%) z powodu naruszenia protokołu leczenia, 2 (0,7%) chorych z powodu rezygnacji z leczenia, 8 (2,9%) chorych z powodu nawrotu choroby, 1 (0,4%) chory z innego powodu. Odsetek utraconych chorych od momentu randomizacji w grupie TRAS s.c. wynosi: 13,5%, a w grupie TRAS i.v. 13,0%.</p> <p>Skala Jadad: 3/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie, pierwszorzędowe punkty końcowe dla farmakokinetyki i skuteczności eksperymentalnej podane dla populacji <i>per-protocol</i>, natomiast dla populacji ITT przeprowadzono analizę wrażliwości pierwszorzędowych punktów końcowych, dotyczących skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Sponsor: Hoffmann- La Roche</p> <p>Liczba ośrodków: 102 (Argentyna, Brazylia, Kanada, Kolumbia, Czech, Estonia, Francja, Niemcy, Gwatemala, Hong Kong, Węgry, Izrael, Włochy, Korea, Meksyk, Panama, Peru, Polska, Rosja, Słowacja, RPA, Hiszpania, Taiwan, Tajlandia, Turcja) [Źródło: NCT00950300, www.clinicaltrials.gov];</p> <p>Okres obserwacji: okres obserwacji obejmuje: 24 tygodnie leczenia neoadjuwantowego: 8 cykli (1 cykl = 3 tygodnie) leczenia TRAS s.c. lub TRAS i.v. w połączeniu z chemioterapią; 30 tygodni leczenia adjuwantowego: 10 cykli (1 cykl = 3 tygodnie) leczenia TRAS s.c. lub TRAS i.v. w monoterapii. Łącznie jest to 18 cykli, czyli 54 tygodnie (ok. 1 roku i 2 tygodni leczenia trastuzumabem); medianę okres obserwacji po zakończeniu leczenia dla grupy TRAS s.c.: 12,4 miesiąca (zakres: 0,3-20,4 miesiąca), dla grupy TRAS i.v.: 12,2 miesiąca (zakres 1-20,8 miesiąca);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej poniżej 0,1 dla parametrów dotyczących farmakokinetyki, poniżej 0,05 dla parametrów dotyczących skuteczności.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i></p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy (kobiety) w wieku powyżej 18 roku życia [Źródło: NCT00950300, www.clinicaltrials.gov]; nowozdiagnozowany, nieprzerzutowy, pierwotny, inwazyjny gruczolakorak piersi (stadium I- IIIC), włączając guzy o średnicy co najmniej 1 cm, potwierdzone badaniem USG lub o średnicy co najmniej 2cm – na podstawie badania palpacyjnego, o histologicznie potwierdzonej HER2" dodatniego" (IHC: 3+

HannaH [36], NCT00950300			
albo pozytywna hybrydyzacja in situ); <ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności ECOG 0-1 przed włączeniem do badania; • przy najmniej 1 mierzalny guz w obrębie piersi lub węzłów chłonnych ,zgodnie z kryteriami RECIST 1.0, z wyjątkiem zapalnego raka piersi [Źródło: NCT00950300, www.clinicaltrials.gov]; • frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) co najmniej 55%. 			
Kryteria wykluczenia:			
<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze występowanie inwazyjnego raka piersi (po tej samej stronie i/lub po stronie przeciwnej) potwierdzone na podstawie wywiadu; • obecność w przeszłości lub aktualnie złośliwych przerzutów, oprócz leczonego podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego raka skóry i raka szyjki macicy in situ; • obecność przerzutów; • wcześniejsza terapia antracyklinami; • wcześniejsza terapia anti-HER2, terapia biologiczna lub immunoterapia; • poważne choroby serca; • ciąża lub laktacja.[Źródło: NCT00950300, www.clinicaltrials.gov] 			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana (TRAS s.c.)	Grupa kontrolna (TRAS i.v.)	
Liczba chorych	260	263	
Wiek [lata], średnia (zakres)	50,0 (25-81)	50,0 (24-77)	
Średnia masa ciała [kg] (zakres)	68,0 (43-136)	66 (44,4-137,1)	
Region pochodzenia, n (%)	Europa Wschodnia	94(36,2)	105 (39,9)
	Asia- Pacifik	59 (22,7)	54 (20,5)
	Europa Zachodnia i Kanada	48 (18,5)	51 (19,4)
	Południowa Ameryka	46 (17,7)	42 (16,0)
	Południowa Afryka	13 (5,0)	11 (4,2)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Rasa biała	171 (65,8)	181 (68,8)
	Rasa azjatycka	60 (23,1)	56 (21,3)
	Inna	29 (11,2)	26 (9,9)
Frakcja wyrzutowa lewej komory [%], (zakres)		66,0 (53–83)	65,0 (55–82)
Typ raka piersi, n (%)	Operacyjny	136 (52,3)	149 (56,7)
	Lokalnie zaawansowany	105 (40,4)	99 (37,6)
	Zapalny	19 (7,3)	15 (5,7)
Podtyp raka piersi, n (%)	Przewodowy	240 (92,3)	240 (91,3)
	Zrądkowy	12 (4,6)	17 (6,5)
	Inny	8 (3,1)	6 (2,3)
Status receptorów	Negatywny	125 (48,1)	132 (50,2)
	Pozytywny	135 (51,9)	130 (49,4)

HannaH [36], NCT00950300			
estrogenowych, n (%)	Nieznany	0 (0,0)	1 (0,4)
Stopień histologiczny, n (%)	Dobrze zróżnicowany	12 (4,6)	6 (2,3)
	Średnio zróżnicowany	142 (54,6)	136 (51,7)
	Słabo zróżnicowany	106 (40,8)	120 (45,6)
	Anaplastyczny	0 (0,0)	1 (0,4)
Stan kliniczny węzłów, n (%)	CN0	64 (24,6)	57 (21,7)
	CN1	115 (44,2)	137 (52,1)
	CN2	47 (18,1)	41 (15,6)
	CN3	27 (10,4)	28 (10,6)
Stan kliniczny guza, n (%)	T1b	1 (0,4)	0 (0,0)
	T1c	17 (6,5)	19 (7,2)
	T2	113 (43,5)	119 (45,2)
	T3	47 (18,1)	45 (17,1)
	T4abc	63 (24,2)	65 (24,7)
	T4d	19 (7,3)	15 (5,7)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: Terapia TRAS s.c. (trastuzumab s.c.), w skoncentrowanej dawce 600mg/5 ml, pierwszego dnia każdego 3-tygodniowego cyklu, przez 8 cykli terapii neoadjuwantowej oraz 10 cykli terapii adjuwantowej, jako zastrzyk w udo podawany ręcznie ze stałą szybkością przez 5 minut; Neoadjuwantowa chemioterapia: Terapia docetakselem w dawce 75 mg/m² i.v., w cyklach 3-tygodniowych, przez pierwsze 4 cykle; po którym podano: 5-fluorouracyl, podawany w dawce 500 mg/ m², co 3-tygodnie; epirubicynę, podawaną w dawce 75 mg/ m², co 3-tygodnie; cyklofosfamid, podawany w dawce: 500mg/m², co 3-tygodnie przez kolejne 4 cykle (cykl od 5. Do 8.); następnie przeprowadzono operacyjne usunięcie guza, zgodne z lokalną praktyką, po którym przez rok kontynuowano podawanie trastuzumabu s.c.</p> <p>Interwencja kontrolna: Terapia TRAS i.v. (trastuzumab i.v.), w dawce inicjującej- 8 mg/kg, oraz dawkach podtrzymujących 6 mg/kg m.c. pierwszego dnia każdego 3-tygodniowego cyklu, przez 8 cykli terapii neoadjuwantowej oraz 10 cykli terapii adjuwantowej; Neoadjuwantowa chemioterapia: Terapia docetakselem w dawce 75 mg/m² i.v., w cyklach 3-tygodniowych, przez pierwsze 4 cykle; po którym podano: 5-fluorouracyl, podawany w dawce 500 mg/ m², co 3-tygodnie; epirubicynę, podawaną w dawce 75 mg/ m², co 3-tygodnie; cyklofosfamid, podawany w dawce: 500mg/m² co 3-tygodnie przez kolejne 4 cykle (cykl od 5. Do 8.); następnie przeprowadzono operacyjne usunięcie guza, zgodne z lokalną praktyką, po którym przez rok kontynuowano podawanie trastuzumabu i.v.</p> <p>Leczenie uzupełniające: w fazie adjuwantowej: radioterapia i terapia hormonalna były stosowane zgodnie z lokalną praktyką.</p> <p>Funkcjonowanie serca było monitorowane u każdego chorego za pomocą echokardiografii co 3 miesiące.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego dokonywanego po operacji między 8. a 9. cyklem); • Pełna całkowita patologiczna odpowiedź na leczenie (na podstawie badania patomorfologicznego dokonywanego po operacji, pomiędzy 8. a 9. cyklem); • Obiektywna odpowiedź na leczenie – całkowita odpowiedź na leczenie lub częściowa odpowiedź na leczenie (mierzone po 2., 4., 6., 8. cyklem leczenia); • Stabilizacja choroby (mierzone po 2., 4., 6., 8. cyklem leczenia); • Progresja choroby (mierzone po 2., 4., 6., 8. cyklem leczenia); • Czas do odpowiedzi na leczenie oceniany przed zakończeniem leczenia lub po około 12,2 lub 12,4 			

HannaH [36], NCT00950300

miesiącach [mediana] obserwacji po zakończeniu leczenia;

- Profil bezpieczeństwa w tym zgony w czasie maksymalnie 54 tygodni
- Stężenie trastuzumabu w surowicy krwi (farmakokinetyka) – pomiar stężenia trastuzumabu w surowicy krwi wykonywano 1. dnia w czasie od 1. do 13. cyklu podawania trastuzumabu (w badaniu wyniki przedstawione tylko dla okresu sprzed operacji);
- Immunogenność (mierzona w pierwszym dniu 2., 5., 13. i 18. cyklu terapii i podczas wizyt kontrolnych w 3., 6., 12., 18. i 24. miesiącu okresu obserwacji po zakończeniu leczenia (po podaniu ostatniej dawki leku).

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie ze względu na brak wyników:

- czas przeżycia wolny od zdarzenia (EFS, ang. *event-free survival*), który ze względu na zbyt krótki okres obserwacji chorych nie został przedstawiony w badaniu;
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), które ze względu na zbyt krótki okres obserwacji nie zostało przedstawione w badaniu.

PrefHer [39], NCT01401166
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, cross-over, otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: nie, przeprowadzona stratyfikacja: podział na podgrupy związany z przyjmowaniem przez chorych trastuzumabu i.v. lub nie przyjmowaniem przez chorych trastuzumabu i.v. przed przystąpieniem do badania (podgrupy <i>de novo</i> i <i>non-de novo</i>).</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak; ogółem utracono 12 chorych (4,8%): grupie A: 7 chorych (6%): 1 chorego (0,8%), który nie otrzymał leczenia z powodu decyzji badacza, 1 chorego (0,8%), który nie otrzymał leczenia z powodu brakujących danych, 2 chorych (1,7%), którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 chorych (1,7%), którzy przerwali leczenie z powodu nawrotu choroby, 1 chorego (0,8%), którego utracono w czasie trwania badania; w grupie B: 5 chorych (4%): 1 chorego (0,8%), który nie otrzymał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 chorego (0,8%), który nie otrzymał leczenia z powodu nawrotu choroby, 1 chorego (0,8%), który przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 chorego (0,8%), który przerwał leczenie z powodu nawrotu choroby, 1 chorego (0,8%), którego utracono z w czasie trwania badania</p> <p>Skala Jadad: 2/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Sponsor: Hoffmann- La Roche</p> <p>Liczba ośrodków: 75 (Kanada, Dania, Francja, Niemcy, Włochy, Polska, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Turcja, Wielka Brytania) [Źródło: NCT01401166 www.clinicaltrials.gov];</p> <p>Okres obserwacji: okres obserwacji obejmuje: 8 cykli leczenia adjuwantowego: 4 cykle (1 cykl = 3 tygodnie) leczenia TRAS s.c., a następnie 4 cykle leczenia TRAS i.v. bądź odwrotnie: 4 cykle leczenia TRAS i.v. a następnie 4 cykle leczenia TRAS s.c. Po tym okresie wszyscy chorzy kontynuowali terapie TRAS tak, aby łącznie otrzymać 18 cykli standardowego leczenia adjuwantowego.</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej poniżej 0,05</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w wieku przy najmniej 18 lat [Źródło: NCT01401166 www.clinicaltrials.gov]; • Rak piersi z nadekspresją HER2 [Źródło: NCT01401166 www.clinicaltrials.gov]; • Brak dowodów na obecność szczątkowej, miejscowo nawrotowej bądź przerzutowej choroby po zakończeniu leczenia operacyjnego bądź chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) [Źródło: NCT01401166 www.clinicaltrials.gov]; • Zakończenie chemioterapii adjuwantowej, radioterapia adjuwantowa może być w czasie trwania [Źródło: NCT01401166 www.clinicaltrials.gov]; • Trwająca terapia lekiem Herceptin® podawanym dożylnie z ukończonymi maksymalnie 10 cyklami z 18 cyklowej 3-tygodniowej terapii; • Stan sprawności ECOG 0 lub 1 [Źródło: NCT01401166 www.clinicaltrials.gov]; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choroba złośliwa w historii, z wyjątkiem raka przewodowego in situ piersi, leczonego raka in situ szyjki macicy lub raka podstawnokomórkowego, lub inne leczone zmiany złośliwe, które zostały wyleczone na okres przynajmniej 5 lat [Źródło: NCT01401166 www.clinicaltrials.gov]; • Nieprawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego [Źródło: NCT01401166 www.clinicaltrials.gov]; • Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby [Źródło: NCT01401166 www.clinicaltrials.gov]; • Nieprawidłowe funkcjonowanie nerek [Źródło: NCT01401166 www.clinicaltrials.gov]; • Ciężkie choroby sercowo-naczyniowe [Źródło: NCT01401166 www.clinicaltrials.gov]; • Infekcje: HIV lub HBV lub HCV [Źródło: NCT01401166 www.clinicaltrials.gov]; • wcześniejsza maksymalna skumulowana dawka doksorubicyny większa niż 360 mg/m² lub epirubicyny większa niż 720 mg/m² bądź równoważna [Źródło: NCT01401166 www.clinicaltrials.gov].

PrefHer [39], NCT01401166			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana A (TRAS s.c.->TRAS i.v.)	Grupa badana B (TRAS i.v. -> TRAS s.c.)	
Liczba chorych	117	119	
Wiek [lata], mediana (zakres)	54,0 (32-76)	51,0 (28-75)	
Mediana wagi [kg] (zakres)	68,6 (35-120)	66 (45-131,8)	
Stan sprawności ECOG, n (%)	0	95 (81,2)	96 (80,7)
	1	22 (18,8)	23 (19,3)
Poprzednia terapia, n (%)	Chemioterapia	117 (100,0)	119 (100,0)
	Radioterapia	72 (61,5)	71 (59,7)
	Hormonoterapia	50 (42,7)	50 (42,0)
	Lapatynib	0 (0,0)	1 (0,8)
Status zajęcia węzłów chłonnych, n (%)	Negatywny	63 (53,8)	51 (42,9)
	Pozytywny	48 (41,0)	66 (55,5)
	Nieznany	6 (5,1)	2 (1,7)
Klasyfikacja guza pierwotnego w czasie diagnozy, n (%)*	T0	2 (1,7)	4 (3,4)
	T1	60 (51,3)	39 (32,8)
	T2	38 (32,5)	57 (47,9)
	T3	9 (7,7)	11 (9,2)
	T4	6 (5,1)	8 (6,7)
	Nieznany	2 (1,7)	0 (0,0)
Nadekspresja HER2, n (%)	117 (100,0)	119 (100,0)	
Czynnik stratyfikacji, n (%)	Chorzy nieleczeni trastuzumabem i.v. (de novo)	29 (24,8)	28 (23,5)
	Chorzy leczeni wcześniej trastuzumabem i.v. (non-de novo)	88 (75,2)	91 (76,5)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana A: chorzy otrzymali w pierwszej kolejności trastuzumab s.c. podawany w dawce 600 mg/5mL przez 5 minut jako iniekcja podskórna co 3 tygodnie w cyklach 1.-4.; trastuzumab i.v. w dawce początkowej 8 mg/kg co 3 tygodnie (tylko chorzy, którzy nie rozpoczęli wcześniej terapii TRAS i.v.) a następnie w dawce podtrzymującej 6 mg/kg jako wlew dożylny trwający 30-90 minut w cyklach 5.-8.;</p> <p>Interwencja badana B: chorzy w pierwszej kolejności otrzymali trastuzumab i.v. w dawce początkowej 8 mg/kg co 3 tygodnie (tylko chorzy, którzy nie rozpoczęli wcześniej terapii TRAS i.v.) a następnie w dawce podtrzymującej 6 mg/kg jako wlew dożylny trwający 30-90 minut w cyklach 1.-4.; trastuzumab s.c. podawany w dawce 600 mg/5mL przez 5 minut jako iniekcja podskórna co 3 tygodnie w cyklach 5.-8.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE PRZEDSTAWIONE W ANALIZIE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferencja chorych dotycząca podania leku (TRAS s.c. vs TRAS i.v.); • Satysfakcja z leczenia; 			

PrefHer [39], ***NCT01401166***

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- Bezpieczeństwo (nieuwzględnione w analizie, ponieważ zostały przedstawione wspólnie dla podania s.c. i i.v.)

* żaden z chorych nie miał przerzutów, chorzy w stadium T4 otrzymali neo(adjuwantową) chemioterapię i zostali włączeni do badania

10.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 44.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 45.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)

- wykazanie zależności efektu od dawki (+1)
- wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 46.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² ;
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³ ;
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 ⁴ ;
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest ⁵ ;
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *167randomized controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

10.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
I etap przeglądu		
<i>Badard 2008</i> [41]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny badań dla trastuzumabu podanego dożylnie, nie uwzględniono w nim badań, które badały skuteczność trastuzumabu w podaniu podskórnym
<i>Bittner 2012</i> [43]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niewłaściwa interwencja
<i>Denlinger 2012</i> [44]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny. Raport oparty na kilku badaniach potwierdzających tą samą skuteczność TRAS s.c., co TRAS i.v., co najmniej..na podstawie III fazy badania <i>HannaH</i> stwierdzono tą samą skuteczność i bezpieczeństwo co dla trastuzumabu podanego i.v., również porównanie bezpieczeństwa stosowania
<i>Hamizi 2013</i> [45]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, informacje uwzględnione w dyskusji
<i>Viani 2007</i> [49]	Niewłaściwa interwencja	Metaanaliza 5 RTC, które odnoszą się do leczenia trastuzumabem podawanym dożylnie, a nie podania s.c. Skupiono się w niej na analizie skuteczności: ogólny czas przeżycia, czas wolny od wznowy choroby, częstość powstawania przerzutów oraz działań niepożądanych: kardiotoksyczność, jak również ryzyka wystąpienia przerzutów do mózgu w czasie leczenia trastuzumabem i.v.
II etap przeglądu		
<i>Behr 2001</i> [42]	Niewłaściwa populacja	List odnoszący się do badania przeprowadzonego nie na tej populacji: <i>Slamon 2001</i>
<i>Jackisch 2012</i> [46]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania głównego <i>HannaH</i> , włączonego w postaci publikacji pełnotekstowej do analizy
<i>Procter 2010</i> [47]	Niewłaściwa interwencja	Publikacja oparta na wynikach badania HERA- badającego działania niepożądane przy stosowaniu leczenia trastuzumabem, wczesnego stadium raka piersi HER2" dodatniego". Jednak trastuzumab był w tym badaniu podawany dożylnie
<i>Rudlowski 2001</i> [48]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku leczenia mężczyzny z rakiem piersi, u którego nastąpiły przerzuty, które udało się opanować po leczeniu m.in. trastuzumabem
<i>Wynne 2012</i> [50]	Niewłaściwa interwencja	Jest to badanie dotyczące farmakokinetyki podawania podskórnego TRAS. Jako dodatkowy punkt końcowy badano bezpieczeństwo tej drogi podania. Populację w tym badaniu stanowili zdrowi mężczyźni oraz kobiety z wczesnym nieprzerzutowym rakiem piersi HER2" dodatniego". Chore przyjmowały wcześniej trastuzumab. Populację podzielono na kilka kohort z czego kobiety tworzyły populację w kohorcie 2 w I fazie badania oraz w kohorcie A i B w 2 fazie badania. Chore z kohorty 2 (6 chorych) w I fazie badania

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		<p>otrzymywały TRAS i.v. (6 mg/kg), następnie miały one 169adania169c przejścia do fazy II badania (badanie wielkości dawki podskórnej) pod warunkiem, że od ostatniego podania TRAS i.v. minęło co najmniej 22 dni. W fazie II 169adania uczestniczyło 40 chorych w 2 kohortach A i B (po 20 chorych każda) i otrzymywały one TRAS s.c. w dawce odpowiednio 8mg/kg oraz 12 mg/kg masy ciała. W badaniu tym nie została podana masa ciała poszczególnych chorych tak więc nie jest możliwe dokładne przeliczenie jak dużą dawkę TRAS s.c. jednorazowo otrzymywały chore. Powoduje to, że trudno jest odnieść wyniki powyższego badania do wyników otrzymywanych dla badanej interwencji (TRAS s.c. w skoncentrowanej dawce 600 mg /5 ml). Dodatkową przeszkodą w odniesieniu wyników badania Wynne 2012 jest to, że częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych została przedstawiona łącznie dla kohorty A i B w II fazie działania, co w połączeniu z trudnością określenia dawki TRAS s.c. uniemożliwia interpretowanie wyników tego badania w analizie bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji TRAS s.c. w skoncentrowanej dawce 600 mg/ kg m.c.</p>
Yang 2003 [51]	Niewłaściwa populacja	Badanie biorównoważności na myszach- oraz na komórkach, w celu sprawdzenia jak wpływa podanie podskórne trastuzumabu na komórki znajdujące się w sąsiedztwie miejsca podania

11. Spis tabel

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raka piersi (wg Światowej Organizacji Zdrowia).....	18
Tabela 2. Klasyfikacja TNM raka piersi z 2003 r.....	20
Tabela 3. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VII edycji klasyfikacji (UICC, fr. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> – Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów)..	21
Tabela 4. Podtypy raka piersi na podstawie oceny immunohistologicznej	23
Tabela 5 Zachorowalność i umieralność na raka piersi w populacji kobiet w ciągu 2010 roku w Polsce	25
Tabela 6. Podział raka piersi ze względu na ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych	27
Tabela 7. Opis metod diagnostycznych używanych w ocenie patomorfologii raka piersi.....	31
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	56
Tabela 9. Charakterystyka badania włączonego do analizy	60
Tabela 10. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu <i>HannaH</i> włączonym do analizy.....	64
Tabela 11. Charakterystyka badania włączonego do analizy	69
Tabela 12. Odpowiedź na leczenie w trakcie trwania badania – analiza dla populacji PP	74
Tabela 13. Odpowiedź na leczenie w trakcie trwania badania – analiza dla populacji ITT	75

Tabela 14. Czas do odpowiedzi na leczenie	76
Tabela 15. Podsumowanie skuteczności dla porównania trastuzumabu w podaniu podskórnym względem trastuzumabu w podaniu dożylnym.....	79
Tabela 16. Częstość występowania zgonów w czasie trwania fazy neoadjuwantowej (24 tygodnie)	84
Tabela 17. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie maksymalnie 54 tygodni	86
Tabela 18. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie maksymalnie 54 tygodni	87
Tabela 19. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie maksymalnie 54 tygodni	90
Tabela 20. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie maksymalnie 54 tygodni	92
Tabela 21. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie maksymalnie 54 tygodni	92
Tabela 22. Częstość występowania zaburzeń serca w czasie maksymalnie 54 tygodni.....	93
Tabela 23. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych w czasie maksymalnie 54 tygodni	95
Tabela 24. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie maksymalnie 54 tygodni.....	96
Tabela 25. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit w czasie maksymalnie 54 tygodni	99

Tabela 26. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie maksymalnie 54 tygodni	100
Tabela 27. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie maksymalnie 54 tygodni.....	102
Tabela 28. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi w czasie maksymalnie 54 tygodni w czasie maksymalnie 54 tygodni.....	103
Tabela 29. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie maksymalnie 54 tygodni	105
Tabela 30. Częstość występowania nieprawidłowości na podstawie badań laboratoryjnych w czasie maksymalnie 54 tygodni	107
Tabela 31. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach w czasie maksymalnie 54 tygodni	108
Tabela 32. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania trastuzumabu podawanego podskórnym względem trastuzumabu podawanego dożylnie w czasie maksymalnie 54 tygodni	110
Tabela 33. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych lekiem Herceptin® i.v. na podstawie <i>Charakterystyki Produktu Leczniczego</i>.....	129
Tabela 34. Ocena preferencji chorych dotyczących sposobu podania TRAS	138
Tabela 35. Ocena siły preferencji chorych dotyczących sposobu podania TRAS	138
Tabela 36. Przyczyna wyboru sposobu podania TRAS jako terapii preferowanej	139
Tabela 37. Ocena satysfakcji personelu medycznego z zastosowania TRAS w zależności od sposobu podania.....	140

Tabela 38. Wyniki parametrów farmakokinetyki	141
Tabela 39. Odsetek chorych z obecnością przeciwciał	142
Tabela 40 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla trastuzumabu w podaniu podskórnym w populacji docelowej.....	151
Tabela 41. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	153
.....	
.....	
.....	155
.....	
.....	155
Tabela 44. Ocena jakości danych wg skali Jadad	164
Tabela 45. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	164
Tabela 46. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	165

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Liczba zachorowań i liczba zgonów na raka piersi w latach 1999-2010 24

	
	47
	
	54

13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, 2009.
2. Bilous M., Morey A. L., Armes J. E., i in., *Assessing HER2 amplification in breast cancer: findings from the Australian In Situ Hybridization Program*, *Breast Cancer Res Treat* (2012) 134:617–624.
3. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin® podawanego dożylnie*, www.ema.europa.eu (data dostępu: 08.08.2013).
4. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin® w podaniu podskórnym*-wstępna ChPL- materiał udostępniony przez Zamawiającego (Data otrzymania: 08.08.2013).
5. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80.
6. Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo A.M., i in., *Trends in Survival Over the Past Two Decades Among White and Black Patients With Newly Diagnosed Stage IV Breast Cancer*. *Clin Oncol.* 2008; (26):4891–4898.
7. eChirurgia.pl. http://www.echirurgia.pl/sutek/wznowy_przerzuty_raka_sutka.htm (data dostępu: 08.08.2013): *Wznowy i przerzuty raka sutka (piersi)*.
8. FDA draft guidance for industry: *Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use of an Endpoint to Support Accelerated Approval*. maj 2012 r., <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM305501.pdf> (data dostępu: 08.08.2013).
9. ██████████, *Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2; Analiza problemu decyzyjnego*; Warszawa, październik 2013 r.
10. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., i in., *Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert*

- Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2011; 22(8):1736–1747).
11. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490.
 12. Harmonised Tripartite Guideline ICH. *Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A* http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002749.pdf (data dostępu: 08.08.2013).
 13. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org.
 14. ICH Harmonised Tripartite Guideline, *Statistical principles for clinical trials E9*, February 1998, adopted by CPMP, March 1998, issued as CPMP/ICH/363/96 http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf (Data dostępu: 17.09.2013).
 15. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
 16. Jassem J. [red.], Krzakowski M., *Rak piersi*. Praktyczny przewodnik dla lekarzy, Via Medica, Gdańsk 2009.
 17. Jaśkiewicz J., Pieńkowski T.: *Rak piersi- rozpoznawanie, leczenie, profilaktyka*, Przewodnik Lekarski 2000, 6: 47-53.
 18. Kornafel J. [red.], *Rak piersi*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, 2011.
 19. Krajowy Rejestr Nowotworów, [//epid.coi.waw.pl/krn/](http://epid.coi.waw.pl/krn/), (Data dostępu: 08.08.2013).
 20. Krasińska L, Jassem J. Znaczenie rokownicze i predykcyjne HER2 w raku piersi. *Współczesna onkologia*. 2002; 6(5): 279–287).

21. Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. i in., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011 r.* Tom I. Gdańsk 2011.
22. Krzemieniecki K., *Rak piersi*, red. Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2012, 2157- 2161.
23. Lista leków wg kodu ATC, www.leki-informacje.pl/lek/kod-atc, (Data dostępu: 08.08.2013).
24. Moja L, Tagliabue L., Balduzzi S., Parmelli E., Pistotti V., Guarneri V., D'Amico R, *Trastuzumab containing regimens for early breast cancer*, The Cochrane Library 2012, Issue 4.
25. National Cancer Institute Common Toxicity Scale http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (data dostępu: 08.08.2013).
26. Niwińska A., Litwiniuk M., *Hormonoterapia uzupełniająca raka piersi.* Współczesna onkologia. 2007; 11(2):82–88).
27. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.
28. Piekarski J., *Receptory estrogenowe i progesteronowe w raku piersi–współczesny stan wiedzy*, *Współczesna Onkologia* 2005, 9(9).
29. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 08.08.2013).
30. Ross J.S., Fletcher J.A., *The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy*, *Stem Cells*. 1998; (16):413–428).
31. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia

żywnościowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (data dostępu 08.08.2013).

32. Szacikowska E., Kozłowski W., „*Rola receptorów HER i heregulin w powstawaniu przerzutów raka piersi*”, *Współczesna Onkologia* 2002, 6(5).
33. Ślubowski T., Ślubowska M., *Biomarkery w raku piersi. Część I: receptory, czynniki wzrostu, geny i onkogeny, Współczesna onkologia*. 2007; 11(4):167–174).
34. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dziennik Ustaw Nr 122, Poz. 696.
35. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Schwartz J.N., i in., *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer*, *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(1):118–145.

Badania włączone do analizy

36. De Cock E., Tao S., Urspruch A. i in., *Potential time savings with trastuzumab subcutaneous (SC) injection versus trastuzumab intravenous (IV) infusion: Results from interviews conducted as part of a time-and-motion study (T&M) across 17 sites*, (Tao) United BioSource Corporation, Dorval, QC, Canada.
37. Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S. i in., *Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): A phase 3, open-label, multicentre, randomised trial*, *The Lancet Oncology* 2012, 13 (9): 869-878.
38. Pivot X., Knoop A., Curigliano G. i in., *PrefHer: a Clinical Trial to Evaluate Patient Preference for Trastuzumab Administered Subcutaneously or Intravenously in Patients with HER2-positive Early Breast Cancer*, *Clinical Spotlight on HER2-Positive Early Breast Cancer from the 2012 European Breast Cancer Conference in Vienna*.

39. Pivot X., Glogorov J., Muller V., i in., *Patient Preference For Subcutaneous Versus Intravenous Adjuvant Trastuzumab: Results Of The Prefher Study*, The 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference, 13–16 March 2013, St. Gallen, Switzerland. Publikacja uzyskana od autora.

Badania wykluczone z analizy

40. A Study on Patients' Preference of Herceptin® (Trastuzumab) Subcutaneous Versus Intravenous Administration in Patients With HER2-Positive Early Breast Cancer <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01401166> (data dostępu 21.12. 2012 r.)
41. Bedard P.L., Piccart-Gebhart M.J., *Current paradigms for the use of HER2-targeted therapy in early-stage breast cancer*, *Clinical Breast Cancer* 2008, 8 Suppl 4: S157-65.
42. Behr T.M., Behe M., Wormann B., *Trastuzumab and breast cancer*, *New England Journal of Medicine* 2001, 345(13): 995-6.
43. Bittner B., Richter W.F., Hourcade-Potelleret F. i in., *Development of a subcutaneous formulation for trastuzumab - Nonclinical and clinical bridging approach to the approved intravenous dosing regimen*, *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 2012, 62 (9): 401-409.
44. Denlinger C.E., Thompson R.K., *Subcutaneous trastuzumab (Herceptin®) injection shows promise*, *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 2012, 26 (9): 873.
45. Hamizi S., Freyer G., Bakrin N. i in., *Subcutaneous trastuzumab: development of a new formulation for treatment of HER2-positive early breast cancer*, *OncoTargets and Therapy* 2013;6 89–94.
46. Jackisch C., Stroyakovskiy D., Muehlbauer S. i in., *Subcutaneous Administration of Trastuzumab in Patients with HER2-positive Early Breast Cancer: Results From the Phase III Randomised, Open-label, Multi-centre Neoadjuvant-adjuvant HannaH Study*, Conference: European Breast Cancer Conference 2012, EBCC8 Vienna Austria. Conference Publication: (var.pagings). 48 (pp S37), 2012. Date of Publication: March 2012.
47. Procter M., Suter T.M., Azambuja E. i in., *Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin® Adjuvant (HERA)*

- trial*, Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010, 28(21): 3422-8.
48. Rudlowski C., Rath W., Becker A.J. i in., *Trastuzumab and breast cancer*, New England Journal of Medicine 2001, 345(13): 997-8
49. Viani G.A., Afonso S.L., Stefano E.J. i in., *Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials*, BMC Cancer 2007, 7:153.
50. Wynne C., Harvey V., Schwabe C. i in., *Comparison of Subcutaneous and Intravenous Administration of Trastuzumab: A Phase I/Ib Trial in Healthy Male Volunteers and Patients With HER2-Positive Breast Cancer*, The Journal of clinical Pharmacology 2012, XX(X) 1-10.
51. Yang M.X., Shenoy B., Disttler M. i in., *Crystalline monoclonal antibodies for subcutaneous delivery*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2003, 100 (12): 6934-6939.