

Herceptin[®] i.v. (trastuzumab)

*w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią
w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych
na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego,
zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu*

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2017

Wykonawca:

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

[Redacted names]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.

Nie zidentyfikowano innego konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 13 marca 2017

Spis treści

Streszczenie	4
Wykaz skrótów	4
1. Analiza kliniczna	4
1.1. Cel opracowania	4
1.2. Metodyka	4
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	4
1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych.....	4
1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	4
1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	4
1.2.1.4. Źródła danych wtórnych.....	4
1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	4
1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych	4
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	4
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	4
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	4
1.2.5. Analiza statystyczna.....	4
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	4
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	4
1.5. Pertuzumab z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z leczeniem neoadjuwantowym bez udziału pertuzumabu (badanie NeoSphere)	4
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....	4
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	4
1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	4
1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	4
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. 4	
1.5.4. Skuteczność kliniczna	4
1.5.4.1. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)	4
1.5.4.2. Całkowita odpowiedź kliniczna (CR).....	4
1.5.4.3. Odpowiedź kliniczna ogółem (ORR)	4
1.5.4.4. Czas do odpowiedzi klinicznej	4
1.5.4.5. Przeżycie bez progresji (PFS)	4

1.5.4.6.	Przeżycie bez wznowy (DFS)	4
1.5.4.7.	Zabieg oszczędzający	4
1.5.5.	Bezpieczeństwo	4
1.5.5.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	4
1.5.5.2.	Poważne zdarzenia niepożądane (w 3. lub wyższym stopniu nasilenia).....	4
1.5.5.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	4
1.5.5.4.	Kardiologiczne zdarzenia niepożądane	4
1.5.5.5.	Zgony	4
1.5.5.6.	Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego	4
1.6.	Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach, oraz antracyklinach lub karboplatynie (badanie TRYPHAENA).....	4
1.6.1.	Opis metodyki włączonych badań	4
1.6.2.	Charakterystyka włączonej populacji	4
1.6.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	4
1.6.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	4
1.6.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji .	4
1.6.4.	Skuteczność kliniczna	4
1.6.4.1.	Ocena 3-letniego przeżycia.....	4
1.6.4.2.	Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)	4
1.6.4.3.	Kliniczna odpowiedź na leczenie	4
1.6.4.4.	Zabiegi oszczędzające (BCS).....	4
1.6.5.	Bezpieczeństwo	4
1.6.5.1.	Upośledzenie czynności lewej komory serca (LVSD).....	4
1.6.5.2.	Zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)	4
1.6.5.3.	Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane	4
1.6.5.4.	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	4
1.6.5.5.	Zgony	4
1.7.	Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach i karboplatynie, lub taksanach i antracyklinach (badanie TRAIN-2).....	4
1.7.1.	Opis metodyki badań.....	4
1.7.2.	Charakterystyka włączonej populacji	4
1.7.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania TRAIN-2	4

1.7.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych w próbie TRAIN-2	4
1.7.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	4
1.7.4.	Skuteczność kliniczna	4
1.7.5.	Bezpieczeństwo	4
1.8.	Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na karboplatynie – ocena w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie Tiwari 2016).....	4
1.8.1.	Opis metodyki włączonych badań	4
1.8.2.	Charakterystyka włączonej populacji	4
1.8.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	4
1.8.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	4
1.8.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	4
1.8.4.	Skuteczność kliniczna	4
1.8.1.	Bezpieczeństwo	4
1.9.	Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na antracyklinach i taksanach – ocena w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie Singh 2017)	4
1.9.1.	Opis metodyki włączonych badań	4
1.9.2.	Charakterystyka włączonej populacji	4
1.9.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	4
1.9.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	4
1.9.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	4
1.9.4.	Skuteczność kliniczna	4
1.9.5.	Bezpieczeństwo	4
1.10.	Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach oraz antracyklinach (badanie GeparSepto)	4
1.10.1.	Opis metodyki włączonych badań	4
1.10.2.	Charakterystyka włączonej populacji	4
1.10.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	4
1.10.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	4
1.10.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	4
1.10.4.	Skuteczność kliniczna	4

1.10.5.	Bezpieczeństwo	4
1.11.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – opis serii przypadków zakażeń skóry i paznokci	4
1.12.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	4
1.13.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie PSUR	4
1.14.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA oraz baz podejrzewanych działań niepożądanych.....	4
1.15.	Badania w toku.....	4
1.16.	Wyniki.....	4
1.17.	Dyskusja.....	4
1.18.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	4
1.19.	Wnioski końcowe	4
2.	Piśmiennictwo	4
3.	Załączniki	4
3.1.	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	4
3.1.1.	Narzędzie „risk of bias”	4
3.1.2.	Skala Jadad	4
3.1.3.	Skala NICE	4
3.1.4.	Skala AMSTAR.....	4
3.2.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	4
3.3.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	4
3.4.	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	4
3.5.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	4
3.6.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	4
3.7.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy	4
3.8.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	4
3.9.	Spis tabel	4
3.10.	Spis wykresów	4

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej trastuzumabu (Herceptin®) stosowanego dożylnie w skojarzeniu z pertuzumabem oraz chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. We wnioskowanym programie lekowym wysokie ryzyko nawrotu u chorych na raka wczesnego – pierwotnie operacyjnego wynika z dużego rozmiaru guza pierwotnego (średnica >2 cm).

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez *Agencję Oceny Technologii Medycznych* wersja 3.0, oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0.

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pertuzumabu włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, według schematu PICOS zdefiniowanego w ramach Analizy problemu decyzyjnego. Do porównawczej analizy wnioskowanej interwencji z wybranym komparatorem, zgodnej z wymogami Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań selekcjonowano badania spełniające następujące kryteria:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – chore na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (średnica guza powyżej 20mm);
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – pertuzumab w zalecanym schemacie dawkowania, w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym);
- **Komparator (C, z ang. *comparator*)** – leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) bez udziału pertuzumabu, tj. trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite (OS – *overall survival*), przeżycie bez progresji (PFS – *progression-free survival*; EFS – *event-free survival*), przeżycie bez wznowy (DFS – *disease-free survival*), całkowita odpowiedź patologiczna (pCR – *pathological complete response*), odpowiedź kliniczna, czas do odpowiedzi, zabieg oszczędzający, jakość życia, bezpieczeństwo.
- **Metodyka badań (S, z ang. *studies*)** – badania z randomizacją, kliniczne lub pragmatyczne, a w przypadku ich braku – badania z grupą kontrolną bez randomizacji.

Z uwagi na innowacyjność ocenianej terapii, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa poszerzono o badania przeprowadzone w szerszej populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi bez przerzutów odległych i/lub, w których pertuzumab stosowano w innym niż obecnie zalecany schemacie stosowania oraz bez poszukiwanego komparatora. Do oceny bezpieczeństwa wykorzystano także dane pozakliniczne, w tym z rzeczywistej praktyki klinicznej (raporty PSUR). W celu walidacji wyników własnych przeprowadzono również systematyczny przegląd badań wtórnych odpowiadających przedmiotowemu problemowi decyzyjnemu.

Ostatnią aktualizację wyszukiwania systematycznego przeprowadzono w dniu 10 marca 2017 r.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 6 badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo neoadjuwantowego pertuzumabu: 4 pierwotne badania kliniczne z randomizacją (*NeoSphere, TRYPHAENA, TRAIN-2, GeparSep- to*), 2 retrospektywne badania obserwacyjne oparte na elektronicznych danych szpitalnych (*Tiwari 2016 i Singh 2017*) i 1 serię przypadków (*Mortimer 2014*).

Kryteria włączenia do porównawczej oceny efektywności klinicznej pertuzumabu ze wskazanym komparatorem spełniło badanie z randomizacją *NeoSphere*, w którym pertuzumab w leczeniu przedoperacyjnym (4 cykle) stosowano w skojarzeniu z trastuzumabem i taksanem, w populacji pacjentek z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

Do analiz uzupełniających włączono badania, w których pertuzumab stosowano w leczeniu przedoperacyjnym:

- z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach i antracyklinach (3 lub 6 cykli pertuzumabu) lub karboplatynie (6 cykli pertuzumabu), głównie w celu oceny bezpieczeństwa - RCT *TRYPHAENA*;
- z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach i karboplatynie (9 cykli pertuzumabu) lub taksanach i antracyklinach (9 cykli pertuzumabu), głównie w celu oceny bezpieczeństwa - RCT *TRAIN-2*;
- z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach oraz antracyklinach (8 cykli pertuzumabu) – RCT *GeparSepto*, z którego wyodrębniono i osobno opisano podgrupę chorych na raka HER2-dodatniego, ocena skuteczności i bezpieczeństwa;
- z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach i karboplatynie (6 cykli pertuzumabu), w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie obserwacyjne *Tiwari 2016*;
- z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanie, antracyklinie (doksorubicyna) oraz cyklofosfamidzie – badanie obserwacyjne *Singh 2017*.

Uwzględniono również publikację opisującą serię przypadków wystąpienia nietypowych zakażeń skóry oraz paznokci po terapii opartej na pertuzumabie (*Mortimer 2014*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również 6 przeglądów systematycznych (*Dent 2013, Kumler 2014, Nagayama 2014, Sendur 2012, Zagouri 2014, Zhang 2014*), prezentujących informacje na temat skuteczności oraz bezpieczeń-

stwa terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym HER2-dodatniego raka piersi. W większości analizowań opracowań włączono badanie *NeoSphere* – jedynie w przeglądach *Dent 2013* i *Sendur 2012* podano wyniki pochodzące z badania *TRYPHAENA*. Tym samym potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, gdyż nie zidentyfikowano dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania.

W odnalezionych przeglądach systematycznych wykazano, że całkowitą odpowiedź patologiczną rozumianą zarówno jako nieobecność raka inwazyjnego i nieinwazyjnego w piersi i węzłach chłonnych pachowych (tpCR), jak i tylko w piersi (bpCR) uzyskało istotnie więcej pacjentek, które były leczone pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w odniesieniu do chorych, które otrzymywały trastuzumab z chemioterapią (odpowiednio 39,3% vs 21,5% i 45,8% vs 29,0%, badanie *NeoSphere*). Metaanaliza sieciowa przeprowadzona przez autorów przeglądu *Nagayama 2014* potwierdziła te wyniki – szansa uzyskania odpowiedzi tpCR była istotnie, ponad dwukrotnie większa po dodaniu do schematu leczenia pertuzumabu: OR = 2,29 (95% CI: 1,02; 5,02). Profil bezpieczeństwa terapii opartej na pertuzumabie był dobry i we wspomnianej metaanalizie sieciowej nie wykazano różnic w częstości występowania biegunki, zdarzeń sercowych oraz zdarzeń skórnych. W opracowaniu *Sendur 2012* wykazano również brak różnic w częstości występowania ciężkich AEs. Pomimo to, w części przeglądów podkreślono konieczność monitorowania pacjenta pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza kardiotoxyczności.

Pertuzumab z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z leczeniem neoadjuwantowym bez udziału pertuzumabu (badanie *NeoSphere*)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją, które przedstawiało ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pertuzumabu stosowanego jako leczenie neoadjuwantowe, w skojarzeniu z trastuzumabem i przedoperacyjną chemioterapią w porównaniu z trastuzumabem i przedoperacyjną chemioterapią bez pertuzumabu w populacji cho-

rych na HER2-dodatniego raka piersi, wczesnego – operacyjnego z wysokim ryzykiem nawrotu i miejscowo-zaawansowanego (z uwzględnieniem raka zapalnego): *NeoSphere (Gianni 2012, Gianni 2015, Gianni 2016, EPAR Perjeta)*.

Pacjentki włączone do badania przypisywano losowo do jednej z czterech równoległych grup, z których dwie spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. terapia pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią (P+T+Dx) oraz leczenie wyłącznie trastuzumabem i chemioterapią (T+Dx).

W badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (*superiority*) interwencji P+T+Dx nad T+Dx pod względem prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej po zastosowanym leczeniu neoadjuwantowym.

Skuteczność kliniczna

Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR). Zastosowanie 4 cykli pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym prowadziło do częstszego uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej w piersi (bpCR) niż stosowanie wyłącznie chemioterapii i trastuzumabu, odpowiednio 45,8% vs 29,0%, RB = 1,58 (95% CI: 1,10; 2,27). Podobne wyniki obserwowano także dla bardziej restrykcyjnych kryteriów oceny odpowiedzi – prawdopodobieństwo uzyskania tpCR i GBG tpCR było odpowiednio prawie 2 i ponad 2,5 razy znamienne większe w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, odpowiednio 39,3% vs 21,5%, RB = 1,83 (95% CI: 1,19; 2,81) i 32,7% vs 12,1%, RB = 2,69 (95% CI: 1,51; 4,80).

Całkowita odpowiedź kliniczna. Odsetki pacjentek, które uzyskali całkowitą odpowiedź kliniczną były wyższe dla pertuzumabu w porównaniu do grupy kontrolnej zarówno w ocenie fizycznej odpowiedzi guza pierwotnego (30,7% vs 23,2%) i wszystkich zmian (25,0% vs 21,6%), jak i w ocenie uzyskanej w wyniku badań obrazowych (piers: 19,0% vs 18,3%; piers i węzły chłonne: 18,9% vs 18,3%). Różnice między analizowanymi schematami leczenia nie były jednak istotne statystycznie.

Odpowiedź kliniczna ogółem (ORR). W ocenie fizycznej guza pierwotnego oraz wszystkich zmian

nowotworowych, jak i ocenie radiologicznej w tym podziale zmian nowotworowych, nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentkami stosującymi pertuzumab a chorymi go nieotrzymującymi. Odsetki tego rodzaju odpowiedzi kształtowały się odpowiednio: 88,1% vs 79,8%, 88,0% vs 81,4%, 65,5% vs 67,6% i 67,9% vs 67,6%.

Czas do odpowiedzi klinicznej. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej ogółem (całkowitej lub częściowej) na leczenie w obu analizowanych schematach terapii wyniosła 6,3 tygodnia.

Przeżycie bez progresji (PFS). W okresie 5 lat obserwacji odsetek chorych, u których wystąpiła progresja lub zgon był niższy u pacjentek leczonych pertuzumabem w porównaniu do chorych otrzymujących jedynie trastuzumab i chemioterapię, odpowiednio 16% vs 18%. Estymowane 3-letnie PFS wyniosło 90% vs 86%, a 5-letnie PFS – 86% vs 81%, odpowiednio w grupach P+T+Dx vs T+Dx. Trend widoczny w analizie przeżycia wskazuje zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 31% w związku z zastosowaniem pertuzumabu w porównaniu z interwencją kontrolną, ale wynik nie jest statystycznie istotny; HR = 0,69 (95% CI: 0,34; 1,40). W 5-letniej obserwacji przeżycie bez progresji przekraczało 50% w obu grupach, zatem w żadnej z grup mediany PFS nie zostały osiągnięte.

Przeżycie bez wznowy (DFS). W okresie 5-letniej obserwacji u chorych leczonych pertuzumabem rzadziej występowała wznowa po leczeniu chirurgicznym niż u chorych stosujących wyłącznie chemioterapię i trastuzumab (odpowiednio 15% vs 18%). Estymowane 3-letnie DFS wyniosło 92% vs 85%, a 5-letnie 84% vs 81%, odpowiednio w grupach P+T+Dx vs T+Dx. Trend widoczny w analizie przeżycia wskazuje zmniejszenie ryzyka wznowy o 40% w związku z zastosowaniem pertuzumabu w porównaniu z interwencją kontrolną, ale wynik nie jest statystycznie istotny; HR = 0,60 (95% CI: 0,28; 1,27). W okresie 5 lat obserwacji przeżycie bez wznowy przekraczało 50% w obu grupach, zatem w żadnej z grup mediany DFS nie zostały osiągnięte.

Zabieg oszczędzający. Nie stwierdzono znamienych różnic w częstości wykonywania zabiegu oszczędzającego piersi zamiast wyjściowo planowej amputacji między pacjentkami otrzymującymi

pertuzumab a chorymi bez takiego leczenia (odpowiednio 23,2% vs 22,6%).

Bezpieczeństwo

AEs ogółem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem, zarówno w okresie neoadjuwantowym, jak i całej obserwacji (leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe) były: łysienie, neutropenia, biegunka i nudności (odpowiednio: 64% vs 65%, 50% vs 63%, 46% vs 34% i 38% vs 36% oraz 68% vs 70%, 64% vs 75%, 51% vs 38% i 66% vs 65%; P+T+Dx vs T+Dx). W łącznym okresie terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane wystąpiły u 98% pacjentek leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią i 100% chorych stosujących wyłącznie trastuzumab i chemioterapię. W żadnym z analizowanych okresów obserwacji nie stwierdzono znamienych różnic w częstości AEs ogółem i poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Poważne AEs. W żadnym z analizowanych okresów obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania jakiegokolwiek poważnych AEs, jak i poszczególnych zdarzeń tego typu pomiędzy analizowanymi terapiami. W okresie leczenia neoadjuwantowego, jak i dla okresu obserwacji uwzględniającego terapię neoadjuwantową i adjuwantową najczęstszymi poważnymi AEs były: neutropenia, gorączka neutropeniczna, biegunka i leukopenia (odpowiednio: 45% vs 57%, 8% vs 7%, 6% vs 4% i 5% vs 12% oraz 55% vs 66%, 11% vs 9%, 7% vs 4% i 6% vs 12%; P+T+Dx vs T+Dx). Ogółem podczas terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej poważne zdarzenia niepożądane stwierdzono u 73% pacjentek stosujących terapię z udziałem pertuzumabu i 81% chorych leczonych tylko trastuzumabem i chemioterapią.

Ciężkie AEs. Zarówno w okresie leczenia neoadjuwantowego, jak i okresie całkowitego leczenia najczęstszymi ciężkimi AEs były: neutropenia i gorączka neutropeniczna, odpowiednio 4% vs 1% i 6% vs 7% oraz 6% vs 1% i 7% vs 9% (P+T+Dx vs T+Dx). Jakiegokolwiek ciężkie AEs podczas leczenia neoadjuwantowego odnotowano u 10% chorych otrzymujących pertuzumab i 17% pacjentek bez takiej terapii. W analizie uwzględniającej terapię neoadjuwantową i adjuwantową odsetki te wzrosły

do odpowiednio 21% i 20%. W większości odnotowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi schematami leczenia, z wyjątkiem kategorii „inne” w okresie terapii adjuwantowej.

Kardiologiczne AEs. W okresie leczenia neoadjuwantowego częstość kardiologicznych zdarzeń niepożądanych była niska i nie różniła się istotnie między analizowanymi grupami. Zarówno upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca, jak i obniżenie LVEF do < 50% i o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej wystąpiła u 3% pacjentek otrzymujących pertuzumab i 1% chorych bez takiej terapii. Nie stwierdzono żadnego przypadku upośledzenia czynności lewej komory lub zastoinowej niewydolność serca w ≥ 3 stopnia. Odsetki te wzrosły nieznacznie (do odpowiednio 8% vs 2%, oraz 1 przypadku upośledzenia czynności lewej komory lub zastoinowej niewydolność serca w ≥ 3 stopnia w grupie pertuzumabu) w analizie uwzględniającej okres terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej, jak i obserwację po leczeniu, ale różnice między grupami nadal pozostały nieznamienne.

Przerwanie leczenia z powodu AEs. W badaniu *NeoSphere* nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentkami, które leczone były pertuzumabem z trastuzumabem i chemioterapią a chorymi, które otrzymywały tylko trastuzumab z chemioterapią, pod względem częstości przerwania leczenia z powodu AEs (odpowiednio 5% vs 0%).

Zgony. Nie zaobserwowano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia zgonu w całym okresie obserwacji, obejmującym leczenie neoadjuwantowe, adjuwantowe i obserwację po leczeniu, odpowiednio 6,5% vs 5,6%. Różnice pomiędzy grupami nie były także istotne statystycznie dla zgonów rozpatrywanych ogółem, z podziałem na fazy leczenia, ani względem wyróżnionych przyczyn. Odnotowano jeden zgon o możliwym związku z leczeniem w grupie pacjentek stosujących terapię skojarzoną z udziałem pertuzumabu, który był spowodowany nadostрым zapaleniem wątroby – w publikacji podano przy tym, że stosowanie docetakselu jest związane z rzadkim występowaniem śmiertelnych przypadków zapalenia wątroby.

Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach, oraz antracyklinach lub karboplatynie (badanie TRYPHAENA)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badanie kliniczne z randomizacją, które oceniało 3 grupy leczenia neoadjuwantowego HER2-dodatniego raka piersi, – próbę TRYPHAENA, opisaną w publikacji *Schneeweiss 2013* oraz doniesieniu konferencyjnym *Schneeweiss 2016*. Badanie miało na celu głównie ocenę bezpieczeństwa (w szczególności kardi toksyczności) pertuzumabu podawanego wraz z trastuzumabem i chemioterapią opartą na antracyklinach lub karboplatynie.

W badaniu TRYPHAENA chore na raka piersi HER2-dodatniego zostały przydzielone losowo do trzech grup leczenia neoadjuwantowego (A, B oraz C), na które składało się łącznie 6 cykli leczenia, prowadzonego według schematu:

- w ramieniu A chore przez pierwsze 3 cykle terapii otrzymywały pertuzumab wraz z trastuzumabem oraz chemioterapię FEC, natomiast przez kolejne 3 cykle pertuzumab, trastuzumab oraz docetaksel;
- w ramieniu B chore przez pierwsze 3 cykle terapii otrzymywały samą chemioterapię FEC, natomiast w 3 kolejnych cyklach chemioterapię FEC wraz z pertuzumabem, trastuzumabem oraz docetakselem;
- w ramieniu C pacjentki otrzymywały przez 6 cykli leczenia docetaksel, karboplatynę, trastuzumab oraz pertuzumab.

W badaniu nie założono żadnej formalnej hipotezy, nie przeprowadzono również statystycznej oceny różnic między analizowanymi grupami.

Skuteczność kliniczna

Ocena 3-letniego przeżycia. Znaczna większość pacjentek uzyskała 3-letnie przeżycie całkowite: 94% (95% CI: 89%; 100%) w ramieniu A, 94% (95% CI: 89%; 100%) w ramieniu B oraz 93% (95% CI: 87%; 99%) w ramieniu C. Również wysoki odsetek kobiet uzyskiwał 3-letnie przeżycie bez progresji choroby (87%-89%), oraz 3-letnie przeżycie bez wznowy choroby (87%-90%).

Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR). Ponad połowa chorych uczestniczących w badaniu TRYPHAENA uzyskała całkowitą odpowiedź kliniczną w piersi (bpCR): 45 (61,6%) chorych w ramieniu A, 43 (57,3%) w ramieniu B oraz 51 (66,2%) w ramieniu C. Gdy w definicji odpowiedzi na leczenie uwzględniono ocenę w węzłach chłonnych, odsetki te wynosiły 41 (56,2%) w ramieniu A, 41 (54,7%) w ramieniu B oraz 49 (63,6%) w ramieniu C. Dla pozostałych definicji pCR (ypT0 oraz ypT0 ypN0) odsetek kobiet uzyskujących daną odpowiedź oscylował wokół wartości 50%.

Kliniczna odpowiedź na leczenie ogółem. W leczeniu neoadjuwantowym zastosowanym w ramach badania TRYPHAENA, znaczna większość kobiet uzyskała odpowiedź na leczenie ogółem (czyli odpowiedź częściową lub całkowitą) – 67 (91,8%) w ramieniu A, 71 (94,7%) w ramieniu B oraz 69 (89,6%) w ramieniu C. Progresję choroby w trakcie terapii neoadjuwantowej stwierdzono tylko u 1 (1,3%) kobiety, leczonej w ramieniu B. Około 3-4% kobiet nie miało wykonanej oceny odpowiedzi na leczenie.

Zabiegi oszczędzające BCS. W badaniu TRYPHAENA 46 (63,0%) kobiet w ramieniu A, 36 (48,0%) kobiet w ramieniu B oraz 37 (48,1%) kobiet w ramieniu C zostało wstępnie zakwalifikowanych do mastektomii. Wśród tych kobiet u odpowiednio 10 (21,7%), 6 (16,7%) oraz 10 (27,0%) przeprowadzono zabieg oszczędzający.

Bezpieczeństwo

Upośledzenie czynności lewej komory serca (LVSD). Upośledzenie czynności lewej komory serca (w ocenie badaczy) było jednym z głównych punktów końcowych próby TRYPHAENA. W okresie leczenia neoadjuwantowego, częstość występowania LVSD bez względu na stopień była niska i wyniosła od 2,6% w ramieniu C, do 5,6% w ramieniu A. Objawowe LVSD stwierdzono u dwóch chorych (duszność oraz zmęczenie) w ramieniu B, częstość tego zdarzenia wyniosła więc 2,7% (95% CI: 0,3%; 9,3%). Zaznaczyć jednak należy, że jedna z tych dwóch pacjentek doświadczyła zdarzenia podczas pierwszych 3 cykli, w których podawano samą chemioterapię bez pertuzumabu. Oba stwierdzone przypadki ustąpiły po wycofaniu leczenia i zasto-

sowaniu odpowiednich leków dla danego zdarzenia.

Częstość LVSD w okresie leczenia adjuwantowego była nieco wyższa niż w okresie terapii neoadjuwantowej i wyniosła od 4,5% do 7,7%, natomiast w dalszym okresie obserwacji zdarzenia LVSD obserwowano tylko w pojedynczych przypadkach (1,4%-2,7%). Objawowe LVSD były bardzo rzadkie – stwierdzono je u 1 chorej w trakcie leczenia adjuwantowego, oraz u 1 w dalszym okresie obserwacji.

W doniesieniu konferencyjnym *Schneeweiss 2016* przedstawiono dane z dłuższego okresu obserwacji, niż w głównej publikacji (mediana około 60 miesięcy). Zdarzenia LVSD ogółem stwierdzono u 2/72 (2,8%) kobiet z ramienia A, 3/75 (4,0%) kobiet w ramieniu B, oraz u 4/76 (5,3%) pacjentek z ramienia C. Wśród tych chorych, tylko jedna pacjentka doświadczyła objawowego LVSD.

Zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF). W badaniu *TRYPHAENA* jako jeden z głównych punktów końcowych rozpatrywano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) o ≥ 10 punktów procentowych w porównaniu do wartości wyjściowej, do $< 50\%$. W trakcie leczenia neoadjuwantowego opisywane zdarzenie niepożądane występowało rzadko – najmniejszy odsetek chorych ze zmniejszeniem LVEF o ≥ 10 p.p. do $< 50\%$ odnotowano w ramieniu C, w którym wyniósł 3,9% (95% CI: 0,8%; 11,1%). W pozostałych ramionach odsetek ten był zbliżony i wyniósł 5,6% (95% CI: 1,5%; 13,6%) w ramieniu A oraz 5,3% (95% CI: 1,5%; 13,1%) w ramieniu B.

W dalszych okresach leczenia częstość występowania opisywanego zdarzenia niepożądanego pozostawała niska, z częstością 2,7% do około 6%, jedynie w grupie B podczas leczenia adjuwantowego odnotowano wyższą wartość tego odsetka, która wyniosła 12,3% (95% CI: 5,5%; 22,8%). W dłuższym okresie obserwacji (*Schneeweiss 2016*, mediana około 60 miesięcy) opisywane zmniejszenie LVEF odnotowano łącznie u 8 (11,1%) kobiet z ramienia A, 12 (16,0%) chorych z ramienia B oraz 9 (11,8%) kobiet z ramienia C.

Ciężkie zdarzenia niepożądane. W trakcie leczenia neoadjuwantowego ciężkie zdarzenia niepożądane

odnotowywano najczęściej w ramieniu C (35,5%), w dalszej kolejności w ramieniu A (27,8%) oraz w ramieniu B (20,0%). Najczęściej obserwowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna (13,9% w ramieniu A, 5,3% w ramieniu B oraz 14,5% w ramieniu C), przy czym w ramieniu B występowała znacznie rzadziej niż w pozostałych ramionach. Neutropenia oraz biegunka klasyfikowane jako SAEs występowały u 1,3-5,3% kobiet.

Autorzy publikacji podali, że w trakcie leczenia adjuwantowego ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ≤ 2 pacjentek w każdym z ramion.

Zgony. W trakcie leczenia neoadjuwantowego w ramach badania *TRYPHAENA* nie stwierdzono żadnego zgonu. Jedna pacjentka (ramię A) zmarła w fazie dalszej obserwacji z powodu progresji choroby na etapie leczenia adjuwantowego. Kolejne 5 zgonów odnotowano w fazie dalszego leczenia, wszystkie w wyniku nawrotu choroby (1 w ramieniu A, 2 w ramieniu B oraz 2 w ramieniu C).

Poszczególne zdarzenia niepożądane. Wśród zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień ciężkości, najczęściej obserwowano biegunkę, łysienie, nudności oraz neutropenię – każde z nich stwierdzano u więcej niż połowy pacjentek w jednym z ocenianych ramion. Niedokrwistość oraz zaparcia występowały wyraźnie rzadziej w grupie C (8% dla obu zdarzeń vs 19-37% w pozostałych ramionach).

Spośród zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu ciężkości lub wyższym, najczęściej obserwowano neutropenię ($> 50\%$ pacjentek), gorączkę neutropeniczną oraz leukopenię. Ogółem można stwierdzić większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 . stopniu ciężkości lub wyższym w ramieniu C, w porównaniu do pozostałych ramion – częstość występowania biegunki, niedokrwistości, trombocytopenii, wymiotów, nadwrażliwości na leki, zmęczenia oraz wzrostu aktywności ALT wynosiła od 3,9% do 11,8% w tym ramieniu, podczas gdy w pozostałych ramionach zdarzenia obserwowano rzadko (1-2 przypadków niedokrwistości oraz nadwrażliwości na leki).

W trakcie leczenia adjuwantowego najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były urazy skóry w wyniku napromieniowania oraz bóle

stawów, które wystąpiły u > 10% chorych. Wśród zdarzeń niepożądanych w stopniu ciężkości ≥ 3 ., najczęściej odnotowywano neutropenię (< 5%).

Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach i karboplatynie, lub taksanach i antracyklinach (badanie TRAIN-2)

Badanie 3 fazy TRAIN-2 (*van Ramshort 2016*) było wieloośrodkową próbą kliniczną prowadzoną w populacji kobiet chorych na raka piersi HER2-dodatniego, w stadium zaawansowania klinicznego II lub III, wcześniej nieleczonych. Miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pertuzumabu dodanego do trastuzumabu, wraz z dwoma różnymi schematami chemioterapii, zawierającymi taksany lub antracykliny i cyklofosfamid. Zaplanowano porównanie skuteczności (pierwszorzędowy punkt końcowy – całkowita odpowiedź patologiczna pCR) i bezpieczeństwa w dwóch grupach, w których stosowano 9 cykli leczenia neoadjuwantowego, które różniły się schematem w pierwszych 3 cyklach leczenia:

- A. łącznie 9 cykli P +T+PxP (paklitaksel, karboplatyna, trastuzumab [T+PxP] i pertuzumab [P]),
- B. 3 cykle P +T+FEC oraz 6 cykli P+T+PxP (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid, trastuzumab [T+FEC] i pertuzumab [P]).

W publikacji *van Ramshort 2016* przedstawiono wyłącznie wyniki analizy bezpieczeństwa dla pierwszych 110 pacjentek poddanych operacji po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego (*pre-specified safety analysis*).

Bezpieczeństwo

Hematologiczne zdarzenia niepożądane. Najczęstszym hematologicznym AE 3-4. stopnia była neutropenia, którą stwierdzono u połowy wszystkich chorych. Niedokrwistość 3. stopnia wystąpiła u 19% chorych, nie odnotowano niedokrwistości 4. stopnia. Trombocytopenię 3-4. stopnia raportowano u 15% pacjentek. Gorączka neutropeniczna wystąpiła tylko w ramieniu B u 9% pacjentek, głównie w czasie pierwszych 3 cykli z chemioterapią FEC.

U jednej pacjentki po 3 cyklach terapii P+T+FEC oraz 2 cyklach terapii P+T+PxP rozpoznano ostrą białaczkę szpikową, którą uznano za potencjalnie związaną z leczeniem.

Kardiotoksyczność. Zdarzenia niepożądane związane z sercem i układem krążenia raportowano rzadko. Najniższe wartości LVEF w ramieniu A wyniosły 32%-72% i 45%-76% w ramieniu B. Poza jednym przypadkiem, u chorych nie odnotowano zdarzeń kardiotoksycznych ≥ 3 . stopnia.

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane. Najczęstszym raportowanym AEs 3-4. stopnia była biegunka – wystąpiła u 12% chorych, przeważnie na wczesnym etapie leczenia (nie stwierdzono biegunki o nasileniu 4. stopnia). Neuropatia obwodowa 3. stopnia wystąpiła ogółem u 9% chorych (2. stopnia u 52%), głównie na późniejszym etapie leczenia. Ogółem ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, wymagające hospitalizacji raportowano u 24% chorych – ich częstość nie różniła się między grupami. Większość z nich była związana z gorączką neutropeniczną lub biegunką.

Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na karboplatynie – ocena w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie Tiwari 2016)

Próba *Tiwari 2016* była retrospektywnym badaniem obserwacyjnych bez grupy kontrolnej i zaślepienia; została wykonana była na podstawie elektronicznej dokumentacji medycznej pacjentek zidentyfikowanych w rejestrze chorych na raka. Głównym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii neoadjuwantowej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią opartą na antracyklinach u kobiet chorych na nieprzerzutowego raka piersi HER2-dodatniego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania włączono 70 kobiet.

Skuteczność kliniczna

Całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) stwierdzono u 53% chorych z populacji ogólnej.

Zmniejszenie zaawansowania klinicznego odnośnie pachowych węzłów chłonnych stwierdzono u 53% pacjentek.

Jedną z korzyści terapii neoadjuwantowej jest zmniejszenie wielkości guza, co umożliwia wykonanie operacji oszczędzającej piersi. U 67% kobiet wykonano pełną mastektomię, a u 33% lumpekto-
mię.

Bezpieczeństwo

Terapia neoadjuwantowa pertuzumabem i trastuzumabem wraz z chemioterapią była dobrze tolerowana. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była biegunka i zmęczenie, odnotowane odpowiednio u 47% i 42,8% chorych. Z powodu AEs związanych z chemioterapią 5,7% pacjentek było hospitalizowanych. Większość odnotowanych AEs miała łagodne nasilenie. Spośród poważnych AEs odnotowano: cytopenie u 2 chorych (2,8%), biegunkę i nudności/wymioty u pojedynczych pacjentek (1,4%).

Częstość występowania gorączki neutropenicznej była niska (2,8%), co wynikało z profilaktycznego podawania pegfilgrastimu drugiego dnia każdego cyklu terapii.

Przed rozpoczęciem leczenia LVEF > 55% wartości oczekiwanej stwierdzono u 94% chorych. U żadnej pacjentki nie stwierdzono objawowych zaburzeń czynności skurczowej lewej komory serca w czasie terapii P+T+CTH. Bezobjawowe zmniejszenie LVEF o > 10% stwierdzono u 4% chorych, które w dalszym okresie wróciło do normy.

Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na antracyklinach i taksanach (badanie Singh 2017)

Do analizy klinicznej włączono także retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, Singh 2017. W próbie oceniono 57 chorych na HER2-dodatniego raka piersi, leczonych terapią neoadjuwantową zawierającą antracykliny: gęstą dawką (*dose-dense*) doksorubicyny [Dox] i cyklofosfamidem [C], a następnie paklitakselem, trastuzumabem i pertuzumabem [PxTP].

Skuteczność kliniczna

Całkowita odpowiedź patologiczna. Odpowiedź na leczenie rozumianą jako nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie makroskopowej, przy dopuszczalnych zmianach *in situ* (ypT0/is) stwierdzono

u 72% pacjentek. U takiego samego odsetka chorych odnotowano także odpowiedź według bardziej restrykcyjnej definicji ypT0/is ypN0. Mniej pacjentek (53%) uzyskało odpowiedź po terapii neoadjuwantowej definiowaną jako ypT0 i ypT0 ypN0. Brak komórek raka w węzłach chłonnych stwierdzono u 85% pacjentek (w ocenie uwzględniono 26 kobiet).

Bezpieczeństwo

W badaniu nie podano informacji na temat bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, z wyjątkiem informacji o zakończeniu terapii paklitaksemem u 6 chorych. Powodem przerwania tej chemioterapii było: zapalenie płuc (n = 2), reakcja alergiczna (n = 2), nawracające zapalenie tkanki łącznej ręki po wynaczynieniach spowodowanych wcześniejszym stosowaniem antracyklin (n = 1) oraz preferencji pacjentki (n = 1). Ponadto, u jednej pacjentki po pierwszym cyklu dd DoxC rozwinął się zespół *Stevens-Johnson'a*, pacjentka nie otrzymała powtórnego leczenia. U jednej chorej po 3 cyklach wystąpił obrzęk i złuszczenie naskórka palców rąk, które doprowadziło do zakończenia terapii dd DoxC.

Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach oraz antracyklinach (badanie GeparSepto)

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną próbę z randomizacją *GeparSepto* (Untch 2016), w którym chore na pierwotnego inwazyjnego wczesnego, nieleczonego raka piersi otrzymywały terapię neoadjuwantową paklitakselem lub nab-paklitakselem, po której następowało leczenie epirubicyną i cyklofosfamidem. Do badania włączono 1229 pacjentek, z których u 402 zidentyfikowano HER2-dodatniego raka piersi – w tej właśnie podgrupie pacjentki otrzymywały dodatkowo pertuzumab i trastuzumab, a więc schematy leczenia oceniane w niniejszym raporcie. Informacje na temat wyników skuteczności i bezpieczeństwa w tej subpopulacji odnaleziono w dodatkowej publikacji *Loibl 2016* oraz abstrakcie konferencyjnym *Loibl 2016a*. W niniejszym raporcie badanie opisano zatem jako próbę bez grupy kontrolnej.

Skuteczność

Całkowitą odpowiedź patologiczną rozumianą jako nieobecność raka inwazyjnego i nieinwazyjnego w piersi i węzłach chłonnych pachowych uzyskało blisko 58% pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi. U jeszcze więcej chorych stwierdzono brak tylko raka inwazyjnego w piersiach i węzłach chłonnych pachowych – około 66%.

Bezpieczeństwo

Ogółem jakiegokolwiek AEs odnotowano u wszystkich pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, natomiast zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia stwierdzono u 85,4% chorych. Ciężkie AEs zaobserwowano u 26,3% pacjentek. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były niedokrwistość (94,2%), leukopenia (92,9%) i neutropenia (85,9%). Z kolei w co najmniej 3. stopniu najczęściej odnotowano neutropenię (63,9%), leukopenię (48,2%) i biegunkę (7,6%). W podgrupie chorych z rakiem piersi HER2-dodatnim odnotowano 1 zgon na skutek obniżenia wartości LVEF do zakresu 30-40%.

Wnioski

Pzedoperacyjne leczenie pertuzumabem, w skojarzeniu z trastuzumabem i chemiotera-

pią jest związane z podwojeniem prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej, stanowiącej uznaną miarę skuteczności leczenia neoadjuwantowego u chorych na HER2-dodatniego raka piersi bez przerzutów odległych, obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu. Niskie wartości NNT wskazują na znaczną siłę interwencji i dużą istotność kliniczną obserwowanych efektów dodania pertuzumabu do leczenia przedoperacyjnego. Wnioski z oceny efektywności klinicznej, dokonanej na podstawie badań klinicznych z randomizacją, są spójne w wynikami badań obserwacyjnych, w których pertuzumab podawano w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wyniki 5-letniej obserwacji wskazują także na korzystne dla pertuzumabu trendy w przeżyciu bez progresji choroby oraz przeżyciu bez wznowy nowotworu. Jednocześnie w populacji programu lekowego, wyselekcjonowanej pod kątem braku istotnych obciążeń kardiologicznych, dodanie pertuzumabu do standardowego leczenia trastuzumabem i chemioterapią nie generuje dodatkowych, istotnych zagrożeń związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych, w tym z kardiotoksycznością.

Wykaz skrótów

ADRs	podjezwane działania niepożądane produktu leczniczego (ang. <i>suspected adverse drug reactions</i>)
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALND	usunięcie pachowych węzłów chłonnych (z ang. <i>Axillary Lymph Node Dissection</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa, w skrócie ALT, ALAT, AIAT lub GPT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
ANC	całkowita liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa, w skrócie AST, AspAT, ASAT, AAT, GOT (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
bd.	brak danych
CCr	klirens kreatyniny (z ang. <i>Creatinine Clearance</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i>) Europejskiej Agencji Leków
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
Cp	karboplatyna
CTCAE	międzynarodowe kryteria oceny zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTH	chemioterapia
DCIS	rak nieinwazyjny zrazikowy piersi (z ang. <i>Lobular Carcinoma In Situ</i>)
DFS	przeżycie bez wznowy choroby (z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
DGN	dolna granica normy
Dox	doksorubicyna
Dx	docetaksel
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
<i>EudraVigilanc</i>	<i>European database of suspected adverse drug reaction report</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FEC	5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>)
G-CSF	(z ang. <i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>)
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IHC	immunohistochemia
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i>)
LCIS	rak nieinwazyjny przewodowy piersi (z ang. <i>Ductal Carcinoma In Situ</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
LVSD	pogorszenie czynności skurczowej lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricular Systolic Dysfunction</i>)

MD	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>modified Intention to treat</i>)
MUGA	wentykulografia izotopowa (ang. <i>multiple-gated Acquisition</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
NS	nieistotne statystycznie
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
P	pertuzumab
p.p.	punkt procentowy
PC	liczba płytek krwi (z ang. <i>Platelet Count</i>)
pCR	całkowita odpowiedź patologiczna (z ang. <i>complete Patological Response</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PRAC	Komitet ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>) Europejskiej Agencji Leków
PS	przegląd systematyczny
PSUR	Raport okresowy o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (z ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PSUSA	Procedura wspólnej oceny raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych (ang. <i>Periodic Safety Update Single Assessment</i>)
Px	paklitaksel
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SNB	biopsja węzła wartowniczego (z ang. <i>Sentinel Node Biopsy</i>)
T	trastuzumab
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej trastuzumabu (Herceptin®) stosowanego dożylnie w skojarzeniu z pertuzumabem oraz chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. We wnioskowanym programie lekowym wysokie ryzyko nawrotu u chorych na raka wczesnego – pierwotnie operacyjnego wynika z dużego rozmiaru guza pierwotnego (średnica > 2 cm).

1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

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

1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

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

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

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

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 13 marca 2017 roku):

- *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting* z lat 2012-2016;
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Breast Cancer Symposium* z lat 2012-2015;
- *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)* z lat 2012-2016
- *American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting* z lat 2012-2016;
- *European Association for Cancer Research (EACR) Biennial Congress* z lat 2012, 2014 oraz 2016;
- *European society for medical oncology (ESMO) Congress* z lat 2012, 2014, 2016;
- *European Cancer Organization (ECCO)* z lat 2012-2017;
- Połączona konferencja *ECCO17-ESMO38-ASTRO32* z 2013 roku;
- Połączona konferencja *ECCO-ESMO* z 2015 roku;
- *European Cancer Congress (ECC)* z 2013 i 2015 roku;
- *International Congress on Targeted Anticancer Therapies* z lat 2012, 2013, 2015 oraz 2017;
- *IMPAKT Breast Cancer Conference* z lat 2012-2015;
- *St. Gallen International Breast Cancer Conference* z 2013 oraz 2015 roku;
- Połączona konferencja *EORTC – NCI – AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics* z lat 2012, 2014 oraz 2016;
- Połączona konferencja *EORTC – NCI – AACR International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics* z roku 2013 oraz z roku 2015;
- *Annual Asian Oncology Summit* – konferencje z lat 2012-2016

1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w stra-

tegi wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

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

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

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

Nr	Kwerendy
1	pertuzumab[all]
2	neoadjuvant[all]
3	(#1 AND #2)

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

Nr	Kwerendy
1	'pertuzumab'/exp OR pertuzumab AND [embase]/lim
2	neoadjuvant AND [embase]/lim
3	#1 AND #2

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

Nr	Kwerendy
1	pertuzumab in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	neoadjuvant in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	#1 and #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 10 marca 2017 r.

1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej, wyboru komparatora i punktów końcowych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (Aestimo APD 2016).

W pierwszym rzędzie poszukiwano badań z randomizacją porównujących schematy neoadjuwantowe, w których zastosowano pertuzumab wraz z trastuzumabem oraz chemioterapią, w porównaniu do terapii neoadjuwantowej opartej na samym trastuzumabie oraz chemioterapii. W odniesieniu do rozpatrywanego problemu decyzyjnego za zasadne uznano także poszerzenie zakresu dowodów naukowych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa - poza badania RCT z porównaniem *head-to-head* (uzasadnienie przedstawiono w APD). Kryteria włączenia do analizy klinicznej sformułowano zarówno dla podstawowej analizy porównującej wnioskowaną interwencję z refundowanym komparatorem, jak i dla analiz uzupełniających. Kryteria selekcji sformułowano także dla wymaganego rozporządzeniem przeglądu informacji publikowanych przez urzędy rejestracji leków oraz inne źródła danych do oceny bezpieczeństwa (innych niż badania pierwotne).

Odpowiednio do zdefiniowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji źródeł danych w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Schemat PICOS dla przeglądu badań pierwotnych i dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

Parametr	Kryteria włączenia
Porównawcza analiza wnioskowanej interwencji z wybranym komparatorem	
Populacja (P)	chore na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (średnica guza powyżej 20 mm)
Interwencja (I)	pertuzumab w zalecanym schemacie dawkowania, w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym)
Komparatory (C)	leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) bez udziału pertuzumabu - trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią
Punkty końcowe (O)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS – <i>overall survival</i>) • przeżycie bez progresji (PFS – <i>progression-free survival</i>; EFS – <i>event-free survival</i>) • przeżycie bez wznowy (DFS – <i>disease-free survival</i>) • całkowita odpowiedź patologiczna (pCR – <i>pathological complete response</i>) • odpowiedź kliniczna – całkowita (CR – <i>complete response</i>) i co najmniej częściowa (CR + PR – <i>partial response</i>), czas do odpowiedzi • zabieg oszczędzający • bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, najczęściej występujące, poważne, ciężkie, zdarzenia specjalnej uwagi np. kardi toksyczność, prowadzące do jego wycofania leczenia) • jakość życia
Metodyka badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją (RCT) • badania pragmatyczne z randomizacją • badania z grupą kontrolną bez randomizacji (<u>w przypadku braku badań z randomizacją</u>)

Parametr	Kryteria włączenia
Inne	<p>Typ doniesień: publikacje (artykuły pełnotekstowe); materiały konferencyjne i inne źródła niepublikowane - wyłącznie jeżeli będą zawierały dodatkowe (nie uwzględnione w publikacjach) wyniki badań opublikowanych.</p> <p>Język: angielski lub polski.</p> <p>Wykluczeniu podlegają badania: niepublikowane, badania bez grup kontrolnych lub z nieprawidłową grupą kontrolną, przeprowadzone w populacji chorych na raka z przerzutami odległymi, w których leczenie neoadjuwantowe nie obejmowało trastuzumabu lub chemioterapii lub chemioterapia obejmowała lek eksperymentalny albo nierefundowany.</p>
Analizy uzupełniające (poszerzone kryteria włączenia)	
Populacja (P)	chore na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium (brak warunku wysokiego ryzyka nawrotu)
Interwencja (I)	pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym (brak warunku zalecanego dawkowania pertuzumabu)
Komparatory (C)	dowolna grupa kontrolna, brak grupy kontrolnej
Punkty końcowe (O)	takie same, jak w analizie podstawowej
Metodyka badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z/bez randomizacji, z/bez grupy kontrolnej • badania pragmatyczne z/bez randomizacji, z/bez grupy kontrolnej • badania obserwacyjne • badania typu seria przypadków - dotyczące bezpieczeństwa
Inne	<p>Typ doniesień: publikacje (artykuły pełnotekstowe).</p> <p>Język: takie same, jak w analizie podstawowej.</p> <p>Wykluczeniu podlegają badania: niepublikowane, przeprowadzone w populacji chorych na raka z przerzutami odległymi, w których leczenie neoadjuwantowe nie obejmowało trastuzumabu lub chemioterapii lub chemioterapia obejmowała lek eksperymentalny albo nierefundowany.</p>
Dodatkowe źródła do oceny bezpieczeństwa (poza badaniami)	
Populacja (P)	chore na HER2-dodatniego raka piersi
Interwencja (I)	leczenie systemowe z udziałem pertuzumabu
Komparatory (C)	nie dotyczy (źródła nie są badaniami)
Punkty końcowe (O)	wyniki oceny i monitoringu bezpieczeństwa prowadzonej po dopuszczeniu leku do obrotu
Metodyka badań (S)	nie dotyczy (źródła nie są badaniami)
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne oraz innych komunikatów i analiz dotyczących oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) ○ Europejska Agencja Leków (EMA) ○ Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) • dane zawarte w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków: <ul style="list-style-type: none"> ○ EudraVigilance (EMA) ○ VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring Center) • raporty okresowe o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR) - jeżeli zostaną udostępnione przez Zleceniodawcę

W wyszukiwaniu nie stosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

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

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

1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym HER2-dodatniego raka piersi, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketinowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

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

1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2012*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2012*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMIT (*AOTMIT 2010*).

1.2.5. Analiza statystyczna

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

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2011*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu staty-

stycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration (Higgins 2011)*.

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

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Ponieważ strategia wyszukiwania badań pierwotnych w niniejszej analizie nie zawierała ograniczeń na rodzaj badania, służyła także w celu identyfikacji opracowań wtórnych. W ramach niniejszej analizy uwzględniano opracowania wtórne będące przeglądami systematycznymi, w których odnaleziono informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym HER2-dodatniego raka piersi.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 210 opracowania wtórne, które analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń. Spośród tych rekordów, 20 publikacji wybrano do dalszej analizy i ostatecznie wykluczono 14 z nich, uwzględniając w opisie 6 przeglądów systematycznych (*Dent 2013, Kumler 2014, Nagayama 2014, Sendur 2012, Zagouri 2014, Zhang 2014*). Przyczyny wykluczenia poszczególnych rekordów przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

W większości analizowań opracowań włączono badanie *NeoSphere* – jedynie w przeglądach *Dent 2013* i *Sendur 2012* podano wyniki pochodzące z badania *TRYPHAENA*. Tym samym nie odnaleziono w nich żadnej publikacji oceniającej stosowanie pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej HER2-dodatniego raka piersi, która nie została by odnaleziona w ramach wyszukiwania w niniejszym raporcie, co potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania.

W odnalezionych przeglądach systematycznych wykazano, że całkowitą odpowiedzią patologiczną rozumianą zarówno jako nieobecność raka inwazyjnego i nieinwazyjnego w piersi i węzłach chłonnych pachowych (tpCR), jak i tylko w piersi (bpCR) uzyskało istotnie więcej pacjentek, które były leczone pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w odniesieniu do chorych, które otrzymywały trastuzumab z chemioterapią (odpowiednio 39,3% vs 21,5% i 45,8% vs 29,0%, badanie *NeoSphere*). Obserwacje z badania *NeoSphere* potwierdziła metaanaliza sieciowa przeprowadzona przez autorów przeglądu *Nagayama 2014* – szansa uzyskania odpowiedzi typu tpCR była ponad dwukrotnie większa po dodaniu do schematu leczenia pertuzumabu: OR = 2,29 (95% CI: 1,02; 5,02). Obliczenia z tego przeglądu wskazują także na brak istotnych różnic między wspomnianymi powyżej schematami leczenia w ryzyku występowania biegunki, neutropenii (w przypadku porównania bezpośredniego różnica ta była istotna na korzyść terapii z udziałem pertuzumabu), zdarzeń sercowych oraz zaburzeń skórnych. Z kolei w opracowaniu *Sendur 2012* wskazano na brak różnic w częstości występowania ciężkich AEs. Dodatkowo w przeglądzie *Dent 2013* wskazano, że w badaniu *TRYPHAENA* nie odnotowano wzrostu przypadków kardi toksyczności podczas terapii pertuzumabem. Ponadto autorzy publikacji *Sendur 2012* podali, że częstość uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej typu bpCR mieściła się w zakresie 57-66%. Zaznaczyć trzeba, że w ostatnim opisanym przeglądzie *Zhang*

2014 schemat leczenia pertuzumabem i trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią porównano z połączonymi wynikami grup T+Dx i P+Dx (druga z nich nie opisana w niniejszym raporcie). Niemniej jednak w opracowaniu tym wykazano, że neoadjuwantowa terapia podwójnej blokady receptora HER2+ jest skuteczniejsza niż monoterapia. W części przeglądu podkreślono również konieczność monitorowania pacjenta pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza kardiotoxyczności.

Szczegółowe wyniki włączonych opracowań wtórnych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Przeglądy systematyczne oceniające pertuzumab w neoadjuwantowej terapii HER2+ raka piersi.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Dent 2013	Ocena terapii neoadjuwantowych stosowanych w leczeniu raka piersi HER2+	Autorzy zgłosili konflikt interesów. Wskazano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.	<ul style="list-style-type: none"> Przeгляд systematyczny: Wyszukiwanie w bazie Pubmed, Biosis oraz katalogach abstraktów konferencyjnych następujących konferencji: American Society of Clinical Oncology (ASCO), San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), European Cancer Organisation (ECCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), European Breast Cancer Conference (EBCC) and St. Gallen International Breast Cancer Conference (St. Gallen) (w zakresie 2000-2011 r.). Nie zastosowano ograniczeń czasowych w bazie PubMed. Oceniana interwencja: terapie neoadjuwantowe Oceniana populacja: chore na raka piersi HER2+ Punktacja AMSTAR: 6/11 	Badania włączone do oceny pertuzumabu: <i>NeoSphere (Gianni 2012)</i> , <i>TRYPHAENA (Schneeweiss 2011a)</i>	Badanie NeoSphere (P+T+Dx vs T+Dx): <ul style="list-style-type: none"> tpCR: 39,3% vs 21,5%, p = 0,014 wykazano, że dodanie pertuzumabu i trastuzumabu do terapii docetakselem nie powoduje istotnego wzrostu toksyczności; odnotowano numerycznie więcej przypadków astenii ≥ 3. stopnia: 2% vs 0%; stwierdzono istotnie mniej przypadków neutropenii ≥ 3. stopnia: 45% vs 57%; zaobserwowano podobną częstość gorączki neutropenicznej i biegunki ≥ 3. stopnia: 7% vs 8% i 6% vs 4%; podano, że dodanie pertuzumabu do krótkich okresów chemioterapii nie wpływa na wzrost kardiotoksyczności. <p>Dodatkowo autorzy przeglądu podali, że w próbie TRYPHAENA nie stwierdzono wzrostu kardiotoksyczności w przypadku pertuzumabu i trastuzumabu dodanych do terapii antracyklinami.</p>	Podano ogólnie, że stosowanie skojarzonej terapii neoadjuwantowej u chorych na raka piersi HER2+ może prowadzić do poprawy wyników, a przeprowadzanie sekwencjonowania biopsji oraz badania markerów coraz bardziej przybliża do medycyny spersonalizowanej.
Kumler 2014	Ocena terapii podwójnej blokady receptora HER2+ w leczeniu raka piersi HER2+	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Wskazano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.	<ul style="list-style-type: none"> Przeгляд systematyczny: Wyszukiwanie w bazie Pubmed (brak ograniczeń czasowych), abstrakty konferencyjne następujących konferencji: American Society of Clinical Oncology (ASCO) i San Antonio Breast Cancer Symposium 2007-2013 oraz badania w toku ze strony clinicaltrials.gov (na sierpień 2013). Włączano wszystkie zidentyfikowane 	Badania włączone do oceny pertuzumabu: <i>NeoSphere (Gianni 2012)</i>	Badanie NeoSphere (P+T+Dx vs T+Dx): <ul style="list-style-type: none"> tpCR: 39,3% vs 21,5%; bpCR: 45,8% (CI: 45,8%; 55,7%) vs 29,0% (95% CI 20,6; 38,5%); najczęstsze AEs: neutropenia, biegunka i wysypka; większość AEs miało nasilenie 1. lub 2. stopnia; istotne obniżenie LVEF: 1/107 vs 1/107; 	Wskazano, że terapie celowane na receptor HER2+ są podstawowym leczeniem u chorych na raka piersi HER2+. Dodano, że oporność występująca u niektórych chorych, może zostać zmniejszona dzięki synergistycznemu efektowi skojarzenia leków celowanych na receptor HER2+. Daje to możliwość

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>badania II i III fazy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja:</u> podwójna blokada receptora HER2+ • <u>Oceniana populacja:</u> chore na raka piersi HER2+ • <u>Punktacja AMSTAR:</u> 5/11 		<ul style="list-style-type: none"> • gorączka neutropeniczna ≥ 3. stopnia: 8% vs 7%; • neutropenia ≥ 3. stopnia: 45% vs 57%; • biegunka ≥ 3. stopnia: 6% vs 4%; • dermatologiczne AEs: 2% vs 2%; • wątrobowe AEs: 0% vs 3%; • nie stwierdzono przypadków kardiotoxyczności oraz przerwania leczenia z powodu AEs. <p>Jako badanie w toku autorzy przeglądu wymienili próbę TRYPHAENA.</p>	<p>poprawy wyników leczenia. Podkreślono konieczność odpowiedniej oceny czynników predykcyjnych w celu określenia populacji docelowej poszczególnych terapii skojarzonych, jak i ryzyka wystąpienia AEs, zwłaszcza kardiotoxyczności.</p>
Nagayama 2014	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii neoadjuwantowych w leczeniu raka piersi HER2+	<p>Autorzy zgłosili konflikt interesów.</p> <p>Badanie finansowane przez: Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan Grants-in-Aid for Scientific Research (grant nr #25293292, #25461997 i #25861163).</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <p>Wyszukiwanie w bazie MEDLINE i Cochrane Central Register of Controlled Trials (bez ograniczeń czasowych oraz językowych) oraz abstrakty konferencyjne następujących konferencji: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting and San Antonio Breast Cancer Symposium, a także referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>Włączano wszystkie badania RCT z ≥ 2 ramionami interwencji.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja:</u> różne schematy neoadjuwantowego leczenia składającej się z chemioterapii i/lub leków anty-HER2 • <u>Oceniana populacja:</u> chore na raka piersi HER2+ • <u>Punktacja AMSTAR:</u> 9/11 	<p>Badania włączone do oceny pertuzumabu: <i>NeoSphere (Gianni 2012)</i></p>	<p>Badanie NeoSphere (P+T+Dx vs T+Dx), n/N, OR (95% CI), porównanie bezpośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tpCR: 42/107 vs 23/107, 2,36 (1,29; 4,31), p = 0,005; • ukończenie badania: 102/107 vs 102/107, 1,00 (0,28; 3,56), p = 1,00; • biegunka: 6/107 vs 4/107, 1,53 (0,42; 5,58), p = 0,52; • neutropenia: 48/107 vs 61/107, 0,61 (0,36; 1,05), p = 0,08; • zdarzenia sercowe: 3/107 vs 1/107, 3,06 (0,31; 29,87), p = 0,34; • zaburzenia skórne: 2/107 vs 2/107, 1,00 (0,14; 7,23), p = 1,00; <p>Badanie NeoSphere (P+T+Dx vs T+Dx), OR (95% CrI), wynik metaanalizy sieciowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tpCR: 2,29 (1,02; 5,02); • ukończenie badania: 0,98 (0,19; 5,05); • biegunka: 1,56 (0,34; 7,35); • neutropenia: 0,69 (0,15; 3,31); • zdarzenia sercowe: 2,21 (0,28; 18,39); • zaburzenia skórne: 0,84 (0,11; 5,85). 	<p>Wskazano, że terapia neoadjuwantowa podwójnej blokady receptora HER2 (z udziałem trastuzumabu i pertuzumabu oraz trastuzumabu i lapatynibu) skojarzona z chemioterapią powoduje u pacjentów z HER2+ rakiem piersi istotne zwiększenie odsetka chorych z całkowitą odpowiedzią patologiczną w porównaniu z terapią pojedynczej blokady z chemioterapią oraz terapią podwójnej blokady, ale bez chemioterapii. Wskazano, że u pacjentów stosujących podwójną blokadę z udziałem pertuzumabu zamiast lapatynibu można się spodziewać lepszych wyników odnośnie bezpieczeństwa i kontynuowania leczenia.</p>

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Sendur 2012	Ocena pertuzumabu jako terapii raka piersi HER2+	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Wskazano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny: Wyszukiwanie w bazie Pubmed oraz abstrakty konferencyjne następujących konferencji: ASCO and San Antonio Breast Cancer Symposium Meeting (do czerwca 2012 r.). Włączano publikacje, które autorzy uznali za istotne dla celu opracowania. • Oceniana interwencja: pertuzumab • Oceniana populacja: chore na raka piersi HER2+ • Punktacja AMSTAR: 3/11 	Badania włączone do oceny pertuzumabu: <i>NeoSphere (Gianni 2012)</i> , <i>TRYPHAENA (Schneeweiss 2011a)</i>	<p>Badanie NeoSphere (P+T+Dx vs T+Dx): bpCR: 45,8% vs 29,0%, p = 0,014;</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo, w tym ciężkich AEs, stosowania terapii z udziałem trzech leków jest podobne jak w przypadku skojarzenia trastuzumabu z docetakselem; <p>Badanie TRYPHAENA (P+T+FEC [ramię A] vs FEC/P+T+Dx [ramię B] vs P+T+DxCp [ramię C]):</p> <ul style="list-style-type: none"> • bpCR: 57-66%; • średnia zmiana LVEF była podobna w analizowanych grupach. 	Podkreślono, że pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem wykazuje obiecującą aktywność przeciwnowotworową, a jego mechanizm działania jest komplementarny z trastuzumabem. Wskazano na coraz większą tendencję do badania skuteczności takiego schematu leczenia na coraz wcześniejszych stadiach raka piersi jako terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej.
Zagouri 2013	Ocena pertuzumabu w leczeniu raka piersi	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Nie podano informacji na temat finansowania badania ze źródeł zewnętrznych.	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny: Wyszukiwanie w bazie MEDLINE (do 30 czerwca 2012 r.). Zastosowano ograniczenia językowe – włączano publikacje w języku angielskim, niemieckim i francuskim. Włączano publikacje, które przedstawiały badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pertuzumabu. • Oceniana interwencja: pertuzumab • Oceniana populacja: chore na raka piersi HER2+ • Punktacja AMSTAR: 6/11 	Badania włączone do oceny pertuzumabu: <i>NeoSphere (Gianni 2012)</i>	<p>Badanie NeoSphere (P+T+Dx vs T+Dx):</p> <ul style="list-style-type: none"> • bpCR: 45,8% (CI: 45,8%; 55,7%) vs 29,0% (95% CI: 20,6%; 38,5%), IS; • kliniczna odpowiedź (badanie fizykalne piersi i węzłów chłonnych): 88% vs 81,4%; • AEs 3. stopnia: neutropenia (45% vs 57%), gorączka neutropeniczna (8% vs 7%), leukopenia (5% vs 12%), biegunka (6% vs 4%), granulocytopenia (1% vs 1%), wysypka (2% vs 2%), nieregularne miesiączkowanie (1% vs 1%), wzrost aktywności ALT (bd. vs 3%), gorączka (1% vs 1%), inne AEs (2% vs 7%), reakcje nadwrażliwości na lek (1% vs bd.), piorunujące zapalenie wątroby (1% vs bd.), zgon (1% vs bd.); • odnotowano, że dodanie pertuzumabu do schematu leczenia nie powoduje zwiększonego ryzyka kardiotox- 	W przeglądzie podkreślono, że skojarzenie pertuzumabu z trastuzumabem i chemioterapią jest ciekawą opcją leczenia dla chorych na raka piersi HER2+. Wskazano, że taki schemat leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego wymaga dalszych badań.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Zhang 2014	Porównanie różnych terapii podwójnej i pojedynczej blokady receptora HER2+ w leczeniu raka piersi HER2+	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Badanie finansowane przez granty: National Natural Science Foundation of China (nr 81373105), Key Discipline Construction of Evidence-based Public Health in Shanghai (nr 12GWZX0602), Ministry of Science and Technology of China (nr 2009ZX09312-025, 2008ZX09312-007, and 2011ZXJ09202-015) I Fund for Youth in Second Military Medical University (nr 2012QN10).	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u> Wyszukiwanie w bazie Pubmed, EmBase, MEDLINE, Cochrane Central Registered Controlled Trials (do maja 2013 r.) oraz abstrakty konferencyjne następujących konferencji: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting proceedings and the San Antonio Breast Cancer Symposium Meeting (2004-2013). • Zastosowano ograniczenia na badania RCT (wykluczano badania I i II fazy z jednym ramieniem z uwagi na brak grupy kontrolnej), bez ograniczeń językowych. • <u>Oceniana interwencja:</u> terapię podwójnej (lapatynib, trastuzumab lub pertuzumab) i pojedynczej blokady receptora HER2+, z lub bez chemioterapii • <u>Oceniana populacja:</u> chore na raka piersi HER2+ • <u>Punktacja AMSTAR:</u> 8/11 	Włączone badania oceniające pertuzumab: <i>NeoSphere (Gianni 2012)</i>	<p>syczności.</p> <p>W odniesieniu do badania NeoSphere autorzy przeprowadzili porównanie grupy P+T+Dx z połączonymi grupami P+Dx i T+Dx:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pCR: RR = 1,72 (95% CI: 1,27; 2,34) • obniżenie wartości LVEF: RR = 2,82 (95% CI: 0,48; 16,60) 	Autorzy podali, że ogółem neoadjuwantowa terapia podwójnej blokady receptora HER2+ jest skuteczniejsza niż monoterapia. Wskazano, że z uwagi na wzrost częstości AEs w przypadku zastosowania terapii podwójnej blokady HER2+ konieczne jest ściśle monitorowanie stanu pacjenta.

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu identyfikacji badań klinicznych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pertuzumabu wraz z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi HER2+, przeprowadzono wyszukiwanie (do dnia 10 marca 2017 roku) według założonej strategii w trzech bazach danych: Embase, Pubmed oraz Cochrane, uzyskując odpowiednio 339, 120 oraz 37 trafień. Wśród tych 496 rekordów zidentyfikowano 122 duplikatów, natomiast pozostałe 374 analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

W wyniku dalszej analizy, wykluczono 359 publikacje: 8 zostało opublikowanych w języku nie uwzględnianym w niniejszej analizie (innym niż polski lub angielski), 114 dotyczyło abstraktów z doniesień konferencyjnych, 210 opisywało opracowania wtórne (które następnie analizowano w poszukiwaniu przeglądów systematycznych), w 3 publikacjach zastosowano nieodpowiednią interwencję, w 2 oceniono nieodpowiednią populację, natomiast w 22 zastosowano metodykę niezgodną z przyjętymi kryteriami włączenia.

Pozostałe 15 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów i w wyniku tej analizy wykluczono 7 publikacji z uwagi na brak poszukiwanych punktów końcowych – szczegółowe informacje odnośnie przyczyn wykluczenia zamieszczono w załączniku do niniejszej analizy.

Ostatecznie, w raporcie uwzględniono 8 publikacji, opisujących 7 badań klinicznych, w tym:

- Analiza porównawcza z wybranym komparatorem:
 - próbę RCT *NeoSphere* opisaną w dwóch publikacjach (*Gianni 2012, Gianni 2016*), pozwalającą na porównawczą analizę terapii neoadjuwantowej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem oraz docetakselem, w porównaniu do terapii neoadjuwantowej bez udziału pertuzumabu (porównanie dwóch z czterech ramion obecnych w badaniu);
- Analizy uzupełniające:
 - próbę RCT *TRYPHAENA* (publikacja *Schneeweiss 2013*), oceniającą pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach, oraz antracyklinach lub karboplatynie;
 - próbę RCT *TRAIN-2* (publikacja *van Ramshorst 2016*), oceniającą głównie bezpieczeństwo terapii neoadjuwantowej pertuzumabem z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach i karboplatynie, lub taksanach i antracyklinach;
 - próbę retrospektywną *Tiwari 2016*, oceniającą w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej terapię neoadjuwantową opartą na pertuzumabie, trastuzumabie oraz karboplatynie;

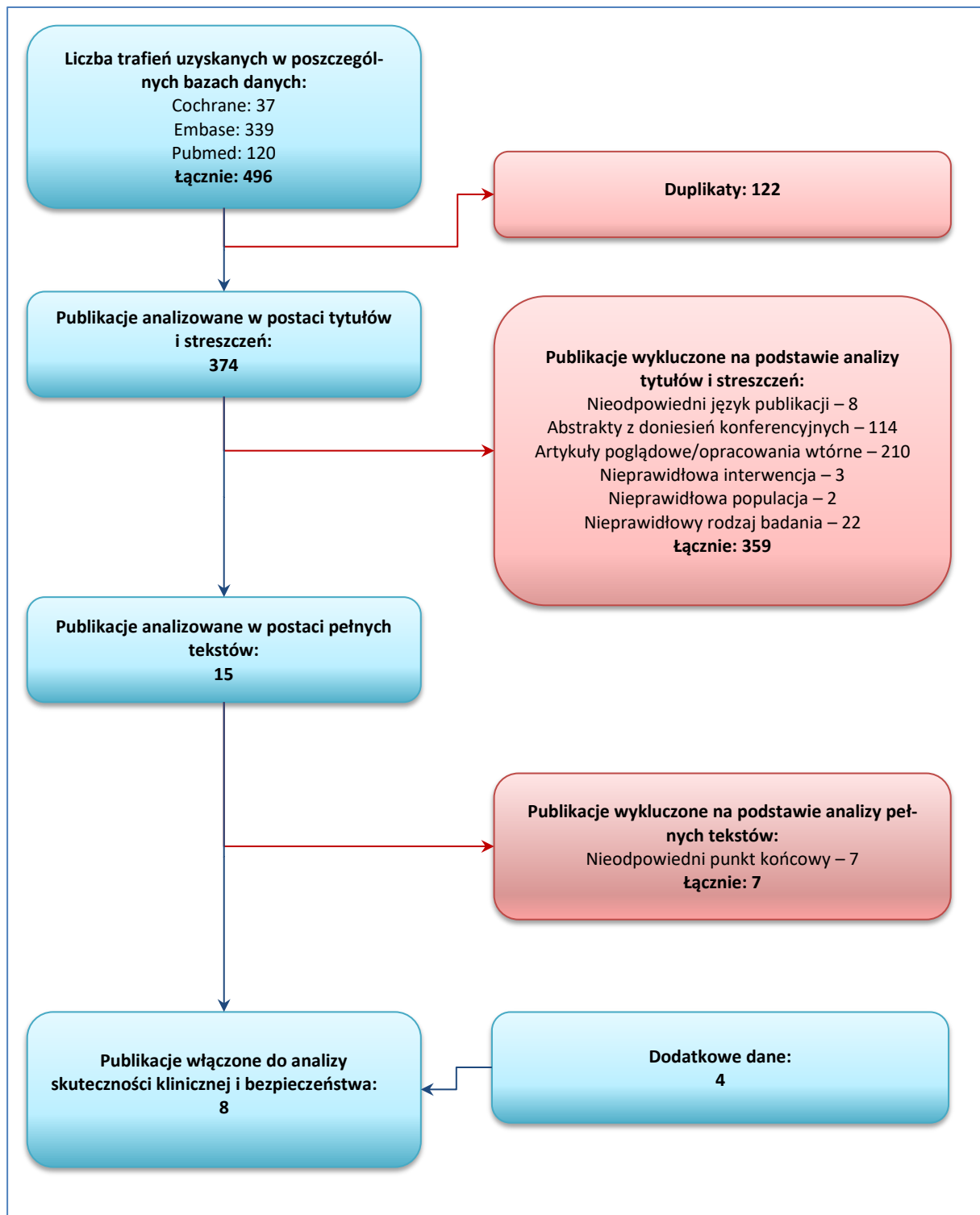
- próbę retrospektywną *Singh 2017*, oceniającą w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej terapię neoadjuwantową pertuzumabem, trastuzumabem oraz chemioterapią opartą na taksanie, antracyklinie (doksorubicyna) oraz cyklofosamidzie;
- próbę RCT *GeparSepto*, z której opisano (publikacja *Loibl 2016*) podgrupę chorych na HER2-dodatniego raka piersi, otrzymujących terapię neoadjuwantową z pertuzumabem, trastuzumabem oraz chemioterapią opartą na taksanach oraz antracyklinach;
- publikację opisującą serię przypadków wystąpienia nietypowych zakażeń skóry oraz paznokci po terapii opartej na pertuzumabie (*Mortimer 2014*).

Tylko badanie *NeoSphere* pozwalało na porównanie chemioterapii neoadjuwantowej opartej na pertuzumabie z trastuzumabem oraz chemioterapią, w porównaniu do terapii neoadjuwantowej bez pertuzumabu. Pozostałe badania prezentowały wyniki dla pacjentek otrzymujących pertuzumab wraz z trastuzumabem oraz różnymi schematami chemioterapii, dlatego zostały opisane osobno w każdym rozdziale.

Dodatkowo, w wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych zidentyfikowano 4, które prezentowały uaktualnione lub poszerzone wyniki do odnalezionych badań: doniesienie *Gianni 2015* prezentujące ocenę 3-letniego przeżycia w badaniu *NeoSphere*, doniesienie *Schneeweiss 2016* prezentujące dane z dłuższego okresu obserwacji, w tym 3-letnie przeżycie z badania *TRYPHAENA*, doniesienie *Mortimer 2015*, w którym opisano grupę przypadków z badania *Mortimer 2014*, powiększoną o kolejne pacjentki oraz doniesienie (poster) *Loibl 2016a*, w której przedstawiono charakterystykę opisywanej podgrupy (oraz dodatkowe wyniki) z badania *GeparSepto*.

Stopień zgodności między analitykami kappa wyniósł 0,96. Proces wyszukiwania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



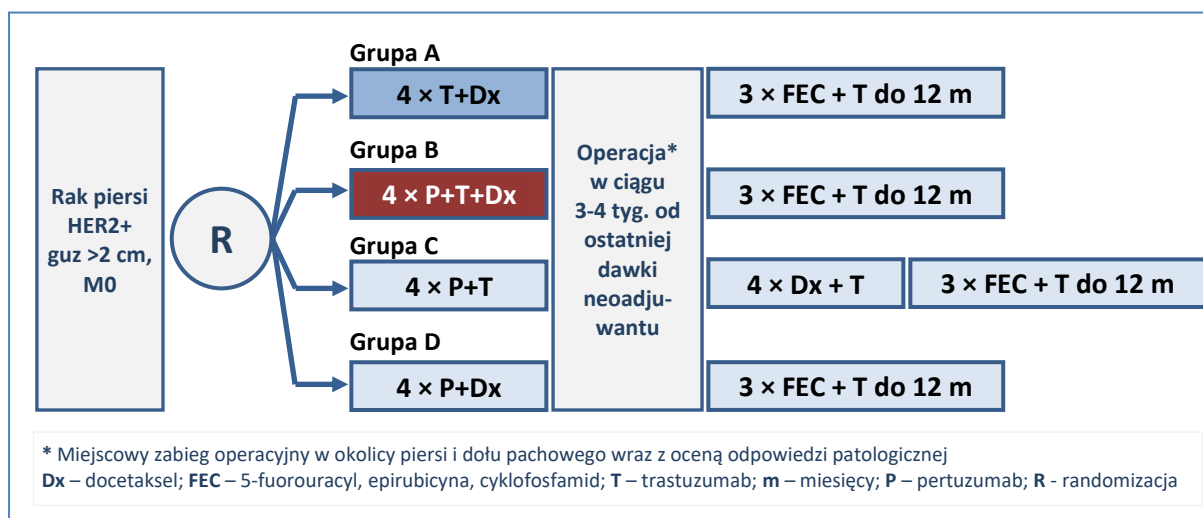
1.5. Pertuzumab z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z leczeniem neoadjuwantowym bez udziału pertuzumabu (badanie NeoSphere)

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją, w którym oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pertuzumabu stosowanego jako leczenie neoadjuwantowe, w skojarzeniu z trastuzumabem i przedoperacyjną chemioterapią w porównaniu z trastuzumabem i przedoperacyjną chemioterapią bez pertuzumabu w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi, wczesnego – operacyjnego z wysokim ryzykiem nawrotu i miejscowo-zaawansowanego (z uwzględnieniem raka zapalnego): *NeoSphere* (Gianni 2012, Gianni 2015, Gianni 2016, EPAR Perjeta).

Próba kliniczna *NeoSphere* była międzynarodowym, wieloośrodkowym, badaniem z randomizacją, przeprowadzonym bez zaślepienia. Pacjentki włączone do badania przypisywano losowo do jednej z czterech równoległych grup (Wykres 2), z których dwie spełniały kryteria włączenia do analizy własnej: grupa B (pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia; dalej: P+T+Dx) i grupa A (trastuzumab + chemioterapia; dalej: T+Dx). Dalszy opis metodyki badania *NeoSphere* w niniejszym rozdziale odnosi się wyłącznie do dwóch wymienionych grup. Grupy C i D zostały wykluczone z analizy własnej ze względu na nieprawidłową interwencję: brak chemioterapii neoadjuwantowej w grupie C i brak neoadjuwantowego trastuzumabu w grupie D. Pełną charakterystykę badania, z uwzględnieniem wszystkich czterech ramion, zamieszczono w załączniku (rozd. 3.7.).

Wykres 2. Schemat badania NeoSphere.



Wyniki badania *NeoSphere* stanowiły, wraz z drugim RCT – *TRYPHAENA*, podstawę rejestracji produktu leczniczego Perjeta przez Europejską Agencję Leków (EMA – *European Medicines Agency*) do sto-

sowania w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentek chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (EPAR Perjeta).

W badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (*superiority*) interwencji P+T+Dx nad T+Dx pod względem prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR – *pathological complete response*) po leczeniu neoadjuwantowym. Ocena pCR obejmowała trzy najczęściej stosowane definicje tego punktu końcowego (szczegółowo scharakteryzowane na wstępie rozdziału 1.5.4.), w tym definicje zalecane przez Europejską Agencję Leków – EMA oraz Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków – FDA¹. Jako bezpośrednie wyniki leczenia neoadjuwantowego ocenie poddano również kliniczną odpowiedź na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej i częstość wykonywania zabiegu oszczędzającego pierś u pacjentek, u których wyjściowo planowano amputację. W badaniu oceniono również wyniki długoterminowe całej terapii, obejmującej poza leczeniem neoadjuwantowym leczenie chirurgiczne i leczenie uzupełniające (adjuwantowe) – przeżycie bez progresji (PFS – *progression-free survival*) i przeżycie bez wznowy (DFS – *disease-free survival*). Wyniki długoterminowe oceniono w obserwacji 5-letniej (mediana).

Badanie zostało zaprojektowane wyłącznie do statystycznej oceny różnic w pCR i nie miało wystarczającej mocy dla statystycznej weryfikacji wpływu na przeżycie. W związku z tym wnioski o wpływie leczenia na PFS i DFS w badaniu *NeoSphere* opierały się wyłącznie na obserwowanych trendach.

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze cechy metodyki badania *NeoSphere*.

Tabela 6. Charakterystyka metodyki badania z randomizacją *NeoSphere*.

Charakterystyka	<i>NeoSphere</i>
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Klasyfikacja AOTMiT / punktacja Jadad	IIA / 3 (R2; B0; W1)
Okres obserwacji, mediana (IQR) [mies.]	P+T+Dx: 61,2 (59-63); T+Dx: 60,5 (53-62)
Moc statystyczna	Tak (≥80%): odpowiednia do wykrycia bezwzględnej różnicy w pCR ≥15 p.p.
Liczebność grup	107 vs 107
Typ analiz	skuteczność: ITT/PP*; bezpieczeństwo: PP
Liczba ośrodków	59 (16 krajów, w tym Polska†)

¹ Szczegółowe informacje dotyczące definicji, stosowania i walidacji pCR jako punktu końcowego w ocenie skuteczności terapii neoadjuwantowej raka piersi przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego

Charakterystyka	NeoSphere
Sponsor	F Hoffmann-La Roche

* pCR i EFS oceniano w populacji ITT; pozostałe punkty końcowe skuteczności raportowano zgodnie z regułą ITT (wg leczenia przypisanego w randomizacji), w populacjach chorych, które zostały poddane ocenie danego punktu końcowego;
 † Australia, Austria, Brazylia, Kanada, Włochy, Meksyk, Peru, Polska, Korea pld., Rosja, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Tajwan, Tajlandia, Wielka Brytania (EPAR Perjeta).

Badanie NeoSphere stanowiło poprawnie zaprojektowaną, kontrolowaną próbę kliniczną z randomizacją, wobec czego zostało sklasyfikowane na poziomie IIA w klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg wytycznych AOTMiT (AOTMiT 2016). Ocenę skuteczności na podstawie głównego punktu końcowego (pCR) przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, zgodnie z regułą *intention-to-treat* (ITT), a ocenę bezpieczeństwa – w populacji chorych, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego leku i zostały wyjściowo poddane ocenie bezpieczeństwa co najmniej raz, w grupach zgodnych z rzeczywistością otrzymanym leczeniem (reguła *per protocol*). Dodatkowe punkty końcowe skuteczności analizowano zgodnie z regułą ITT, w zbiorach zdefiniowanych odpowiednio do definicji danego punktu końcowego (wśród chorych, u których wykonano dane badanie lub które zostały poddane leczeniu chirurgicznemu – szczegółowy opis oceny poszczególnych punktów końcowych – patrz: rozdz. 1.5.4.).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis elementów metodyki badania NeoSphere ocenionych w skali Jadad.

Tabela 7. Wynik oceny jakości badania RCT NeoSphere w skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentek z badania
tak	<p>randomizacja ze stratyfikacją – warstwy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stopień zaawansowania: rak operacyjny / miejscowo-zaawansowany / zapalny, • stan receptora hormonalnego: ujemny (ER- i PgR-) / dodatni (ER+ lub PgR+); <p>randomizacja dynamiczna; randomizacja centralna (system IVRS); randomizacja w proporcji 1:1</p>	nie	<p>brak zaślepienia pacjentek, lekarzy; brak formalnego zaślepienia oceny patologicznej, ale patolodzy dokonujący oceny odpowiedzi co do reguły nie byli informowani o wyniku alokacji; z badania ankietowego przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny wynika jednak, że zastosowane leczenie neoadjuwantowe było znane specjalistom dokonującym oceny patologicznej w przypadku jedynie 19/417 (4,6%) pacjentek, w związku z czym ewentualny błąd systematyczny spowodowany brakiem zaślepienia nie mógł zmienić wyników oceny pCR (EPAR Perjeta); zaślepienie raporty z oceny patologicznej były poddawane rewizji przez konsultanta-patologa</p>	tak

W badaniu *NeoSphere* przeprowadzono poprawną randomizację oraz opublikowano dokładne dane na temat pacjentów utraconych z badania, ale nie zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (badanie *open-label*), w związku z czym w skali Jadad przyznano 3 punkty na 5 możliwych (odjęto 2 punkty za brak zaślepienia).

W publikacjach z badania *NeoSphere* przedstawiono szczegółowe informacje o przerwaniu udziału lub leczenia w badaniu w trakcie jego trwania (*Gianni 2016 – appendix, Figure S1*). Dostępne dane przedstawiono w tabeli, z podziałem na etap leczenia neoadjuwantowego, adjuwantowego oraz obserwację po leczeniu w badaniu (*post-treatment follow-up*). Pacjentki, u których wycofano leczenie neoadjuwantowe wciąż mogły zostać poddane leczeniu chirurgicznemu, ponadto wycofanie z leczenia w badaniu nie było równoznaczne z przerwaniem obserwacji.

Tabela 8. Przepływ chorych w badaniu *NeoSphere*.

Etap badania	Wyjściowa liczba pacjentek, n (%) [*]	P+ T+Dx		T+Dx	
		Liczba pacjentek wycofanych z leczenia lub obserwacji - przyczyna, n (%) [*]	Wyjściowa liczba pacjentek, n (%) [*]	Liczba pacjentek wycofanych z leczenia lub obserwacji - przyczyna, n (%) [*]	
Randomizacja	107 (100)	0	107 (100)	1 (0,9)	
Leczenie neoadjuwantowe	107 [†] (100)	<p>Wycofanie leczenia ogółem: 5 (4,7)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bezpieczeństwo:</u> 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ zgon: 1 • <u>Inne niż bezpieczeństwo:</u> 4 <ul style="list-style-type: none"> ○ odstępstwo od protokołu: 2 ○ odmowa leczenia: 1 ○ progresja choroby: 1 	107 ^{**} (100)	<p>Wycofanie leczenia ogółem: 4§ (3,7)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bezpieczeństwo:</u> 0 • <u>Inne niż bezpieczeństwo:</u> 4 <ul style="list-style-type: none"> ○ odstępstwo od protokołu: 1 ○ odmowa leczenia: 1 ○ utrata z obserwacji[†]: 1 ○ inne: 1 	
Leczenie adjuwantowe	102 (95,3)	<p>Wycofanie leczenia ogółem: 8 (7,5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bezpieczeństwo:</u> 3 <ul style="list-style-type: none"> ○ AE: 3 • <u>Inne niż bezpieczeństwo:</u> 5 <ul style="list-style-type: none"> ○ progresja choroby: 3 ○ odmowa leczenia: 1 ○ inne: 1 	103 (96,3)	<p>Wycofanie leczenia ogółem: 5 (4,7)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bezpieczeństwo:</u> 0 • <u>Inne niż bezpieczeństwo:</u> 5 <ul style="list-style-type: none"> ○ progresja choroby: 3 ○ odmowa leczenia: 1 ○ utrata z obserwacji[†]: 1 	
Obserwacja po leczeniu	102 (95,3)	<p>Wycofanie z obserwacji ogółem: 19 (17,8)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bezpieczeństwo:</u> 2 <ul style="list-style-type: none"> ○ zgon[^]: 2 • <u>Inne niż bezpieczeństwo:</u> 17 <ul style="list-style-type: none"> ○ progresja choroby: 5 ○ odmowa leczenia: 2 ○ utrata z obserwacji[†]: 3 ○ inne: 5 	98 (91,6)	<p>Wycofanie z obserwacji ogółem: 21 (19,6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bezpieczeństwo:</u> 4 <ul style="list-style-type: none"> ○ zgon[^]: 4 • <u>Inne niż bezpieczeństwo:</u> 17 <ul style="list-style-type: none"> ○ progresja choroby: 6 ○ odmowa leczenia: 6 ○ utrata z obserwacji[†]: 3 ○ inne: 2 	

* Podane odsetki obliczono za 100% przyjmując liczbę pacjentek przydzielonych do danej grupy;

** W analizie bezpieczeństwa (*per protocol*) w grupie T+DxT+Dx uwzględniono 1 dodatkową pacjentkę przypisaną do grupy D badania (ramię nie włączone do analizy własnej), która w wyniku pomyłki otrzymała T+P;

† Niestawienie się pacjentki na wizytę kontrolną (*failure to return*);

§ U jednej pacjentki leczenie neoadjuwantowe wycofano w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego (dysfunkcja lewej komory), zgłoszonego nieprawidłowo jako wstrzymanie leczenia;

^ Liczby zgonów w fazie obserwacji po leczeniu podane w diagramie przepływu pacjentów (*Gianni 2016, Figure S1*) były niższe od liczb podanych w zestawieniu wszystkich zgonów (*Gianni 2016, Table S5*), co wynikało prawdopodobnie z innej daty odcięcia danych; w analizie bezpieczeństwa wzięto pod uwagę wszystkie zgony raportowane w publikacjach.

Leczenie neoadjuwantowe wycofano u zbliżonego odsetka chorych w grupie P+ T+Dx T+Dxi T+Dx T+Dx- odpowiednio 4,7% i 3,7%. W obu grupach u >95% pacjentek możliwe było przeprowadzenie leczenia chirurgicznego i oceny odpowiedzi patologicznej – odpowiednio u 95,3% i 97,2% chorych w grupach P+ T+Dx i T+Dx. Leczenie adjuwantowe wycofywano nieznacznie częściej w grupie P+T+Dx niż kontrolnej (7,5% vs 4,7%) – za tę różnicę odpowiadały 3 przypadki wycofania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie P+T+Dx. Etap obserwacji po ukończeniu leczenia rozpoczęło, odpowiednio, 95,3% i 91,6%, a kontynuowało w momencie odcięcia danych – 77,6% i 72,0% pacjentek. W tej fazie badania za większą utratę chorych z grupy kontrolnej odpowiadała wyższa liczba zgonów i progresji w tej grupie.

Ogółem można stwierdzić, że przyczyny utraty z leczenia/obserwacji prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem (odstępstwo od protokołu, utrata z obserwacji w związku z niestawieniem się pacjentki na wizytę kontrolną) były rozłożone równomiernie pomiędzy porównywanymi grupami, w związku z czym nie stanowią potencjalnego źródła błędu systematycznego. Przyczyną związaną ze stosowaną terapią mogła być odmowa kontynuacji leczenia, ale różnica pomiędzy grupami w częstości wycofania leczenia z powodu odmowy pacjentki (2 przypadki w grupie ocenianego leczenia i 6 – w grupie kontrolnej) wystąpiła dopiero na etapie obserwacji po ukończeniu leczenia (neo- i adjuwantowego) – w związku z czym jest mało prawdopodobne, aby była związana ze stosowanym leczeniem neoadjuwantowym. Różnice pomiędzy grupami związane z występowaniem zdarzeń o możliwym związku z leczeniem (zgon, progresja, zdarzenie niepożądane) poddano analizie w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.

Pogłębioną ocenę ryzyka błędu systematycznego („*risk of bias*”) przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration (Higgins 2011)*. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu *NeoSphere* przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT NeoSphere przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	niskie	Zastosowano stratyfikację względem istotnych, klinicznych czynników rokowniczych (stopień zaawansowania choroby i stan receptora hormonalnego), co zmniejsza ryzyko wyjściowego niezbalansowania grup. Zastosowano dynamiczną metodę randomizacji, co umożliwia uzyskanie grup o zbliżonej liczebności i charakterystyce w badaniach obejmujących próby o liczebności niewielkiej w stosunku to liczby grup.

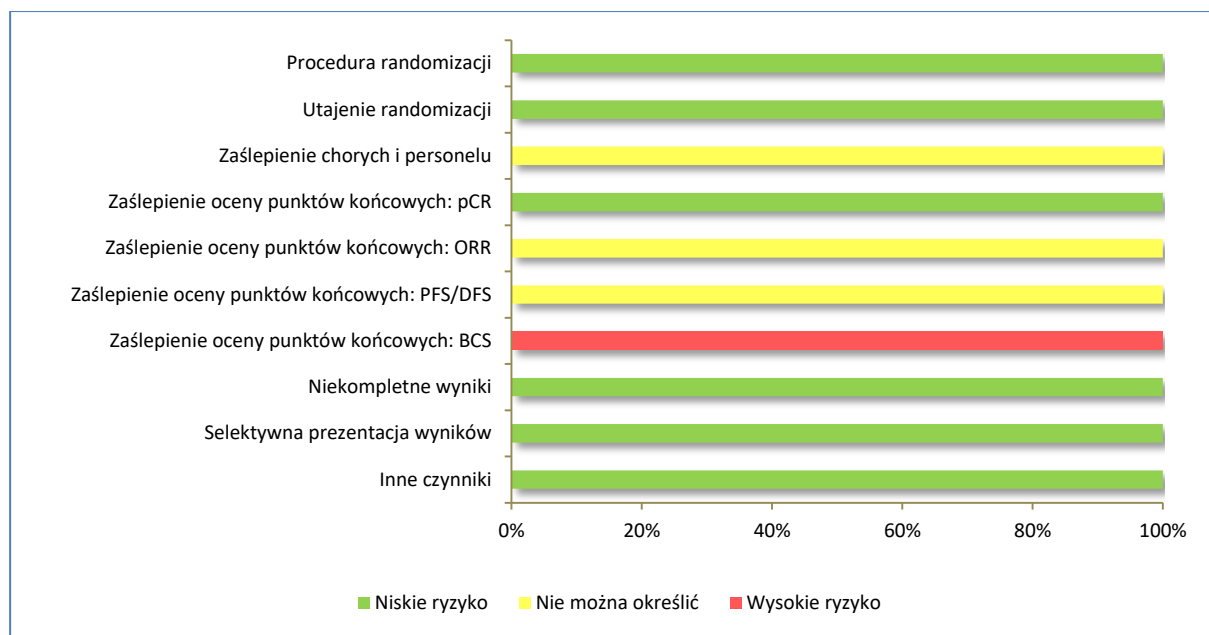
Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	niskie	Zastosowano randomizację centralną, realizowaną przez odrębny podmiot, za pomocą systemu IVRS. Randomizacja przez podmiot zewnętrzny uznawana jest za metodę najbardziej pożądaną.
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	niejednoznaczne	Nie zaślepiano pacjentek ani lekarzy, niemniej oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia (obiektywne punkty końcowe, nie oceniano punktów końcowych, których ocena wymaga stosowania skal lub kwestionariuszy, np. jakości życia, samopoczucia).
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	pCR niskie	Brak formalnego zaślepienia oceny patologicznej, ale patolodzy dokonujący oceny odpowiedzi co do reguły nie byli informowani o wyniku randomizacji. Z badania ankietowego przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny wynika, że zastosowane leczenie neoadjuwantowe było znane specjalistom dokonującym oceny patologicznej w przypadku jedynie 19/417 (4,6%) pacjentek, w związku z czym ewentualny błąd systematyczny spowodowany brakiem zaślepienia nie mógł zmienić wyników oceny pCR (EPAR <i>Perjeta</i>). Zaślepienie raporty z oceny patologicznej były poddawane rewizji przez konsultanta-patologa.
	ORR niejednoznaczne	Brak zaślepienia oceny. Znajomość stosowanego leczenia neoadjuwantowego mogła mieć znaczenie dla oceny odpowiedzi, niemniej w ocenie stosowano wystandardyzowane kryteria (RECIST v. 1.0), co ogranicza ryzyko błędu systematycznego.
	PFS/DFS niejednoznaczne	Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny progresji choroby dokonywano zgodnie z wystandardyzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.0).
	BCS wysokie	Brak zaślepienia oceny. Wiedza o bardziej agresywnym leczeniu neoadjuwantowym mogła wpływać na decyzję o przeprowadzeniu BCS zamiast amputacji.
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	niskie	<p>Analizy dla głównego punktu końcowego (ITT) i długoterminowej skuteczności (PFS/DFS) prowadzono zgodnie z regułą ITT, nie wykluczając pacjentek, które przerwały leczenie, nie otrzymały przypisanego leczenia lub zostały utracone z obserwacji. W analizie przeżycia (PFS i DFS) zastosowano cenzorowanie. Liczby chorych, u których przerwano leczenie zostały dokładnie opisane na schemacie typu <i>flow diagram</i> dla poszczególnych etapów terapii, wraz z podaniem przyczyn (<i>Gianni 2016</i> – appendix, Figure S1).</p> <p>Leczeniu chirurgicznemu po leczeniu neoadjuwantowym i ocenie odpowiedzi patologicznej zostało poddanych >90% chorych obu grup - odpowiednio, 95,3% oraz 97,2% chorych w grupach P+T+Dx i T+Dx.</p> <p>Leczeniu adjuwantowe ukończyli 87,9% pacjentek w grupie P+ T+Dx i 91,6% pacjentek w grupie T+Dx, ale większość chorych, u których przerwano leczenie nadal pozostawała w obserwacji (do kontroli przestała zgłaszać się tylko 1 pacjentka – w grupie T+Dx). Po ukończeniu leczenia obserwację kontynuowało początkowo 95,3 i 91,6% pacjentek, odpowiednio w grupach P+ T+Dx i T+Dx.</p> <p>W momencie odcięcia danych do analizy w obserwacji pozostawało, odpowiednio, 77,6% i 72,0% chorych – więcej w grupie ocenianej niż kontrolnej, co wynikało m.in. z mniejszej liczby zgonów i progresji w grupie leczonej pertuzumabem. Utrata z obserwacji po leczeniu z przyczyn innych niż zdarzenia obserwowane w badaniu (zgon, progresja lub toksyczność) była porównywalna w obu grupach (11,2 vs 10,3%).</p>
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	niska	Protokół badania nie był dostępny dla autorów analizy, ale był dostępny dla EMA w momencie oceny przedrejestracyjnej. W wyniku analizy danych zawartych w sprawozdaniu oceniającym (EPAR) stwierdzono, że publikacje <i>Gianni 2012</i> i <i>Gianni 2016</i> zawierają wszystkie najważniejsze wyniki badania, tj. wyniki oceny głównego punktu końcowego (pCR), a także wyniki długoterminowe (PFS, DFS) i większość dodatkowych punktów końcowych. Szczegółowo raportowano zdarzenia niepożądane, w tym zdarzenia o szczególnym znaczeniu w związku z mechanizmem działania leku, tj. zdarzenia kardiologiczne. W publikacjach nie uwzględniono części wyników oceny odpowiedzi klinicznej (ocena radiologiczna, czas do odpowiedzi) i wyników dotyczących częstości wykonywania zabiegu oszczędzającego, ale dane te zostały upublicznione w ramach EPAR i uwzględnione w analizie własnej.

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny, w zakresie większości domen metodyka badania *NeoSphere* charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych – ze względu na poprawnie przeprowadzoną randomizację i jej utajenie, wysoki stopień kompletności wyników i pełną publikację wyników badania. Potencjalne źródło błędu systematycznego stanowi brak zaślepienia oceny wyników, jednak jest mało prawdopodobne, aby brak ten wpłynął na ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego badania, tj. pCR. Problem niezaslepienia oceny patologicznej przedyskutowano szczegółowo w sprawozdaniu oceniającym EMA (*EPAR Perjeta*) i stwierdzono, że ze względu na dodatkowe okoliczności (brak wiedzy patologa na temat terapii w przypadku zdecydowanej większości pacjentek), potencjalnie istniejąca *bias* nie zmieniłby wniosków z oceny skuteczności.

Poniżej zaprezentowano graficzną ilustrację sumarycznej oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu *NeoSphere*.

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT *NeoSphere*.



1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Zgodnie z podanymi kryteriami włączenia i wykluczenia, populacja badania *NeoSphere* obejmowała dorosłe chore na inwazyjnego, HER2-dodatniego raka piersi, wczesnego lub miejscowo-zaawansowanego, o średnicy guza pierwotnego powyżej 2 cm.

Szczegółowo, w zakresie stopnia zaawansowania choroby wymagano rozpoznania dużego raka wczesnego – operacyjnego (T2-3, N0-1, M0), raka miejscowo-zaawansowanego – bez względu na pierwotną operacyjność zmiany (T2-3, N2-3, M0 lub T4a-c, dowolne N, M0) lub raka zapalnego² (T4d, dowolne N, M0). Ze względu na obecność cechy HER2+, dużego guza pierwotnego (>2 cm) lub obecności innego czynnika ryzyka (zajęcie węzłów chłonnych, rak zapalny), cała populacja badania *NeoSphere* obejmowała pacjentki o wysokim ryzyku nawrotu choroby. Możliwość włączenia do badania *NeoSphere* była ponadto uwarunkowana odpowiednim stanem wydolności serca (frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 55\%$) i sprawności (ECOG 0-1). Do badania nie kwalifikowano chorych na raka obustronnego, przerzutowego ani pacjentek ze współistniejącym rozpoznaniem innego nowotworu złośliwego.

Wszystkie podane kryteria włączenia/wykluczenia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria selekcji chorych w badaniu *NeoSphere*.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • dorosłe kobiety (≥ 18 lat) • potwierdzone centralnie rozpoznanie raka piersi HER2-dodatniego (IHC: 3+/2+ i dodatni wynik FISH lub CISH) • stopień zaawansowania: <ul style="list-style-type: none"> ○ operacyjny (T2-3, N0-1, M0) ○ miejscowo-zaawansowany (T2-3, N2-3, M0 lub T4a-c, dowolne N, M0) ○ zapalny (T4d, dowolne N, M0) • średnica guza pierwotnego >2 cm • pacjentki dotychczas nieleczone onkologicznie • wyjściowy stan sprawności: ECOG 0-1 • LVEF (MUGA lub echokardiogram) $\geq 55\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • przerzutowy rak piersi (stopień IV) • obustronny rak piersi • obecność innego nowotworu złośliwego • nieprawidłowa czynność szpiku kostnego lub nerek • zaburzenia czynności wątroby • zaburzenia czynności serca • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze • ciąża lub odmowa stosowania antykoncepcji

² Rak zapalny klasyfikowany jest jako rak miejscowo-zaawansowany, bez względu na wielkość zmian. W publikacjach z badania *NeoSphere* chore na raka zapalnego opisywane są wyodrębniane spośród pozostałych chorych na raka miejscowo-zaawansowanego (jako osobna podgrupa) i w analizie własnej w opisie wyników tego badania zachowano tę konwencję.

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do grup P+T+Dx oraz T+Dx włączono ogółem 214 pacjentek – po 107 w każdej z grup. Analizowaną próbkę³ w większości stanowiły kobiety białe (>70%), w wieku o medianie 50 lat. Rak wczesny (operacyjny) stanowił 60% rozpoznań, rak miejscowo-zaawansowany – ponad 30%, a pozostałą część próby (<10%) – rak zapalny. Wielkość guza pierwotnego u pacjentek włączonych do badania dochodziła do 15 i 20 cm (odpowiednio w grupach P+T+Dx i T+Dx), przy medianie średnicy guza ok. 5 cm. U blisko 70% włączonych pacjentek stwierdzono wyjściowo zajęcie węzłów chłonnych; rozległe zajęcie węzłów chłonnych (N2-3) dotyczyło >20% chorych. U ponad połowy włączonych pacjentek rozpoznano raka hormononiezależnego (Er- i PgR-).

Tabelaryczne zestawienie wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych pacjentek w grupie leczonej pertuzumabem i w grupie kontrolnej przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu NeoSphere.

Charakterystyka		P+T+Dx N = 107	T+Dx N = 107
Wiek, mediana (zakres) [lata]		50 (28-77)	50 (32-74)
Rasa biała, n (%)		77 (72)	80 (75)
Stopień zaawansowania, n (%)	operacyjny	65 (61)	64 (60)
	miejscowo-zaawansowany	32 (30)	36 (34)
	zapalny	10 (9)	7 (7)
Rozmiar guza w ocenie klinicznej, mediana (zakres) [mm]		55 (20-150)	50 (20-200)
Stan węzłów chłonnych (cecha N), n (%)	N0	31 (29)†	32 (30)
	N1	53 (50)†	48 (45)
	N2	22 (21)†	22 (21)
	N3	0	5 (5)
Rak hormononiezależny (Er- i PgR-), n (%)		57 (53)	57 (53)
Stan sprawności ECOG, n (%)	0	96 (90)	100 (94)
	1	11 (10)	6 (6)

† brak danych dla 1 pacjentki.

³ „Analizowaną próbkę” w niniejszym opracowaniu stanowią chore z grup P+T+Dx (grupa B w publikacjach) oraz T+Dx (grupa A w publikacjach). Charakterystykę pełnej próby badania *Neosphere* (4 grupy) zamieszczono w aneksie (Tabela 97).

Analizując potencjalne różnice w charakterystyce wyjściowej porównywanych grup można zauważyć, że do interwencji P+T+Dx nie wylosowano żadnej chorej z cechą N3 (vs 5% w grupie T+Dx), przy wyższym odsetku pacjentek z cechą N1 (50% vs 45%). Z drugiej strony grupa P+T+Dx charakteryzowała się także wyższym od grupy T+Dx odsetkiem chorych na raka zapalnego (9% vs 7%) i większą o 5 mm medianą rozmiaru guza. W związku z tym wyjściowe ryzyko nawrotu w porównywanych grupach wydaje się zrównoważone.

W zakresie pozostałych czynników demograficznych i klinicznych grupy były zbliżone. Również w ocenie autorów badania grupy były właściwie zbalansowane pod względem wyjściowych charakterystyk. Nie raportowano jakichkolwiek różnic istotnych statystycznie.

1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Pełna terapia w badaniu *NeoSphere* obejmowała etap leczenia neoadjuwantowego (przedoperacyjnego, wstępnego), zabieg chirurgiczny oraz leczenie adjuwantowe (uzupełniające, pooperacyjne). Stosowana chemioterapia cytotoksyczna zawierała taksany (docetaksel) i antracykliny (schemat FEC). Porównywane grupy różniły się wyłącznie obecnością/brakiem obecności pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym, odpowiednio w grupach P+T+Dx i T+Dx. W pozostałym zakresie postępowanie w obu grupach było identyczne. Po ukończeniu aktywnego leczenia pacjentki poddawane były dalszej obserwacji w fazie *post-treatment follow-up*.

W leczeniu przedoperacyjnym, trwającym 12 tygodni (4 cykle 3-tygodniowych wlewów dożylnych) stosowano chemioterapię – docetaksel w dawce 75 do 100 mg/m² oraz trastuzumab – w dawce inicjującej 8 mg/kg mc., a następnie dawce podtrzymującej 6 mg/kg mc. W grupie ocenianej (P+T+Dx) w ramach leczenia neoadjuwantowego w każdym cyklu do chemioterapii i trastuzumabu dodawano pertuzumab – w dawce inicjującej 840 mg, a następnie w dawce podtrzymującej 420 mg.

Po ukończeniu leczenia neoadjuwantowego pacjentka była poddawana, o ile było to możliwe, leczeniu chirurgicznemu, w postaci zabiegu oszczędzającego pierś lub amputacji piersi (odpowiednio do zasad określonych protokołem) z towarzyszącą limfadenektomią. Pooperacyjnie w obu grupach zastosowano 3 cykle dożylnej chemioterapii w schemacie FEC (5-fluorouracyl 600 mg/m², epirubicyna 90 mg/m², cyklofosfamid 600 mg/m²) oraz kontynuowano leczenie trastuzumabem – do ukończenia 12 miesięcy (łącznie z leczeniem neoadjuwantowym – w sumie 17 cykli trastuzumabu). Pacjentki mogły ponadto otrzymać pooperacyjnie radioterapię, a w przypadku dodatniego stanu receptora estrogenowego – hormonoterapię.

Szczegółowo charakterystykę procedur, którym zostały poddane pacjentki w badaniu *NeoSphere*, w poszczególnych etapach badania, przedstawiono tabelarycznie.

Tabela 12. Opis interwencji stosowanej w badaniu *NeoSphere*: stosowane farmakoterapie i inne możliwości leczenia.

Etap leczenia	P+T+Dx	T+Dx
leczenie neoadjuwantowe	<p>4 cykle (12 tygodni): pertuzumab [P] q3w (840*→420 mg i.v.) + trastuzumab [T] q3w (8*→6mg/kg i.v.) + docetaksel [Dx] q3w (75-100[†] mg/m² i.v.)</p>	<p>4 cykle (12 tygodni): trastuzumab [T] q3w (8*→6 mg/kg i.v.) + docetaksel [Dx] q3w (75-100[†] mg/m² i.v.)</p>
leczenie chirurgiczne	<ul style="list-style-type: none"> • jeżeli możliwe, w ciągu 3-4 tygodni od podania ostatniej dawki leczenia neoadjuwantowego, zgodnie z miejscowymi procedurami • zabieg oszczędzający preferowany u chorych na raka miejscowo-zaawansowanego, nie-zapalnego • u chorych na raka zapalnego lub guzem >5 cm w momencie diagnozy lub w przypadku obecności mikrozwapnień obejmujących >1 kwadrant piersi obowiązkowe było przeprowadzenie amputacji, niezależnie od wyniku oceny klinicznej i radiologicznej po leczeniu neoadjuwantowym • wycięcie węzłów chłonnych: do poziomu III – preferowane; do poziomu II – do rozważenia 	
leczenie adjuwantowe	<p>3 cykle FEC q3w (5-fluorouracyl 600 mg/m² i.v., epirubicyna 90 mg/m² i.v., cyklofosamid 600 mg/m² i.v.) + trastuzumab q3w – kontynuacja (do ukończenia roku terapii, łącznie 17 cykli w fazie neo- i adjuwantowej)</p>	
radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • dopuszczona, zgodnie z miejscowymi procedurami • obowiązkowo po zabiegu oszczędzającym oraz po amputacji w przypadku guzów pT4 	
hormonoterapia	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentek z dodatnim stanem receptora estrogenowego • standardowa, zgodnie z miejscowymi procedurami 	

* dawka nasycająca (pierwszy cykl);
 † dawka 75 mg, eskalowana do 100 mg, pod warunkiem tolerancji;
 → następnie;
 q3w co 3 tygodnie.

W badaniu *NeoSphere* leczenie mogło zostać przerwane jeżeli w ocenie lekarza prowadzącego pacjentka nie odnosiła dalszej korzyści z udziału w badaniu, niezależnie od wyników oceny progresji choroby wg kryteriów RECIST. Badacz mógł podjąć decyzję o wycofaniu pacjentki z badania także w przypadku wystąpienia kolejnej choroby, zdarzenia niepożądanego, progresji raka piersi, odstąpienia od protokołu badania, wyleczenia, z przyczyn administracyjnych lub innych. Ponadto każda pacjentka mogła wycofać się z udziału w badaniu w dowolnym momencie, bez względu na przyczynę.

W tabeli poniżej przedstawiono zasady redukcji dawek, zmiany rytmu podawania lub zaprzestania podawania leków określone protokołem badania dla poszczególnych substancji czynnych.

Tabela 13. Opis interwencji stosowanej w badaniu NeoSphere: zasady zmian dawek i przerwania stosowania poszczególnych leków.

Leki	P+T+Dx	T+Dx
pertuzumab	<ul style="list-style-type: none"> redukcja dawki nie była dozwolona opóźnienie dawki było dopuszczalne w przypadku potrzeby oceny lub leczenia zdarzeń niepożądanych 	nd.
trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> redukcja dawki nie była dozwolona opóźnienie dawki było dopuszczalne w przypadku potrzeby oceny lub leczenia zdarzeń niepożądanych w fazie neoadjuwantowej dopuszczano opóźnienie 2 dawek, trwające nie dłużej niż 2 tygodnie opóźnienie dawek w fazie adjuwantowej było dozwolone w każdym wymaganym przypadku częstotliwość wlewów mogła zostać zmniejszona lub podawanie mogło zostać wstrzymane w związku z objawami związanymi z podaniem leku, a następnie wznowione, po złagodzeniu objawów 	
docetaksel	<ul style="list-style-type: none"> dawka mogła być zmniejszona ze 100 do 75 mg/m² a następnie do 60 mg/m² w przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej w stopniu >2. (z wyłączeniem łysienia), po czym wymagane było przerwanie leczenia dopuszczalne było opóźnienie dawki o 2 tygodnie na cykl (z powodu mielosupresji, zaburzeń czynności wątroby i innego rodzaju toksyczności możliwej do opanowania przy redukcji dawki) jedno dodatkowe, 2-tygodniowe opóźnienie dawki było dozwolone przed podjęciem decyzji o przerwaniu leczenia częstotliwość wlewów mogła zostać zmniejszona lub wlewy mogły zostać wstrzymane z powodu pomniejszych objawów, jak zaczerwienienie lub miejscowe reakcje skórne i wznowione po złagodzeniu objawów 	
FEC	<ul style="list-style-type: none"> dozwolone redukcje dawek zgodne z zaleceniami charakterystyk stosowanych produktów leczniczych 	

W publikacji *Gianni 2016* szczegółowo opisano ekspozycję pacjentek w grupach P+T+Dx oraz T+Dx na poszczególne leki stosowane w badaniu. Ponad 95% chorych w grupie P+T+Dx otrzymało zaplanowaną liczbę 4 cykli pertuzumabu. Ekspozycja na leki cytotoksyczne w była zbliżona porównywanych grupach – zaplanowaną liczbę cykli docetakselu i FEC otrzymało >90% chorych. Pełnej rocznej terapii trastuzumabem (17 cykli) zostało poddanych >80% chorych w obu grupach, przy wyższym odsetku takich chorych w grupie T+Dx (83,2% vs 91,6%). Szczegółowo parametry ekspozycji na poszczególne leki w porównywanych grupach pacjentek scharakteryzowano w kolejnej tabeli.

Tabela 14. Opis interwencji stosowanej w badaniu NeoSphere: ekspozycja na leki (populacja „safety”).

Lek	P+T+Dx N=107	T+Dx N=107
Pertuzumab		
Liczba cykli, mediana (zakres)	4 (1-4)	-
Liczba pacjentek które ukończyły 4 cykle, n (%)	102 (95,3)	-
Liczba cykli opóźnionych, o zmniejszonej częstotliwości, wstrzymanych lub przerwanych, n (%)	31 (7,4)	-
Całkowita otrzymana dawka, mediana (zakres) [mg]	2100 (300-2940)*	-
Trastuzumab		
Liczba cykli, mediana (zakres)	17 (1-18)†	17 (2-17)
Liczba pacjentek które ukończyły 17 cykli, n (%)	89 (83,2)	98 (91,6)
Liczba cykli opóźnionych, o zmniejszonej częstotliwości, wstrzymanych lub przerwanych, n (%) [mg]	88 (5,3)	82 (4,7)
Całkowita otrzymana dawka, mediana (zakres)	6534 (488-13899)	6968 (924-12680)
Docetaksel		
Liczba cykli, mediana (zakres)	4 (1-4)	4 (2-4)
Liczba pacjentek które ukończyły 4 cykle, n (%)	102 (95,3)	106 (99,1)
Liczba cykli opóźnionych, o zmniejszonej częstotliwości, wstrzymanych lub przerwanych, n (%)	57 (13,7)	59 (13,8)
Liczba cykli opóźnionych, o zmniejszonej częstotliwości, wstrzymanych lub przerwanych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, n (%)	25 (6,0)	25 (5,9)
Intensywność dawki, mediana (zakres) [mg/m ² /tydzień]	30,3 (16-32)	30,3 (22-33)
Całkowita otrzymana dawka, mediana (zakres) [mg]	600 (15-788)*	600 (300-764)*
5-Fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid (FEC)		
	n=102	n=103
Liczba cykli, mediana (zakres)	3 (1-3)	3 (3-3)
Liczba pacjentek które ukończyły 3 cykle, n (%)	96 (94,1)	103 (100)
5-Fluorouracyl		
Całkowita otrzymana dawka, mediana (zakres) [mg]	2970 (825-3780)	3078 (2260-3600)
Epirubicyna		
Całkowita otrzymana dawka, mediana (zakres) [mg]	450 (120-567)	465 (340-540)
Cyklofosfamid		
Całkowita otrzymana dawka, mediana (zakres) [mg]	2975 (825-3780)	3078 (2260-3600)

* w fazie neoadjuwantowej;

† w wyniku pomyłki 1 pacjentka w grupie P+T+Dx otrzymała dodatkowy cykl trastuzumabu.

1.5.4. Skuteczność kliniczna

Punkty końcowe

Analiza skuteczności leczenia neoadjuwantowego w badaniu NeoSphere oparta była na ocenie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR), zdefiniowanej jako nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej (dopuszczalne zmiany *in situ*) – bpCR (ypT0/is). Analizę uzupełniono o wyniki oceny wg dwóch innych stosowanych definicji pCR, uwzględniających także stan węzłów chłonnych (tpCR, GBG tpCR). W trakcie oraz po neoadjuwantowej fazie

badania oceniono również odpowiedź kliniczną (odpowiedź guza), czas do odpowiedzi klinicznej, a także częstość zmiany wyjściowej decyzji o amputacji piersi na wykonanie zabiegu oszczędzającego.

W badaniu oceniono również istotne klinicznie wyniki długoterminowe – przeżycie bez progresji (PFS) i bez wznowy (DFS), ale ze względu na brak wystarczającej mocy statystycznej dla wykluczenia hipotezy zerowej (tj. hipotezy o braku różnic) wnioskowanie o wpływie analizowanego leczenia na wspomniane wyniki nie może się opierać wyłącznie o wynik testu istotności statystycznej. Wyniki testów statystycznych dla punktów końcowych innych niż pCR podano wyłącznie dla celów opisowych.

Definicje i sposoby oceny poszczególnych wyników w badaniu *NeoSphere* zestawiono w tabeli poniżej, z wyodrębnieniem punktów końcowych ocenianych bezpośrednio po leczeniu neoadjuwantowym oraz wyników oceny długofalowej, dokonywanej po ukończeniu leczenia neoadjuwantowego, operacyjnego, adjuwantowego i następczej fazy obserwacji bez leczenia.

Tabela 15. Definicje punktów końcowych w badaniu *NeoSphere*.

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny	Moment oceny	Populacja
Skuteczność leczenia neoadjuwantowego			
	<p>Odsetek pacjentek, u których uzyskano całkowitą odpowiedź (remisję) guza w ocenie patologicznej (w materiale operacyjnym), po otrzymaniu 4 cykli leczenia neoadjuwantowego lub po wycofaniu z badania (w zależności od tego, co nastąpiło jako pierwsze).</p> <p>Oceniono wg 3 definicji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź patologiczna (bpCR – <i>pathological complete response in breast</i>) – nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej, dopuszczalne zmiany <i>in situ</i> (ypT0/is)* • pełna całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR – <i>total pathological complete response</i>) – nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej, dopuszczalne zmiany <i>in situ</i> oraz nieobecność komórek raka w węzłach chłonnych (ypT0/is, ypN0) • pełna całkowita odpowiedź patologiczna wg definicji <i>German Breast Group</i> (GBG tpCR) – nieobecność raka inwazyjnego i nieinwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej (w tym nieobecność raka <i>in situ</i>) oraz nieobecność komórek raka w węzłach chłonnych (ypT0, ypN0) 	Po ukończeniu leczenia neoadjuwantowego i operacji (ocena w materiale operacyjnym)	Wszystkie pacjentki poddane randomizacji (ITT)
Całkowita odpowiedź kliniczna (CR – <i>complete response</i>)	<p>Odsetek pacjentek, u których uzyskano całkowitą odpowiedź (remisję) wg definicji zgodnej z kryteriami oceny odpowiedzi guza wg RECIST 1.0 (z modyfikacjami wynikającymi ze schematu badania).</p> <p>Wyniki przedstawiono odrębnie dla dwóch sposobów oceny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie fizykalne (<i>clinical breast examination</i>) – wykonywane w każdym cyklu leczenia neoadjuwantowego; w ocenie uwzględniono najlepszą odpowiedź guza; • badanie obrazowe – mammografia/RTG, zgodnie z protokołem wykonywane w 4. cyklu leczenia neoadjuwantowego; <p>oraz wg zakresu oceny (ocenianej okolicy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena guza pierwotnego (piers), 	W okresie leczenia neoadjuwantowego	Pacjentki, które zostały poddane ocenie daną metodą

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny	Moment oceny	Populacja
	<ul style="list-style-type: none"> ocena wszystkich zmian w piersi i węzłów chłonnych (suma wymiarów wszystkich ocenianych guzów w piersi i węzłów chłonnych). 		
Odpowiedź kliniczna ogółem (ORR - <i>objective response rate</i>)	Odsetek pacjentek, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź kliniczna wg kryteriów RECIST 1.0 (sposoby oceny odpowiedzi klinicznej opisano w wierszu powyżej).	W okresie leczenia neoadjuwantowego	Pacjentki, które zostały poddane ocenie daną metodą
Czas do odpowiedzi klinicznej	Czas od dnia otrzymania przez pacjentkę pierwszej dawki leczenia neoadjuwantowego do pierwszego dnia, w którym stwierdzono wystąpienie odpowiedzi klinicznej, całkowitej lub częściowej (pierwsza odpowiedź w badaniu fizykalnym).	W okresie leczenia neoadjuwantowego	Pacjentki, które zostały poddane ocenie daną metodą
Zabieg oszczędzający (BCS – <i>breast conserving surgery</i>)	Wykonanie zabiegu oszczędzającego pierś u pacjentki, u której zabiegiem wyjściowo planowanym była amputacja (zmiana decyzji terapeutycznej na BCS). Do analizy nie włączano pacjentek, u których zmiana decyzji terapeutycznej nie była dozwolona, tj. amputacja piersi była obligatoryjna bez względu na odpowiedź guza na leczenie neoadjuwantowe (np. rak zapalny).	Po leczeniu neoadjuwantowym i chirurgicznym	Pacjentki z guzem T2-3, u których wyjściowo planowano amputację
Skuteczność całej terapii (neoadjuwant + operacja + adjuwant)			
Przeżycie bez progresji (PFS – <i>progression-free survival</i>)	Czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu (zgon z dowolnej przyczyny). Obserwacje pacjentek, u których nie dokonano oceny odpowiedzi poza oceną wyjściową, ale które żyły, były ucinane (<i>censored</i>) w momencie randomizacji.	5 lat [†]	Wszystkie pacjentki poddane randomizacji (ITT)
Przeżycie bez wznowy (DFS – <i>disease-free survival</i>)	Czas od pierwszego dnia bez choroby (tj. dnia leczenia chirurgicznego) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu. Obecność ognisk raka <i>in-situ</i> w drugiej piersi nie uznawano za progresję choroby.	5 lat [†]	Pacjentki, które zostały poddane leczeniu chirurgicznemu

* pierwszorzędowy punkt końcowy;

† analizę PFS i DFS przeprowadzono w okresie 5 lat od randomizacji; w abstrakcie konferencyjnym *Gianni 2015* dodatkowo podano wartości estymatora Kaplana-Meiera przeżyć 3-letnich.

Wyniki oceny odpowiedzi patologicznej (bpCR i tpCR) oraz oceny odpowiedzi klinicznej ogółem w badaniu fizykalnym pochodzą z publikacji *Gianni 2012*. Wyniki oceny pCR wg definicji *German Breast Group* (GBG), odpowiedzi klinicznej ogółem w badaniu obrazowym, liczby i odsetki pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź kliniczną, czas do wystąpienia odpowiedzi klinicznej oraz częstość wykonywania zabiegu oszczędzającego zostały uzupełnione na podstawie sprawozdania EPAR (*EPAR Perjeta*). Wg informacji zawartych w EPAR wyniki oceny odpowiedzi w badaniu fizykalnym uznawano za bardziej miarodajne (czułe) od wyników oceny odpowiedzi w badaniu radiologicznym ze względu na różnice w częstotliwości ocen wymienionymi metodami, ponieważ wg protokołu ocena fizykalna wymagana była w każdym cyklu leczenia neoadjuwantowego natomiast badanie obrazowe – tylko w ostatnim cyklu.

Wyniki oceny przeżycia bez progresji i bez wznowy w obserwacji 5-letniej zostały opublikowane w pracy *Gianni 2016*. Ocenę tych punktów końcowych uzupełniono wartościami estymatorów Kaplana-Meiera z obserwacji 3-letniej, podanych w pracy konferencyjnej *Gianni 2015*.

Okres obserwacji

Bezpośrednia ocena skuteczności leczenia neoadjuwantowego (pCR, ORR, CR, BCS) dokonywana była w okresie odpowiadającym trwaniu leczenia neoadjuwantowego (4 cykle = 12 tygodni), wydłużonym w przypadku pCR o czas oczekiwania na leczenie chirurgiczne (3-4 tygodnie).

W momencie odcięcia danych do analizy (*final clinical cutoff*: 20 października 2014 r.) mediana czasu obserwacji w badaniu, z uwzględnieniem okresu *follow-up* po ukończeniu leczenia, wynosiła ok. 5 lat – 61,2 (IQR: 59-63) miesiąca oraz 60,5 (IQR 53-62) miesiąca, odpowiednio w grupie P+T+Dx i T+Dx. Większość pacjentek włączonych do badania *NeoSphere* pozostawała w obserwacji przez co najmniej 48 miesięcy – 88 (82%) pacjentek w grupie P+T+Dx oraz 84 (79%) pacjentek w grupie T+Dx.

1.5.4.1. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny całkowitej odpowiedzi patologicznej w badaniu *NeoSphere* na zastosowane leczenie neoadjuwantowe, wyrażone w postaci liczb i odsetków chorych, u których w materiale operacyjnym nie stwierdzono obecności inwazyjnego nowotworu w piersi (bpCR), w piersi i węzłach chłonnych (tpCR) lub nie stwierdzono także ognisk raka *in situ* (GBG tpCR).

Tabela 16. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) po leczeniu neoadjuwantowym; badanie *NeoSphere*.

Definicja pCR	P+T+Dx		T+Dx		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
bpCR (ypT0/is)^	107	49 (45,8)	107	31 (29,0)	1,58 (1,10; 2,27) p = 0,0130†	0,17 (0,04; 0,30) p = 0,0098; NNT = 6 (4; 25)
tpCR (ypT0/is ypN0)	107	42 (39,3)	107	23 (21,5)	1,83 (1,19; 2,81) p = 0,0063	0,18 (0,06; 0,30) p = 0,0040; NNT = 6 (4; 18)
GBG tpCR (ypT0 ypN0)	107	35 (32,7)	107	13 (12,1)	2,69 (1,51; 4,80) p = 0,0008	0,21 (0,10; 0,31) p = 0,0002; NNT = 5 (4; 11)

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ pierwszorzędowy punkt końcowy badania *NeoSphere*;

† istotność różnicy podana w publikacji: p = 0,0141.

Zgodnie z wynikami oceny pierwszorzędowego punktu końcowego badania *NeoSphere* zastosowanie 4 cykli pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym związane było z istotnie wyższą częstością uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej w piersi (bpCR), niż zastosowanie wyłącznie chemioterapii i trastuzumabu (45,8% vs 29,0%; p = 0,0141). Opiswane wyniki wskazują na ponad 1,5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania bpCR w przypadku zastosowania pertuzumabu [RB = 1,58 (95% CI: 1,10; 2,27)] i wysoką istotność kliniczną uzyskanego efektu terapeutycznego [NNT = 6 (95% CI: 4; 14)].

Wyniki oceny uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej wg bardziej restrykcyjnych definicji pCR są spójne z wynikami oceny głównej. Odsetki pacjentek, u których całkowitą odpowiedź patologiczną uzyskano w piersi i węzłach chłonnych były wyższe w grupie leczonej pertuzumabem względem samej chemioterapii z trastuzumabem, zarówno dla definicji ypT0/is ypN0 (tpCR; 39,3% vs 21,5%) jak i dla najbardziej restrykcyjnej definicji ypT0/is ypN0 (GBG tpCR; 32,7% vs 12,1%). W wyniku zastosowania pertuzumabu prawdopodobieństwo uzyskania tpCR wzrosło blisko dwukrotnie [RB = 1,83 (95% CI: 1,19; 2,81)], a GBG tpCR – ponad dwukrotnie [RB = 2,69 (95% CI: 1,51; 4,80)]. Wszystkie opisane wyniki były statystycznie istotne, a niska wartość NNT wskazuje również na wysoką istotność kliniczną opisywanych efektów [tpCR: 6 (95% CI: 4; 18); GBG tpCR: 5 (95% CI: 4; 11)].

1.5.4.2. Całkowita odpowiedź kliniczna (CR)

Poniżej przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe w badaniu *NeoSphere*, w postaci liczb i odsetków pacjentek, u których stwierdzono całkowitą remisję guza wg kryteriów RECIST 1.0 w dowolnym cyklu (badanie fizykalne, najlepsza odpowiedź) lub w czwartym cyklu (badanie obrazowe) leczenia neoadjuwantowego. Ocena odpowiedzi była dokonywana z uwzględnieniem wyłącznie guza pierwotnego (piers) bądź wszystkich zmian stwierdzanych u pacjentki (piers i węzły chłonne). Oceny dokonywano w populacji chorych poddanych ocenie daną metodą, z tego względu liczebności próby w tabeli poniżej są mniejsze od grup w populacji ITT.

Tabela 17. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź kliniczną (CR) na leczenie neoadjuwantowe; badanie *NeoSphere*.

Metoda oceny odpowiedzi	P+T+Dx		T+Dx		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Ocena fizykalna, odpowiedź w piersi	101	31 (30,7)	99	23 (23,2)	1,32 (0,83; 2,10) p = 0,2381	0,07 (-0,05; 0,20) p = 0,2327
Ocena fizykalna, odpowiedź w piersi i węzłach chłonnych	100	25 (25,0)	97	21 (21,6)	1,15 (0,69; 1,92) p = 0,5791	0,03 (-0,08; 0,15) p = 0,5778
Badanie obrazowe, odpowiedź w piersi	58	11 (19,0)	71	13 (18,3)	1,04 (0,50; 2,14) p = 0,9241	0,01 (-0,13; 0,14) p = 0,9243
Badanie obrazowe, odpowiedź w piersi i węzłach chłonnych	53	10 (18,9)	71	13 (18,3)	1,03 (0,49; 2,17) p = 0,9369	0,01 (-0,13; 0,14) p = 0,9371

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetki pacjentek, u których obserwowano całkowitą odpowiedź kliniczną na leczenie neoadjuwantowe w badaniu *NeoSphere* były wyższe w grupie chorych leczonych pertuzumabem niż w grupie kontrolnej, zarówno w ocenie fizykalnej odpowiedzi guza pierwotnego (30,7% vs 23,2%) i wszystkich zmian (25,0% vs 21,6%), jak i w ocenie uzyskanej w wyniku badań obrazowych (piers: 19,0% vs 18,3%; piers i węzły chłonne: 18,9% vs 18,3%). Oszacowane w analizie własnej współczynniki RB i RD wskazują na brak istotności statystycznej tych wyników. Z uwagi na zmniejszoną liczebność prób, zwłaszcza

w przypadku oceny radiologicznej (populacja *Per Protocol*), badanie prawdopodobnie nie miało wystarczającej mocy statystycznej do statystycznej weryfikacji analizowanych różnic.

1.5.4.3. Odpowiedź kliniczna ogółem (ORR)

Poniżej przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe w badaniu *NeoSphere*, w postaci liczb i odsetków pacjentek, u których stwierdzono odpowiedź kliniczną ogółem (ORR – *objective response rate*), tj. całkowitą lub częściową remisję wg kryteriów RECIST 1.0 w dowolnym cyklu (badanie fizykalne, najlepsza odpowiedź) lub w czwartym cyklu (badanie obrazowe) leczenia neoadjuwantowego. Ocena odpowiedzi była dokonywana z uwzględnieniem wyłącznie guza pierwotnego (pierś) bądź wszystkich zmian stwierdzanych u pacjentki (pierś i węzły chłonne). Oceny dokonywano w populacji chorych poddanych ocenie daną metodą, z tego względu liczebności próby w tabeli poniżej są mniejsze od grup w populacji ITT.

Tabela 18. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź kliniczną ogółem (ORR) na leczenie neoadjuwantowe; badanie *NeoSphere*.

Metoda oceny odpowiedzi	P+T+Dx		T+Dx		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Ocena fizykalna, odpowiedź w piersi	101	89 (88,1)	99	79 (79,8)	1,10 (0,98; 1,25) p = 0,1119	0,08 (-0,02; 0,18) p = 0,1070
Ocena fizykalna, odpowiedź w piersi i węzłach chłonnych	100	88 (88,0)	97	79 (81,4)	1,08 (0,96; 1,22) p = 0,2038	0,07 (-0,03; 0,17) p = 0,1997
Badanie obrazowe, odpowiedź w piersi	58	38 (65,5)	71	48 (67,6)	0,97 (0,76; 1,24) p = 0,8030	-0,02 (-0,18; 0,14) p = 0,8026
Badanie obrazowe, odpowiedź w piersi i węzłach chłonnych	53	36 (67,9)	71	48 (67,6)	1,00 (0,79; 1,28) p = 0,9700	0,00 (-0,16; 0,17) p = 0,9700

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetki pacjentek, u których obserwowano co najmniej częściową odpowiedź kliniczną na leczenie neoadjuwantowe w ocenie fizykalnej były wyższe w grupie chorych leczonych pertuzumabem niż w grupie kontrolnej – zarówno w ocenie odpowiedzi guza pierwotnego (88,1% vs 79,8%), jak i wszystkich zmian nowotworowych (88,0% vs 81,4%). W przypadku oceny radiologicznej wyłącznie guza pierwotnego (pierś) obserwowano wyższy odsetek odpowiedzi w grupie kontrolnej (65,5% vs 67,6%), a odpowiedź w piersi i węzłach chłonnych stwierdzano z częstością porównywalną w obu grupach (67,9% vs 67,6%). Oszacowane w analizie własnej współczynniki RB i RD wskazują na brak istotności statystycznej opisanych wyników. Z uwagi na zmniejszoną liczebność prób, zwłaszcza w przypadku oceny radiologicznej (populacja *Per Protocol*), badanie prawdopodobnie nie miało wystarczającej mocy statystycznej do statystycznej weryfikacji analizowanych różnic.

1.5.4.4. Czas do odpowiedzi klinicznej

W badaniu *NeoSphere* dokonano oceny czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie ogółem (całkowita lub częściowa odpowiedź guza pierwotnego wg wyników badania fizykalnego). Mediany czasu do wystąpienia odpowiedzi w analizowanych grupach pacjentek przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena czasu do odpowiedzi klinicznej; badanie *NeoSphere*.

N	P+T+Dx		N	T+Dx		HR (95% CI)
	n (%) zdarzeń	Mediana (80% CI), zakres [tygodnie]		n (%) zdarzeń	Mediana (80% CI), zakres [tygodnie]	
101	89 (88,1)	6,3 (4; 7); 3-13	99	79 (79,8)	6,3 (6; 7); 3-13	bd.

W obu porównywanych grupach badania *NeoSphere* odpowiedź kliniczna ogółem (całkowita lub częściowa) była uzyskiwana po przeciętnie (mediana) 6,3 tygodniach, tj. po 2 cyklach leczenia neoadjuwantowego.

1.5.4.5. Przeżycie bez progresji (PFS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny przeżycia bez progresji (PFS) w badaniu *NeoSphere*, z uwzględnieniem szacowanego przeżycia bez progresji w okresie 3 i 5 lat od randomizacji oraz współczynnika hazardu względnego uzyskanego w analizie przeżycia 5-letniego.

Tabela 20. Ocena przeżycia bez progresji (PFS); badanie *NeoSphere*.

Okres obserwacji	P+T+Dx			T+Dx			HR (95% CI)
	N	n (%) zdarzeń	K-M [%] (95% CI)	N	n (%) zdarzeń	K-M [%] (95% CI)	
3 lat	107	bd.	90 (bd.)	107	bd.	86 (bd.)	bd. [^]
5 lat	107	17 (16)	86 (77; 91)	107	19 (18)	81 (71; 87)	0,69 (0,34; 1,40)

[^] zarówno w publikacji *Gianni 2016*, jak i w abstrakcie *Gianni 2015* podano wyniki analizy przeżycia wykonanej po 5 latach od randomizacji; **K-M** – estymator Kaplana-Meiera.

W analizowanych okresach czasu odsetek chorych, u których wystąpiła progresja lub zgon był niższy w grupie leczonej pertuzumabem, w porównaniu do grupy leczonej wyłącznie chemioterapią i trastuzumabem (16% vs 18%). Estymowane 3-letnie PFS wyniosło 90% vs 86%, a 5-letnie PFS – 86% vs 81% odpowiednio w grupach P+T+Dx vs T+Dx. Trend widoczny w analizie przeżycia wskazuje zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 31% w związku z zastosowaniem pertuzumabu w porównaniu z interwencją kontrolną, ale wynik nie jest statystycznie istotny; HR = 0,69 (95% CI: 0,34; 1,40).

Należy mieć na uwadze, że w analizowanym okresie obserwacji liczba zdarzeń była zbyt niska dla dokonania ostatecznej analizy statystycznej tego punktu końcowego w dostępnym okresie obserwacji (moc niewystarczająca do wykrycia różnic w PFS). W 5-letniej obserwacji przeżycie bez progresji przekraczało 50% w obu grupach, zatem w żadnej z grup mediany PFS nie zostały osiągnięte. Trend liczbowy wskazuje na prawdopodobną korzyść z zastosowania pertuzumabu.

1.5.4.6. Przeżycie bez wznowy (DFS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny przeżycia bez wznowy choroby (DFS) w badaniu *NeoSphere*, z uwzględnieniem szacowanego przeżycia bez wznowy w okresie 3 i 5 lat od randomizacji oraz współczynnika hazardu względnego uzyskanego w analizie przeżycia 5-letniego. Ten punkt końcowy mierzy czas przeżycia bez zdarzeń chorobowych od pierwszego dnia wolnego dnia choroby, tj. dnia leczenia chirurgicznego, w związku z czym uwzględnia wyłącznie wyniki pacjentek poddanych leczeniu chirurgicznemu (stąd liczebność próby jest niższa niż w analizie PFS).

Tabela 21. Ocena przeżycia bez wznowy (DFS); badanie *NeoSphere*.

Okres obserwacji	P+T+Dx			T+Dx			HR (95% CI)
	N	n (%) zdarzeń	K-M [%] (95% CI)	N	n (%) zdarzeń	K-M [%] (95% CI)	
3 lata	bd.	bd.	92 (bd.)	bd.	bd.	85 (bd.)	bd.
5 lat	101	15 (15)	84 (72-91)	103	18 (18)	81 (72-88)	0,60 (0,28; 1,27)

[^] zarówno w publikacji *Gianni 2016*, jak i w abstrakcie *Gianni 2015* podano wyniki analizy przeżycia wykonanej po 5 latach od randomizacji K-M – estymator Kaplana-Meiera

W analizowanych okresach czasu odsetek chorych, u których wystąpiła wznowa choroby po leczeniu chirurgicznym był niższy w grupie leczonej pertuzumabem, w porównaniu do grupy leczonej wyłącznie chemioterapią i trastuzumabem (15% vs 18%). Estymowane 3-letnie DFS wyniosło 92% vs 85%, a 5-letnie DFS – 84% vs 81% odpowiednio w grupach P+T+Dx vs T+Dx. Trend widoczny w analizie przeżycia wskazuje zmniejszenie ryzyka wznowy o 40% w związku z zastosowaniem pertuzumabu w porównaniu z interwencją kontrolną, ale wynik nie jest statystycznie istotny; HR = 0,60 (95% CI: 0,28; 1,27).

Należy mieć na uwadze, że w analizowanym okresie obserwacji liczba zdarzeń była zbyt niska dla dokonania ostatecznej analizy statystycznej tego punktu końcowego w dostępnym okresie obserwacji (moc niewystarczająca do wykrycia różnic w DFS). W 5-letniej obserwacji przeżycie bez wznowy przekraczało 50% w obu grupach, zatem w żadnej z grup mediany DFS nie zostały osiągnięte. Trend liczbowy wskazuje na prawdopodobną korzyść z zastosowania pertuzumabu.

1.5.4.7. Zabieg oszczędzający

Wykonanie zabiegu oszczędzającego pierś (BCS – *breast conserving surgery*) stanowiło w badaniu *NeoSphere* korzystny punkt końcowy u pacjentek, u których wyjściowo planowano całkowitą amputację piersi, a zmiana decyzji terapeutycznej, dzięki zmniejszeniu guza po leczeniu neoadjuwantowym, była możliwa – tj. u chorych z guzem T2 lub T3. W ocenie tego punktu końcowego nie uwzględniano zatem chorych na raka zapalnego (T4d) ani innych pacjentek, u których wykonanie amputacji było obligatoryjne bez względu na odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe (stąd liczebność próby niższa niż w populacji ITT). Wyniki oceny tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Liczba i odsetek chorych, u których wykonano zabieg oszczędzający zamiast wyjściowo planowanej amputacji; badanie *NeoSphere*.

N	P+T+Dx	N	T+Dx	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%)		n (%)		
56	13 (23,2)	62	14 (22,6)	1,03 (0,53; 1,99) p = 0,9348	0,01 (-0,15; 0,16) p = 0,9348

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki badania *NeoSphere* nie wskazują na znaczący wpływ stosowania pertuzumabu na częstość podejmowania decyzji o przeprowadzeniu zabiegu oszczędzającego pierś zamiast wyjściowo planowanej amputacji u pacjentek z guzem T2 lub T3. Odsetek chorych, u których wykonano BCS był wyższy w grupie P+T+Dx niż w grupie T+Dx ale różnica ta była niewielka (23,2% vs 22,6%) i nieistotna statystycznie. Ze względu na fakt, że wyjściowo amputację z możliwością zmiany decyzji w badaniu *NeoSphere* zaplanowano tylko u ok. połowy randomizowanych pacjentek, miarodajna ocena tego punktu końcowego była utrudniona.

1.5.5. Bezpieczeństwo

Występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs - *adverse events*) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs – *serious adverse events*) w badaniu *NeoSphere* było monitorowane w trybie ciągłym do 28 dni po ukończeniu ostatniej terapii w badaniu. Po upływie tego okresu nadal zgłaszaniu podlegały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz nie związane z leczeniem – poważne (*severe*) lub zagrażające życiu. Objawowe upośledzenie skurczowej czynności lewej komory serca w 3. lub wyższym stopniu nasilenia (zgłaszane jako zastoinowa niewydolność serca) podlegało raportowaniu do 2 lat po ukończeniu leczenia. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano wg stopnia nasilenia w oparciu o standardowe kryteria (CTCAE v.3.0 i NYHA – edycja 9.).

Wyniki oceny bezpieczeństwa publikowano dwukrotnie: wyniki oceny krótkoterminowej (toksyczność w okresie leczenia neoadjuwantowego) w publikacji *Gianni 2012* oraz wyniki pełnej, długoterminowej

oceny – z uwzględnieniem fazy neoadjuwantowej, adjuwantowej i obserwacji po ukończeniu leczenia – w publikacji *Gianni 2016*. W przypadku stwierdzenia niezgodności pomiędzy danymi w publikacjach *Gianni 2012* i *Gianni 2016* do analizy własnej ekstrahowano wyniki z publikacji *Gianni 2016*.

W analizie klinicznej opisano wszystkie opublikowane dane dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących najczęściej (10 najczęściej obserwowanych AEs - zgodnie ze sposobem prezentacji przyjętym przez autorów publikacji); poważnych (w 3. lub wyższym stopniu nasilenia); ciężkich; o szczególnym znaczeniu dla rozpatrywanej klasy leków (tu: kardi toksyczność), powodujących wycofanie leczenia oraz zgonów.

1.5.5.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacjach, większość zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu *NeoSphere* wystąpiła w 1 lub 2 stopniu nasilenia (zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu). W odniesieniu do zdarzeń najczęściej występujących zwykle stwierdzano możliwy związek ze stosowanym leczeniem.

W tabeli poniżej zestawiono częstości zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu *NeoSphere*. Podano liczby i odsetki pacjentek, u których wystąpiło co najmniej jedno, dowolne zdarzenie niepożądane oraz po dziesięć zdarzeń, które występowały najczęściej w danej fazie leczenia.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane ogółem; badanie *NeoSphere*.

Punkt końcowy	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres leczenia neoadjuwantowego						
Zdarzenie niepożądane (liczba zdarzeń)	107	803 [^]	107	806 [^]	nd.	nd.
Łysienie	107	68 (64)	107	70 (65)	0,97 (0,80; 1,19) p = 0,7752	-0,02 (-0,15; 0,11) p = 0,7751
Neutropenia	107	54 (50)	107	67 (63)	0,81 (0,64; 1,02) p = 0,0757	-0,12 (-0,25; 0,01) p = 0,0709
Biegunka	107	49 (46)	107	36 (34)	1,36 (0,97; 1,91) p = 0,0726	0,12 (-0,01; 0,25) p = 0,0672
Nudności	107	41 (38)	107	39 (36)	1,05 (0,74; 1,49) p = 0,7776	0,02 (-0,11; 0,15) p = 0,7775
Zmęczenie	107	28 (26)	107	29 (27)	0,97 (0,62; 1,51) p = 0,8771	-0,01 (-0,13; 0,11) p = 0,8771
Wysypka	107	28 (26)	107	23 (21)	1,22 (0,75; 1,97) p = 0,4239	0,05 (-0,07; 0,16) p = 0,4217
Zapalenie błon śluzowych	107	28 (26)	107	23 (21)	1,22 (0,75; 1,97) p = 0,4239	0,05 (-0,07; 0,16) p = 0,4217

Punkt końcowy	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Bóle mięśni	107	24 (22)	107	24 (22)	1,00 (0,61; 1,65) p = 1,0000	0,00 (-0,11; 0,11) p = 1,0000
Astenia	107	22 (21)	107	19 (18)	1,16 (0,67; 2,01) p = 0,6029	0,03 (-0,08; 0,13) p = 0,6021
Bóle głowy	107	12 (11)	107	12 (11)	1,00 (0,47; 2,13) p = 1,0000	0,00 (-0,08; 0,08) p = 1,0000
Okres leczenia adjuwantowego						
Zdarzenie niepożądane (≥1, dowolne)	102	95 (93,1)	103	96 (93,2)	1,00 (0,93; 1,08) p = 0,9849	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9849
Nudności	102	55 (53,9)	103	51 (49,5)	1,09 (0,84; 1,42) p = 0,5282	0,04 (-0,09; 0,18) p = 0,5274
Neutropenia	102	38 (37,3)	103	42 (40,8)	0,91 (0,65; 1,29) p = 0,6057	-0,04 (-0,17; 0,10) p = 0,6050
Wymioty	102	31 (30,4)	103	21 (20,4)	1,49 (0,92; 2,41) p = 0,1042	0,10 (-0,02; 0,22) p = 0,0978
Zmęczenie	102	16 (15,7)	103	21 (20,4)	0,77 (0,43; 1,39) p = 0,3838	-0,05 (-0,15; 0,06) p = 0,3803
Popromienne uszkodzenie skóry	102	19 (18,6)	103	21 (20,4)	0,91 (0,52; 1,59) p = 0,7506	-0,02 (-0,13; 0,09) p = 0,7503
Biegunka	102	16 (15,7)	103	17 (16,5)	0,95 (0,51; 1,78) p = 0,8733	-0,01 (-0,11; 0,09) p = 0,8733
Łysienie	102	8 (7,8)	103	7 (6,8)	1,15 (0,43; 3,06) p = 0,7737	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7735
Astenia	102	17 (16,7)	103	15 (14,6)	1,14 (0,60; 2,17) p = 0,6785	0,02 (-0,08; 0,12) p = 0,6782
Zapalenie błon śluzowych	102	16 (15,7)	103	10 (9,7)	1,62 (0,77; 3,39) p = 0,2045	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1971
Zmniejszenie łaknienia	102	7 (6,9)	103	16 (15,5)	0,44 (0,19; 1,03) p = 0,0581	-0,09 (-0,172; -0,001) p = 0,0467
Cały okres leczenia (neoadjuwant + adjuwant)						
Zdarzenie niepożądane (≥1, dowolne)	107	105 (98)	107	107 (100)	0,98 (0,95; 1,01) p = 0,2464	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2391
Łysienie	107	73 (68)	107	75 (70)	0,97 (0,81; 1,16) p = 0,7673	-0,02 (-0,14; 0,11) p = 0,7672
Neutropenia	107	68 (64)	107	80 (75)	0,85 (0,71; 1,02) p = 0,0782	-0,11 (-0,23; 0,01) p = 0,0735
Nudności	107	71 (66)	107	70 (65)	1,01 (0,84; 1,23) p = 0,8854	0,01 (-0,12; 0,14) p = 0,8853
Biegunka	107	55 (51)	107	41 (38)	1,34 (0,99; 1,82) p = 0,0573	0,13 (0,00; 0,26) p = 0,0522
Zmęczenie	107	35 (33)	107	35 (33)	1,00 (0,68; 1,47) p = 1,0000	0,00 (-0,13; 0,13) p = 1,0000
Wymioty	107	39 (36)	107	31 (29)	1,26 (0,85; 1,85) p = 0,2463	0,07 (-0,05; 0,20) p = 0,2423
Zapalenie błon śluzowych	107	33 (31)	107	28 (26)	1,18 (0,77; 1,81) p = 0,4501	0,05 (-0,07; 0,17) p = 0,4484

Punkt końcowy	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Wysypka	107	30 (28)	107	26 (24)	1,15 (0,73; 1,81) p = 0,5346	0,04 (-0,08; 0,16) p = 0,5335
Bóle mięśni	107	25 (23)	107	24 (22)	1,04 (0,64; 1,70) p = 0,8708	0,01 (-0,10; 0,12) p = 0,8708
Astenia	107	29 (27)	107	22 (21)	1,32 (0,81; 2,14) p = 0,2643	0,07 (-0,05; 0,18) p = 0,2600
Okres obserwacji po ukończeniu leczenia						
Zdarzenie niepożądane (≥1, dowolne)	107	11 (10)	107	7 (7)	1,57 (0,63; 3,90) p = 0,3298	0,04 (-0,04; 0,11) p = 0,3235

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ liczba zdarzeń.

W fazie leczenia neoadjuwantowego najczęściej (u >30% pacjentek w co najmniej jednej z analizowanych grup) obserwowano łysienie, neutropenię, biegunkę i nudności. Pacjentki leczone pertuzumabem częściej niż chore w grupie kontrolnej doświadczały biegunki (46% vs 34%), nudności (38% vs 36%), wysypki (26% vs 21%), zapalenia błon śluzowych (26% vs 21%) i astenii (20,6% vs 17,8%), a rzadziej – łysienia (64% vs 65%), neutropenii (50% vs 63%) i zmęczenia (26% vs 27%). Liczbowe różnice pomiędzy grupami były jednak, z wyjątkiem biegunki (bezwzględne zwiększenie ryzyka o 12 p.p.), niewielkie i żadna z różnic nie osiągnęła istotności statystycznej.

W fazie leczenia adjuwantowego najczęściej (u >30% pacjentek w co najmniej jednej z analizowanych grup) obserwowano nudności, neutropenię i wymioty. U pacjentek w grupie P+T+Dx częściej niż w grupie T+Dx zgłaszano nudności (53,9% vs 49,5%), wymioty (30,4% vs 20,4%), łysienie (7,8% vs 6,8%), astenię (16,7% vs 14,6%) i zapalenie błon śluzowych (15,7% vs 9,7%). W grupie pertuzumabu rzadziej natomiast raportowano zmniejszenie łaknienia (6,9% vs 15,5%), neutropenię (37,3% vs 40,8%), zmęczenie (15,7% vs 20,4%), biegunkę (15,7% vs 16,5%) i popromienne uszkodzenie skóry (18,6% vs 20,4%). Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W całym okresie leczenia (neoadjuwant + adjuwant) w badaniu *NeoSphere* u większości pacjentek wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane – u 98% chorych w grupie P+T+Dx i wszystkich chorych w grupie T+Dx. Biorąc pod uwagę łącznie cały okres leczenia, u >30% chorych w co najmniej jednej z grup wystąpiły: łysienie, neutropenia, nudności, biegunka, zmęczenie, wymioty i zapalenie błon śluzowych. W grupie P+T+Dx z wyższą częstością niż w grupie T+Dx obserwowano nudności (66% vs 65%), biegunkę (51% vs 38%), wymioty (36% vs 29%), zapalenie błon śluzowych (31% vs 26%), wysypkę (28% vs 24%), bóle mięśni (23% vs 22%) i astenię (27% vs 21%), a rzadziej – łysienie (68% vs 70%) i neutropenię (64% vs 75%). Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

W okresie obserwacji po ukończeniu leczenia zdarzenia niepożądane zarejestrowano w przypadku 10% pacjentek w grupie P+T+Dx i 7% chorych w grupie T+Dx. Różnica nie była istotna statystycznie.

1.5.5.2. Poważne zdarzenia niepożądane (w 3. lub wyższym stopniu nasilenia)

W publikacjach z badania *NeoSphere* opisano częstość poważnych zdarzeń niepożądanych (*severe adverse events*), tj. zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w 3 lub wyższym stopniu nasilenia (*grade 3-5*). W tabeli przedstawiono częstość poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (o ile taka informacja była dostępna dla danego etapu leczenia) oraz – zgodnie z konwencją raportowania przyjętą w publikacjach źródłowych - po dziesięć zdarzeń, które występowały najczęściej w okresie leczenia neoadjuwantowego, adjuwantowego oraz w pełnym okresie leczenia (neoadjuwant + adjuwant). Dla pełnego okresu leczenia dostępne były również dane o częstości pozostałych poważnych zdarzeń niepożądanych (w 3., 4. i 5. stopniu nasilenia).

Tabela 24. Poważne zdarzenia niepożądane (≥ 3 stopień nasilenia); badanie *NeoSphere*.

Badanie	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres leczenia neoadjuwantowego						
Zdarzenie niepożądane w ≥ 3 st. nasilenia (liczba zdarzeń)	107	97 [^]	107	110 [^]	nd.	nd.
Neutropenia	107	48 (45)	107	61 (57)	0,79 (0,60; 1,03) p = 0,0783	-0,12 (-0,25; 0,01) p = 0,0733
Gorączka neutropeniczna	107	9 (8)	107	8 (7)	1,13 (0,45; 2,81) p = 0,8006	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,8004
Leukopenia	107	5 (5)	107	13 (12)	0,38 (0,14; 1,04) p = 0,0601	-0,07 (-0,148; -0,001) p = 0,0468
Biegunka	107	6 (6)	107	4 (4)	1,50 (0,44; 5,17) p = 0,5204	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5167
Astenia	107	2 (2)	107	0 (0)	5,00 (0,24; 102,93) p = 0,2970	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2391
Granulocytopenia	107	1 (1)	107	1 (1)	1,00 (0,06; 15,78) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Wysypka	107	2 (2)	107	2 (2)	1,00 (0,14; 6,97) p = 1,0000	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000
Nieregularne miesiączkowanie	107	1 (1)	107	1 (1)	1,00 (0,06; 15,78) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Nadwrażliwość na leki	107	1 (1)	107	0 (0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Zwiększona aktywność ALT	107	0 (0)	107	3 (3)	0,14 (0,01; 2,73) p = 0,1962	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1244

Badanie	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres leczenia adjuwantowego						
Dowolne (≥1) zdarzenie niepożądane w ≥3 st. nasilenia	102	36 (35,3)	103	27 (26,2) ^ε	1,35 (0,89; 2,04) p = 0,1623	0,09 (-0,03; 0,22) p = 0,1570
Neutropenia	102	25 (24,5)	103	23 (22,3) [§]	1,10 (0,67; 1,80) p = 0,7127	0,02 (-0,09; 0,14) p = 0,7125
Gorączka neutropeniczna	102	3 (2,9)	103	3 (2,9)	1,01 (0,21; 4,89) p = 0,9903	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9903
Leukopenia	102	2 (2,0)	103	1 (1,0)	2,02 (0,19; 21,93) p = 0,5635	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5554
Granulocytopenia	102	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,17) p = 0,5033	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4737
Wymioty	102	0 (0,0)	103	3 (2,9)	0,14 (0,01; 2,76) p = 0,1984	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1246
Popromienne uszkodzenie skóry	102	2 (2,0)	103	2 (1,9)	1,01 (0,15; 7,03) p = 0,9921	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9921
Astenia	102	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,17) p = 0,5033	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4737
Biegunka	102	1 (1,0)	103	0 (0,0)	3,03 (0,12; 73,50) p = 0,4958	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4714
Nudności	102	1 (1,0)	103	2 (1,9)	0,50 (0,05; 5,48) p = 0,5744	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5656
Nieregularne miesiączkowanie	102	0 (0,0) [†]	103	0 (0,0) [†]	NS	NS
Cały okres leczenia (neoadjuwant + adjuwant) – AEs w ≥3 st., które najczęściej występowały w badaniu[‡]						
Dowolne (≥1) zdarzenie niepożądane w ≥3 st. nasilenia	107	78 (73)	107	87 (81)	0,90 (0,77; 1,04) p = 0,1453	-0,08 (-0,20; 0,03) p = 0,1411
Neutropenia	107	59 (55)	107	71 (66)	0,83 (0,67; 1,03) p = 0,0956	-0,11 (-0,24; 0,02) p = 0,0908
Gorączka neutropeniczna	107	12 (11)	107	10 (9)	1,20 (0,54; 2,66) p = 0,6532	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,6524
Leukopenia	107	6 (6)	107	13 (12)	0,46 (0,18; 1,17) p = 0,1030	-0,07 (-0,14; 0,01) p = 0,0903
Nieregularne miesiączkowanie	107	4 (4)	107	6 (6)	0,67 (0,19; 2,30) p = 0,5204	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5167
Biegunka	107	7 (7)	107	4 (4)	1,75 (0,53; 5,80) p = 0,3603	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3521
Granulocytopenia	107	1 (1)	107	1 (1)	1,00 (0,06; 15,78) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Wymioty	107	0 (0)	107	3 (3)	0,14 (0,01; 2,73) p = 0,1962	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1244
Astenia	107	2 (2)	107	1 (1)	2,00 (0,18; 21,73) p = 0,5690	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5606
Zakażenie dróg moczowych	107	2 (2)	107	2 (2)	1,00 (0,14; 6,97) p = 1,0000	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000
Popromienne uszkodzenie skóry	107	2 (2)	107	2 (2)	1,00 (0,14; 6,97) p = 1,0000	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000

Badanie	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Cały okres leczenia (neoadjuwant + adjuwant) – pozostałe AEs w 3 st. nasilenia, które wystąpiły u ≥1 pacjentki†						
Brak miesiączki (<i>amenorrhoea</i>)	107	0 (0,0)	107	2 (1,9)	0,20 (0,01; 4,12) p = 0,2970	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2391
Plamienie (<i>metrorrhagia</i>)	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Ból piersi	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Nudności	107	1 (0,9)	107	2 (1,9)	0,50 (0,05; 5,43) p = 0,5690	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5606
Ból brzucha	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Zapalenie jamy ustnej (<i>stomatitis</i>)	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Zapalenie wyrostka robaczkowego	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	107	2 (1,9)	107	0 (0,0)	5,00 (0,24; 102,93) p = 0,2970	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2391
Zakażenie rany	107	0 (0,0)	107	2 (1,9)	0,20 (0,01; 4,12) p = 0,2970	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2391
Ropień piersi	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Zakażenie zw. z zastosowanym urządzeniem medycznym	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Półpasiec	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Zakażenie miejscowe	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Zapalenie sutka	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Zakażenie z neutropenią	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Zmęczenie	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Zakażenie błon śluzowych	107	2 (1,9)	107	0 (0,0)	5,00 (0,24; 102,93) p = 0,2970	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2391
Wysypka	107	1 (0,9)	107	2 (1,9)	0,50 (0,05; 5,43) p = 0,5690	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5606
Pęcherzyki na skórze	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Zapalenie skóry	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Egzema	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Toksyczność skórna	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83)	0,01 (-0,02; 0,03)

Badanie	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
					p = 0,4996	p = 0,4728
Wysięk osocza	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Złamanie w obrębie kończyny górnej	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Bóle głowy	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Czuciowa neuropatia nerwów obwodowych	107	1 (0,9)	107	1 (0,9)	1,00 (0,06; 15,78) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Omdlenie	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Uderzenia gorąca	107	2 (1,9)	107	0 (0,0)	5,00 (0,24; 102,93) p = 0,2970	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2391
Przekrwienie	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Nadciśnienie tętnicze	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Bóle kostne	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Bóle kręgosłupa	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Zwiększenie aktywności ALT	107	0 (0,0)	107	2 (1,9)	0,20 (0,01; 4,12) p = 0,2970	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2391
Zwiększenie aktywności transaminaz	107	2 (1,9)	107	0 (0,0)	5,00 (0,24; 102,93) p = 0,2970	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2391
Zwiększenie aktywności AST	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Obniżone stężenie hemoglobiny	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Nadwrażliwość na leki	107	2 (1,9)	107	0 (0,0)	5,00 (0,24; 102,93) p = 0,2970	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2391
Hiperglikemia	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Cukrzyca	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Hipokaliemia	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Dławica piersiowa	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Upośledzenie czynności lewej komory serca	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Krwotok związany z guzem	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Ból przy oddychaniu	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83)	0,01 (-0,02; 0,03)

Badanie	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
					p = 0,4996	p = 0,4728
Cały okres leczenia (neoadjuwant + adjuwant) – pozostałe AEs w 4 st. nasilenia, które wystąpiły u ≥1 pacjentki†						
Zakażenie u pacjentki z neutropenią	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Zwiększenie aktywności ALT	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Zwiększenie aktywności AST	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Posocznica neutropeniczna	107	0 (0,0)	107	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Nadostre zapalenie wątroby	107	1 (0,9)	107	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ liczba zdarzeń;

† tabela może również obejmować zdarzenia niepożądane, które nie wystąpiły u żadnej pacjentki w grupie P+T+Dx ani T+Dx, ponieważ definicja zdarzeń raportowanych przez autorów badania (10 zdarzeń najczęściej występujących) odnosiła się do wszystkich 4 ramion badania *NeoSphere*;

‡ zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej jednej pacjentki w grupie P+T+Dx lub T+Dx, z wyłączeniem zdarzeń uwzględnionych wśród „10 najczęściej występujących”;

£ w tabeli podano odsetek obliczony na podstawie liczb pacjentek podanych w publikacji (27/103=26,2%), niemniej odsetek podany w publikacji był wyższy i wyniósł 35,9%; w związku z brakiem możliwości stwierdzenia, czy błąd w publikacji dotyczył podanej liczby pacjentek, czy odsetka, w analizie własnej przyjęto rozwiązanie konserwatywne (na niekorzyść ocenianej interwencji);

§ w tabeli podano odsetek obliczony na podstawie liczb pacjentek podanych w publikacji (23/107=22,3%), niemniej odsetek podany w publikacji był wyższy i wyniósł 26,2%; w związku z brakiem możliwości stwierdzenia, czy błąd w publikacji dotyczył podanej liczby pacjentek, czy odsetka, w analizie własnej przyjęto rozwiązanie konserwatywne (na niekorzyść ocenianej interwencji).

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacjach, profil zdarzeń niepożądanych obserwowany w badaniu *NeoSphere* był spójny ze znanym profilem toksyczności zastosowanej chemioterapii. Częste występowanie poważnych zdarzeń hematologicznych (neutropenii, gorączki neutropenicznej i leukopenii) w okresie leczenia neoadjuwantowego było oczekiwane ze względu na znaną toksyczność stosowanego w tej fazie docetakselu.

W fazie leczenia neoadjuwantowego najczęściej (u >5% pacjentek w co najmniej jednej z analizowanych grup) w 3. lub wyższym stopniu nasilenia odnotowywano neutropenię, gorączkę neutropeniczną, leukopenię i biegunkę. Pacjentki leczone pertuzumabem częściej niż chore w grupie kontrolnej doświadczały poważnej gorączki neutropenicznej (8% vs 7%), biegunki (6% vs 4%), astenii (2% vs 0%) i nadwrażliwości na leki (1% vs 0%), a rzadziej - poważną leukopenię (4,7% vs 12,1%), neutropenię (45% vs 57%) i zwiększenie aktywności ALT (0% vs 3%). Różnice nie były istotne statystycznie.

W okresie leczenia adjuwantowego częstość poważnych zdarzeń niepożądanych wynosiła 35% i 26%, odpowiednio w grupie P+T+Dx i T+Dx. Różnice nie były statystycznie istotne. Najczęściej (u > 5% pacjentek w co najmniej jednej z analizowanych grup) w 3. lub wyższym stopniu nasilenia odnotowywano neutropenię. W tej fazie terapii u pacjentek w grupie P+T+Dx nieznacznie częściej niż w grupie T+Dx zgłaszano, w co najmniej 3. stopniu nasilenia: neutropenię (24,5% vs 22,3%), leukope-

nię (2,0% vs 1,0%), popromienne uszkodzenie skóry (2,0% vs 1,9%) i biegunkę (1,0% vs 0,0%), a rzadziej – poważną granulocytopenię (0,0% vs 1,0%), wymioty (0,0% vs 2,9%), astenię (0% vs 1%) i nudności (1,0% vs 1,9%). Różnice nie były istotne statystycznie.

W całym okresie leczenia (neoadjuwant + adjuwant) u większości pacjentek w badaniu *NeoSphere* wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w 3. stopniu nasilenia lub wyższym – u 73% i 81% chorych, odpowiednio w grupie P+T+Dx i T+Dx. U >5% chorych w co najmniej jednej z grup w 3. lub wyższym stopniu nasilenia wystąpiły: neutropenia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, nieregularne miesiączkowanie i biegunka. W grupie P+T+Dx z wyższą częstością niż w grupie T+Dx odnotowywano poważne: gorączkę neutropeniczną (11% vs 9%), biegunkę (7% vs 4%) i astenię (2% vs 1%), a rzadziej – neutropenię (55% vs 66%), leukopenię (6% vs 12%), nieregularne miesiączkowanie (4% vs 6%) i wymioty (0% vs 3%). Różnice nie były istotne statystycznie. Poza omówionymi, najczęściej obserwowanymi poważnymi AEs, pozostałe zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia występowały w okresie leczenia nie częściej niż u 1 lub 2 pacjentek w grupie P+T+Dx lub T+Dx, a różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie. Nie odnotowano żadnego zdarzenia niepożądanego w 5. stopniu nasilenia. Po ukończeniu uzupełniającej chemioterapii, w trakcie stosowania trastuzumabu w monoterapii, częstość poważnych zdarzeń niepożądanych spadła do poziomu 7,8-10,6% w poszczególnych grupach (informacja podana dla wszystkich 4 ramion badania łącznie), przy czym częstość żadnego ze zdarzeń nie przekroczyła 5%.

1.5.5.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej zestawiono częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs – *serious adverse events*) odnotowanych w badaniu *NeoSphere* – podano liczby i odsetki pacjentek, u których wystąpiło co najmniej jedno, dowolne SAE oraz po dziesięć SAEs, które występowały najczęściej w poszczególnych fazach leczenia.

Tabela 25. Ciężkie zdarzenia niepożądane; badanie *NeoSphere*.

Badanie	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres leczenia neoadjuwantowego						
Ciężkie zdarzenie niepożądane (liczba zdarzeń)	107	15 [^]	107	20 [^]	nd.	nd.
Dowolne (≥1) SAE	107	11 (10)	107	18 (17)	0,61 (0,30; 1,23) p = 0,1683	-0,07 (-0,16; 0,03) p = 0,1602
Neutropenia	107	4 (4)	107	1 (1)	4,00 (0,45; 35,20) p = 0,2115	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1727
Gorączka neutropeniczna	107	6 (6)	107	7 (7)	0,86 (0,30; 2,47) p = 0,7750	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7747

Badanie	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zakażenie z neutropenią	107	1 (1)	107	0 (0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Posocznica neutropeniczna	107	0 (0)	107	1 (1)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Gorączka	107	1 (1)	107	1 (1)	1,00 (0,06; 15,78) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Biegunka	107	0 (0)	107	2 (2)	0,20 (0,01; 4,12) p = 0,2970	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2391
Zastoinowa niewydolność serca	107	0 (0) [†]	107	0 (0) [†]	NS	NS
Nadostre zapalenie wątroby	107	1 (1) [‡]	107	0 (0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Inne	107	2 (2)	107	8 (8)	0,25 (0,05; 1,15) p = 0,0750	-0,06 (-0,11; -0,00002) p = 0,0499
Zgon	107	1 (1) [£]	107	0 (0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Okres leczenia adjuwantowego						
Ciężkie zdarzenie niepożądane (liczba zdarzeń)	102	15 [^]	103	5 [^]	nd.	nd.
Dowolne (≥1) SAE	102	11 (10,8)	103	5 (4,9)	2,22 (0,80; 6,17) p = 0,1255	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,1119
Gorączka neutropeniczna	102	2 (2,0)	103	3 (2,9)	0,67 (0,11; 3,94) p = 0,6609	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6582
Neutropenia	102	2 (2,0)	103	0 (0,0)	5,05 (0,25; 103,88) p = 0,2940	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2378
Gorączka	102	0 (0,0) [†]	103	0 (0,0) [†]	NS	NS
Upośledzenie czynności lewej komory	102	2 (2,0)	103	0 (0,0)	5,05 (0,25; 103,88) p = 0,2940	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2378
Zakażenie u chorego z neutropenią	102	0 (0,0)	103	1 (1,0)	0,34 (0,01; 8,17) p = 0,5033	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4737
Inne	102	9 (8,8)	103	1 (1,0)	9,09 (1,17; 70,44) p = 0,0347	0,08 (0,02; 0,14) p = 0,0082; NNH = 13 (8; 50)
Cały okres leczenia (neoadjuwant + adjuwant)						
Ciężkie zdarzenie niepożądane (liczba zdarzeń)	107	31 [^]	107	25 [^]	nd.	nd.
Dowolne (≥1) SAE	107	22 (21)	107	21 (20)	1,05 (0,61; 1,79) p = 0,8646	0,01 (-0,10; 0,12) p = 0,8645
Gorączka neutropeniczna	107	8 (7)	107	10 (9)	0,80 (0,33; 1,95) p = 0,6232	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,6221
Neutropenia	107	6 (6)	107	1 (1)	6,00 (0,73; 49,00) p = 0,0945	0,05 (0,00; 0,09) p = 0,0526
Gorączka	107	1 (1)	107	1 (1)	1,00 (0,06; 15,78) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Biegunka	107	0 (0)	107	2 (2)	0,20 (0,01; 4,12)	-0,02 (-0,05; 0,01)

Badanie	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
					p = 0,2970	p = 0,2391
Upośledzenie czynności lewej komory	107	3 (3)	107	0 (0)	7,00 (0,37; 133,90) p = 0,1962	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1244
Zapalenie wyrostka robaczkowego	107	0 (0)	107	1 (1)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Zakażenie z neutropenią	107	1 (1)	107	1 (1)	1,00 (0,06; 15,78) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Nadwrażliwość na leki	107	1 (1)	107	0 (0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Plamienie (<i>metrorrhagia</i>)	107	0 (0)	107	1 (1)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	107	2 (2)	107	0 (0)	5,00 (0,24; 102,93) p = 0,2970	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2391
Zakażenie rany	107	0 (0)	107	2 (2)	0,20 (0,01; 4,12) p = 0,2970	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2391
Inne	107	9 (8)	107	6 (6)	1,50 (0,55; 4,07) p = 0,4257	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4211
Zgon	107	1 (1) [£]	107	0 (0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ liczba zdarzeń;

† tabela może również obejmować zdarzenia niepożądane, które nie wystąpiły u żadnej pacjentki w grupie P+T+Dx ani T+Dx, ponieważ definicja zdarzeń raportowanych przez autorów badania (10 zdarzeń najczęściej występujących) odnosiła się do wszystkich 4 ramion badania *NeoSphere*;

‡ zdarzenie zakończone zgonem;

£ zgon z powodu nadostrego zapalenia wątroby; wg informacji podanych w publikacji stosowanie docetakselu jest związane z rzadkim występowaniem śmiertelnego zapalenia wątroby.

W fazie leczenia neoadjuwantowego badania *NeoSphere* u chorych leczonych pertuzumabem ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadziej, niż u chorych w grupie kontrolnej; odpowiednio 10% vs 17%. Różnica ta nie była istotna statystycznie. Ciężkim zdarzeniem niepożądanym najczęściej (u >5% chorych w co najmniej jednej z analizowanych grup) raportowanym w tej fazie leczenia była gorączka neutropeniczna. Pacjentki leczone pertuzumabem częściej niż chore w grupie kontrolnej doświadczały ciężkiej neutropenii (4% vs 1%), a rzadziej – ciężkiej gorączki neutropenicznej (6% vs 7%) i biegunki (0% vs 2%). W grupie P+T+Dx odnotowano również pojedynczy przypadek nadostrego zapalenia wątroby – zakończony zgonem (1% vs 0%) oraz pojedynczy przypadek zakażenia z neutropenią (1% vs 0%), a w grupie T+Dx – przypadek posocznicy neutropenicznej (0% vs 1%). Żadna z różnic nie była istotna statystycznie.

W okresie leczenia adjuwantowego częstość żadnego z SAEs nie przekroczyła 3%. U chorych leczonych pertuzumabem ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano w tym okresie częściej niż u chorych w grupie kontrolnej; odpowiednio 10,8 vs 4,9%. Różnica ta nie była istotna statystycznie. U pacjentek w grupie P+T+Dx częściej niż w grupie T+Dx zgłaszano ciężką neutropenię (2% vs 0%)

i ciężkie upośledzenie czynności lewej komory serca (2% vs 0%), a rzadziej – ciężką gorączkę neutropeniczną (2,0% vs 2,9%) i zakażenie z neutropenią (0,0% vs 1,0%). Opisane różnice nie były istotne statystycznie.

W całym okresie leczenia (neoadjuwant + adjuwant) wystąpienie co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 21% i 20% pacjentek, odpowiednio w grupie P+T+Dx i T+Dx. Różnica nie była istotna statystycznie. Najczęściej (>5% chorych w co najmniej jednej z analizowanych grup) w okresie leczenia obserwowano gorączkę neutropeniczną i neutropenię. W grupie P+T+Dx z wyższą częstością niż w grupie T+Dx odnotowywano ciężką neutropenię (6% vs 1%), upośledzenie czynności lewej komory (3% vs 0%) i ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek (2% vs 0%), a z niższą częstością – ciężką gorączkę neutropeniczną (7% vs 9%), biegunkę (0% vs 2%) i zakażenie rany (0% vs 2%). W grupie pertuzumabu odnotowano ponadto jeden zgon (1% vs 0%) i ciężką nadwrażliwość na leki u jednej pacjentki (1% vs 0%) a w grupie kontrolnej – pojedyncze przypadki zapalenia wyrostka robaczkowego (0% vs 1%) i ciężkiego plamienia (0% vs 1%). Żadna z opisanych różnic nie była istotna statystycznie.

Pozostałe przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych (inne niż sklasyfikowane jako „najczęściej występujące”) zostały ujęte przez autorów publikacji z badania *NeoSphere* w kategorii „inne”. W okresie leczenia neoadjuwantowego ciężkie zdarzenia „inne” odnotowano u niższego (2% vs 7%), a w fazie adjuwantowej – u wyższego (8,8% vs 1,0%) odsetka pacjentek w grupie P+T+Dx, w porównaniu do grupy T+Dx. Wystąpienie zdarzenia uwzględnionego w zbiorczej kategorii „inne” było bardziej prawdopodobne u chorych leczonych pertuzumabem jedynie w fazie adjuwantowej, RR = 9,09 (1,17; 70,44); RD = 8 p.p. (2; 14); NNH = 13 (8; 50). Niemniej w całym okresie leczenia (neoadjuwant + adjuwant) odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie „inne” był w grupie pertuzumabu tylko nieznacznie wyższy, niż w grupie kontrolnej (8% vs 6%), a różnica nie była istotna statystycznie. Także analiza ryzyka wystąpienia dowolnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego w całym okresie leczenia nie wskazuje na istotne zwiększenie ryzyka SAE u chorych leczonych przedoperacyjnie pertuzumabem (21% vs 20%).

Szczegółową analizę ryzyka zgonu przedstawiono w rozdziale 1.5.5.5. , a ocenę kardiotoksyczności – w rozdziale 1.5.5.4. .

1.5.5.4. Kardiologiczne zdarzenia niepożądane

W badaniu *NeoSphere* zdefiniowano dodatkowe punkty końcowe, w celu pogłębionej oceny kardiotoksyczności przedmiotowej terapii, które oceniono odrębnie w poszczególnych etapach oraz w całym okresie leczenia (neoadjuwant + adjuwant łącznie) i całym okresie obserwacji w badaniu (neoad-

juwant + adjuwant + *post-treatment follow up*). Liczby i odsetki chorych, u których zgłoszono zdefiniowane zdarzenia kardiologiczne przedstawiono w tabeli.

Tabela 26. Kardiologiczne zdarzenia niepożądane; badanie NeoSphere.

Badanie	P+T+Dx		T+Dx		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Okres leczenia neoadjuwantowego						
Upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca	107	3 (3)	107	1 (1)	3,00 (0,32; 28,39) p = 0,3380	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3116
Upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca w ≥ 3 st. nasilenia	107	0 (0)	107	0 (0)	NS	NS
Obniżenie LVEF do <50% i o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej	107	3 (3)	107	1 (1)	3,00 (0,32; 28,39) p = 0,3380	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3116
Okres leczenia adjuwantowego						
Upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca	102	5 (5)	103	1 (1)	5,05 (0,60; 42,47) p = 0,1362	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,0938
Upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca w ≥ 3 st. nasilenia	102	1 (1) [†]	103	0 (0)	3,03 (0,12; 73,50) p = 0,4958	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4714
Obniżenie LVEF do <50% i o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej	102	6 (6)	103	1 (1)	6,06 (0,74; 49,44) p = 0,0926	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0515
Okres obserwacji po ukończeniu leczenia						
Upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca	102	3 (3)	98	0 (0)	6,73 (0,35; 128,59) p = 0,2054	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1260
Upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca w ≥ 3 st. nasilenia	102	0 (0)	98	0 (0)	NS	NS
Obniżenie LVEF do <50% i o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej	102	3 (3)	98	0 (0)	6,73 (0,35; 128,59) p = 0,2054	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1260
Cały okres obserwacji (neoadjuwant + adjuwant + obserwacja po leczeniu)						
Upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca	107	9 (8)	107	2 (2)	4,50 (1,00; 20,34) p = 0,0507	0,07 (0,01; 0,12) p = 0,0284; NNH = 16 (9; 145)
Upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca w ≥ 3 st. nasilenia	107	1 (1) [†]	107	0 (0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Obniżenie LVEF do <50% i o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej	107	9 (8)	107	2 (2)	4,50 (1,00; 20,34) p = 0,0507	0,07 (0,01; 0,12) p = 0,0284; NNH = 16 (9; 145)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† zgłoszone jako zdarzenie w 3. stopniu nasilenia, ale bezobjawowe.

Ogółem w badaniu *NeoSphere*, niepożądane zdarzenia kardiologiczne występowały u <10% pacjentek – najczęściej w trakcie leczenia adjuwantowego, w którym w obu analizowanych grupach stosowano chemioterapię z udziałem antracyklin i trastuzumab, a następnie trastuzumab w monoterapii. U wszystkich pacjentek, u których stwierdzono zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca,

w przebiegu badania odnotowano również bezobjawowe upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinową niewydolność serca.

Odsetki chorych, u których wystąpiło **upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca w dowolnym stopniu nasilenia**, były wyższe w grupie P+T+Dx niż w grupie T+Dx w fazie leczenia neoadjuwantowego (3% vs 1%), adjuwantowego (5% vs 1%), okresie obserwacji po ukończeniu leczenia (3% vs 0%), a także w całym okresie obserwacji – łącznie (8% vs 2%). Różnice pomiędzy interwencjami w fazie neoadjuwantowej (tj. w okresie, w którym stosowany był pertuzumab) nie były istotne statystycznie, podobnie jak różnice w okresie leczenia adjuwantowego i obserwacji po ukończeniu leczenia. Uwzględnienie łącznej liczby pacjentek, u których oceniane zdarzenie wystąpiło w pełnym okresie obserwacji (neoadjuwant + adjuwant + obserwacja po leczeniu) wskazuje na zwiększenie ryzyka tego punktu końcowego – wynik na granicy istotności statystycznej [RR = 4,50 (95% CI: 1,00; 20,34); RD = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,12); NNH = 16 (9; 145)]. Opisane zdarzenia kardiologiczne zostały jednak sklasyfikowane jako łagodne lub umiarkowane (1-2 stopień nasilenia), z wyjątkiem jednego przypadku – u pacjentki włączonej do grupy P+T+Dx. Różnica w częstości **upośledzenia czynności lewej komory lub zastoinowej niewydolności serca w 3. lub wyższym stopniu nasilenia** (1% vs 0% w fazie adjuwantowej i w całym okresie obserwacji; brak zdarzeń w pozostałych fazach) nie była istotna statystycznie.

Zdarzenie zdefiniowane jako „**obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca do <50% i o \geq 10% względem wartości wyjściowej**” występowało częściej w grupie pertuzumabu w okresie leczenia neoadjuwantowego (3% vs 1%), adjuwantowego (6% vs 1%), obserwacji po ukończeniu leczenia (3% vs 0%) oraz łącznie – w całym okresie obserwacji w badaniu (8% vs 2%). Różnice pomiędzy interwencjami w fazie neoadjuwantowej (tj. w okresie, w którym stosowany był pertuzumab) nie były istotne statystycznie, podobnie jak różnice w okresie leczenia adjuwantowego i obserwacji po ukończeniu leczenia. Uwzględnienie łącznej liczby pacjentek, u których oceniane zdarzenie wystąpiło w pełnym okresie obserwacji (neoadjuwant + adjuwant + obserwacja po leczeniu) wskazuje na zwiększenie ryzyka tego punktu końcowego – wynik na granicy istotności statystycznej [RR = 4,50 (95% CI: 1,00; 20,34); RD = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,12); NNH = 16 (9; 145)]. Opisane zdarzenia kardiologiczne przebiegały bezobjawowo, a wartość LVEF powróciła do poziomu \geq 50% u każdej z pacjentek, bez podejmowania dodatkowych interwencji terapeutycznych.

U żadnej z pacjentek uczestniczących w badaniu *NeoSphere* nie obserwowano **obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca do wartości <40%**. Ponadto w publikacji podano informację, że w całym badaniu (4 ramiona łącznie), średnia maksymalna zmiana LVEF była niska (4-5%) i zbalansowana pomiędzy porównywanymi grupami.

1.5.5.5. Zgony

W publikacji *Gianni 2016* podano dokładne informacje o wszystkich zgonach, jakie wystąpiły w próbie *NeoSphere* do daty odcięcia danych do analizy długoterminowej (mediana okresu obserwacji: 5 lat). Liczby, odsetki i przyczyny zgonów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Zgony; badanie *NeoSphere*.

Przyczyna zgonu	P+T+Dx N = 107	T+Dx N = 107	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Okres leczenia neoadjuwantowego				
Nadostre zapalenie wątroby	1 (0,9)†	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
<u>Zgony w fazie neoadjuwantowej łącznie</u>	<u>1 (0,9)†</u>	<u>0 (0,0)</u>	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Okres leczenia adjuwantowego				
<u>Zgony w fazie adjuwantowej łącznie</u>	<u>0 (0,0)</u>	<u>0 (0,0)</u>	NS	NS
Okres obserwacji po ukończeniu leczenia				
Progresja/rak piersi	5 (4,7)	5 (4,7)	1,00 (0,30; 3,35) p = 1,0000	0,00 (-0,06; 0,06) p = 1,0000
Rak okrężnicy/jelita grubego	1 (0,9)	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Zdarzenie mózgowo-naczyniowe	1 (0,9)	0 (0,0)	3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4728
Nieznana przyczyna	0 (0,0)	1 (0,9)	0,33 (0,01; 8,09) p = 0,4996	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4728
<u>Zgony po ukończeniu leczenia łącznie</u>	<u>7 (6,5)</u>	<u>6 (5,6)</u>	1,17 (0,41; 3,36) p = 0,7750	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7747
Cały okres obserwacji (neoadjuwant + adjuwant + obserwacja po leczeniu)				
<u>Zgony łącznie</u>	<u>8 (7,5)</u>	<u>6 (5,6)</u>	1,33 (0,48; 3,71) p = 0,5819	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,5801

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† zgon o możliwym związku z leczeniem, u chorej obciążonej nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, z wysokim BMI.

Ogółem, w 5-letniej obserwacji w badaniu *NeoSphere*, zmarło 8 (7,5%) chorych w grupie P+T+Dx i 6 (5,6%) chorych w grupie T+Dx. Większość zgonów nastąpiła w wyniku progresji raka piersi, w fazie obserwacji po ukończeniu leczenia.

Jeden zgon w badaniu *NeoSphere* uznano za zdarzenie niepożądane o możliwym związku z leczeniem – śmierć wystąpiła w grupie P+T+Dx, w wyniku nadostrego zapalenia wątroby, w okresie leczenia neoadjuwantowego. W publikacji podano informację, że stosowanie docetakselu jest związane z rzadkim występowaniem śmiertelnych przypadków zapalenia wątroby. Pozostałe zgony sklasyfikowano jako niezwiązane z badanym leczeniem lub o nieznanym związku z leczeniem.

Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie dla zgonów rozpatrywanych ogółem, z podziałem na fazy leczenia, ani względem wyróżnionych przyczyn.

1.5.5.6. Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentek, u których przerwano leczenie w badaniu NeoSphere z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. Przedstawione częstości dotyczą okresu leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego łącznie.

Tabela 28. Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego; badanie NeoSphere.

Okres obserwacji	P+T+Dx N = 107 n (%)	T+Dx N = 107 n (%)	RR (95% CI)* p = 0,1030	RD (95% CI)* p = 0,0348
Cały okres leczenia (neoadjuwant + adjuwant)	5 (5)	0 (0)	11,00 (0,62; 196,50) p = 0,1030	0,05 (0,003; 0,090) p = 0,0348

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku 5 pacjentek (4,7%) w grupie P+T+Dx leczenie zostało wycofane z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – upośledzenia czynności lewej komory (n = 3), nadwrażliwości na leki (n = 1) oraz uwięźnięcia przepukliny brzusznej (n = 1). Oceniany punkt końcowy nie wystąpił u żadnej pacjentki w grupie T+Dx. Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

1.6. Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach, oraz antracyklinach lub karboplatynie (badanie TRYPHAENA)

1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, które oceniało 3 grupy leczenia neoadjuwantowego HER2-dodatniego raka piersi, z zastosowaniem pertuzumabu w połączeniu z trastuzumabem i chemioterapią (ramiona oznaczane A, B i C) – próbę TRYPHAENA, opisaną w publikacji *Schneeweiss 2013* oraz doniesieniu konferencyjnym *Schneeweiss 2016*. Dodatkowe informacje dotyczące tego badania odnaleziono również w dokumencie EPAR dla leku Perjeta (*EPAR Perjeta*). Badanie miało na celu głównie ocenę bezpieczeństwa (w szczególności kardiotoksyczności) pertuzumabu podawanego wraz z trastuzumabem i chemioterapią opartą na antracyklinach lub karboplatynie. Podsumowanie metodyki tego badania przedstawia Tabela 29.

Wykres 4. Schemat badania TRYPHAENA.

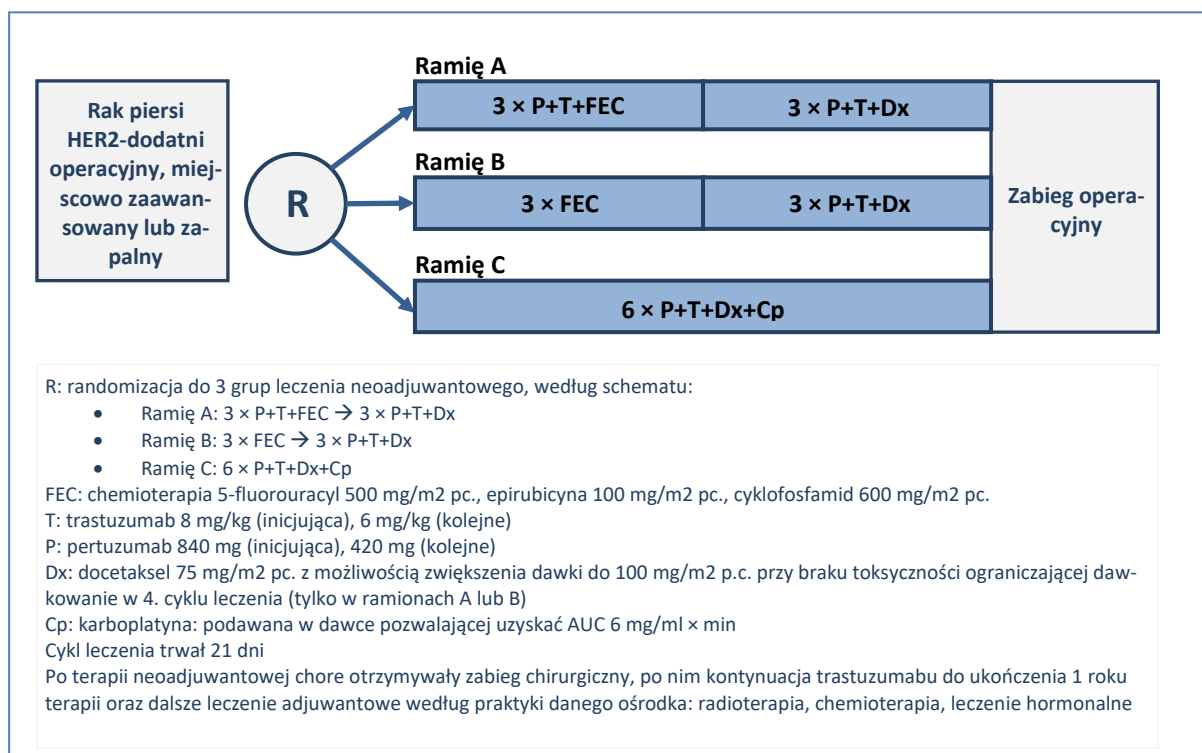


Tabela 29. Charakterystyka metodyki badania z randomizacją TRYPHAENA.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
brak*	IIA/3 (R2;B0;W1)	mediana 20-21 miesięcy [^]	nie	73 vs 75 vs 77 (A vs B vs C) [†]	ITT	Wieloośrodkowe (44 ośrodki z 19 krajów)	Hoffmann-La Roche Ltd

* w badaniu nie przeprowadzono porównania analizowanych grup;

- [^] ogólna mediana okresu obserwacji 20-21 miesięcy w zależności od ramienia; ogółem badanie składało się ze skryningu, 18 tygodniowej fazy leczenia neoadjuwantowego zakończonej zabiegiem chirurgicznym, kontynuacji trastuzumabu do pełnego roku leczenia adjuwantowego (wraz z dodatkowym leczeniem adjuwantowym) oraz dalszego okresu obserwacji; w doniesieniu konferencyjnym *Schneeweiss 2016* podano, że mediana okresu obserwacji wyniosła 61,1 miesięcy w ramieniu A, 61,8 miesięcy w ramieniu B oraz 60,9 miesięcy w ramieniu C;
- [†] liczebność populacji ITT, populację bezpieczeństwa stanowiły wszystkie pacjentki poddane randomizacji, które otrzymały przynajmniej 1 cykl terapii neoadjuwantowej.

Próba *TRYPHAENA* była wieloramiennym (3 ramiona) badaniem RCT 2 fazy bez zaślepienia, które przeprowadzono wieloośrodkowo (44 ośrodki z 19 krajów). Pacjentki biorące udział w badaniu poddano skryningowi, a następnie randomizacji do wspomnianych ramion leczenia neoadjuwantowego, które trwały 18 tygodni (6 cykli leczenia). Następnie wykonywano zabieg chirurgiczny usunięcia guza, po którym chore otrzymywały dalsze leczenie, adjuwantowe (kontynuacja trastuzumabu do ukończenia pełnego roku terapii z dodatkowym leczeniem adjuwantowym według praktyki danego ośrodka). Ogółem, mediana okresu obserwacji wyniosła w zależności od ramienia 20-21 miesięcy w momencie opublikowania głównych wyników (data odcięcia danych lipiec 2012, rekrutacja do badania miała miejsce od grudnia 2009 r. do stycznia 2011 r.), natomiast mediana okresu obserwacji w momencie przeprowadzenia oceny przedstawionej w doniesieniu konferencyjnym *Schneeweiss 2016* była znacznie dłuższa i wyniosła 61,1 miesięcy w ramieniu A, 61,8 miesięcy w ramieniu B oraz 60,9 miesięcy w ramieniu C.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi oceny bezpieczeństwa była częstość występowania objawowego pogorszenia (w ocenie badaczy) czynności skurczowej lewej komory serca (LVSD, z ang. *left ventricular systolic dysfunction*) oraz częstość występowania zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF, z ang. *left ventricular ejection fraction*) o ≥ 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej, do $< 50\%$ w trakcie leczenia neoadjuwantowego. Dodatkowo oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii w fazach neoadjuwantowej oraz adjuwantowej. Skuteczność oceniano głównie w kontekście oceny całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR, ang. *pathological complete response*), która była wykonywana lokalnie i została zdefiniowana jako brak inwazyjnych komórek nowotworowych w analizie mikroskopowej materiału wyciętego w zabiegu chirurgicznym usunięcia guza [ypT0/is] (szczegółowe informacje odnośnie definicji poszczególnych rodzajów pCR przedstawiono we wstępie do opisu skuteczności klinicznej, rozdział 1.6.4.). Dodatkowe punkty końcowe obejmowały również ocenę częstości występowania klinicznej odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź w jakimkolwiek okresie przed zabiegiem chirurgicznym oceniana według lokalnej praktyki ośrodka), czas do uzyskania klinicznej odpowiedzi, odsetek zabiegów oszczędzających u pacjentek, u których planowano mastektomię przed rozpoczęciem leczenia (stadia T2-3), przeżycie bez wznowy choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) oraz przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*).

W badaniu nie założono żadnej formalnej hipotezy, nie przeprowadzono również statystycznej oceny różnic między analizowanymi grupami. Podsumowanie dodatkowych punktów końcowych wykonano w celach opisowych. Przy założeniu rzeczywistej częstości występowania objawowego LVSD w danym ramieniu wynoszącej 3%, prawdopodobieństwo obserwacji więcej niż 5 takich zdarzeń w tym ramieniu oszacowano na 0,025. Przedziały ufności (95% CI) obliczono dla częstości występowania LVSD oraz zmniejszenia LVEF. Oczekiwano częstości występowania pCR wynoszącej około 50% w ramieniu A, 45% w ramieniu B oraz 40% w ramieniu C. Zakładając liczebność analizowanej populacji na 225 oraz zakładając uzyskanie oczekiwanych odsetków obliczono, że minimalny prawdziwy efekt (dolna granica 95% CI) oszacowania częstości pCR wyniesie 38,9% w ramieniu A, 33,8% w ramieniu B oraz 28,9% w ramieniu C. W ramach niniejszej analizy, przeprowadzono dodatkowo porównanie ramion badania *TRYPHAENA* – w ocenie skuteczności klinicznej porównano ramiona, w których pertuzumab podawano przez 6 cykli (ramiona A oraz C) z ramieniem, gdzie lek ten był podawany przez 3 cykle (ramię B), natomiast w ocenie bezpieczeństwa – ramiona zawierające chemioterapię z antracyklinami (ramię A oraz B) z ramieniem bez antracyklin (ramię C z karboplatyną).

Badanie *TRYPHAENA* było próbą kliniczną o umiarkowanej jakości, uzyskując 3/5 punktów w skali Jadad, co wynikało z braku zaślepienia w badaniu. Podsumowanie oceny Jadad przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wynik oceny jakości badania *TRYPHAENA* w skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
tak	randomizacja przy użyciu centralnego, interaktywnego systemu głosowego, z dynamicznym przydziałem do grupy leczenia i ze stratyfikacją pod względem rodzaju nowotworu (operacyjny, miejscowo zaawansowany, zapalny) oraz statusu receptorów hormonalnych	brak	nie dotyczy	tak

Próba *TRYPHAENA* została opisana jako badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzoną centralnie przy użyciu interaktywnego systemu głosowego, z dynamicznym przydziałem pacjentek do jednej z trzech grup leczenia. W procesie randomizacji wprowadzono stratyfikację pod względem rodzaju nowotworu (operacyjny, miejscowo zaawansowany, zapalny) oraz statusu receptorów hormonalnych. W badaniu nie wprowadzono zaślepienia.

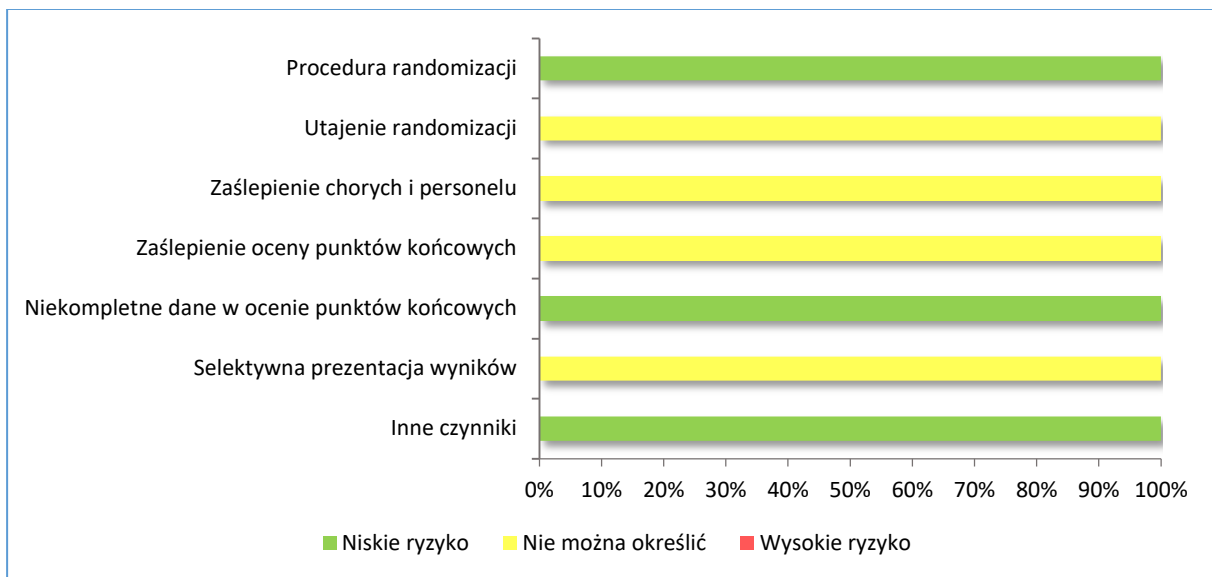
Przeprowadzono również analizę ryzyka wystąpienia błędów systematycznych (ocena „*risk of bias*”) w analizowanym badaniu (Tabela 49, Wykres 7), według metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration* (Higgins 2011). Nie stwierdzono, by zastosowana procedura randomizacji, brak kompletnych

wyników lub inne czynniki stanowiły istotne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego – próba została opisana jako randomizowana i przedstawiono opis wykorzystanej procedury randomizacji, natomiast niska częstość przedwczesnego przerwania badania w trakcie całego okresu obserwacji (< 10%) wskazuje na niskie ryzyko błędu wynikającego z utraty danych. Badanie *TRYPHAENA* nie było zaślepioną próbą, jednak specyfika ocenianych punktów końcowych oraz fakt, że formalnie w próbie nie porównywano poszczególnych ramion nie pozwala jednoznacznie stwierdzić, że brak zaślepienia niósł ze sobą poważne ryzyko błędów. Podobnie, brak dostępnego protokołu nie pozwalał na weryfikację kompletności prezentowanych wyników.

Tabela 31. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu RCT *TRYPHAENA* przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Element oceny	Ryzyko <i>bias</i>	Uzasadnienie
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	niskie	Randomizacja przy użyciu centralnego, interaktywnego systemu głosowego, z dynamicznym przydziałem do grupy leczenia i ze stratyfikacją pod względem rodzaju nowotworu (operacyjny, miejscowo zaawansowany, zapalny) oraz statusu receptorów hormonalnych.
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	niejednoznaczne	W badaniu nie przedstawiono informacji odnośnie utajenia procesu randomizacji.
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	niejednoznaczne	W badaniu nie zastosowano utajnienia stosowanej interwencji względem pacjentek i personelu medycznego, niemniej jednak nie można jednoznacznie ocenić, jak brak utajenia stosowanej interwencji może wpłynąć na oceniane wyniki, szczególnie że w każdym ramieniu obecne było aktywne leczenie składające się z pertuzumabu, trastuzumabu oraz chemioterapii.
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	niejednoznaczne	Nie podano czy ocena wyników była wykonywana z zaślepieniem, nie jest jednak jasne w jaki sposób ewentualny brak zaślepienia mógłby zaburzać uzyskane wyniki (głównie subiektywnych punktów końcowych) w kontekście braku formalnego porównania między grupami oraz faktu, że w każdym z ramion obecne było aktywne leczenie lekami biologicznymi oraz chemioterapią.
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	niskie	Wykluczenie pacjentek na etapie leczenia neoadjuwantowego nie mogło wpłynąć na kompletność wyników oceny pCR, gdyż analiza ta była wykonywana u pacjentek otrzymujących zabieg chirurgiczny, a nie stwierdzono by któraś z pacjentek, u której przeprowadzono zabieg chirurgiczny, nie miała wykonanej oceny pCR. W całym okresie obserwacji utrata pacjentek była na niskim poziomie (< 10%), co również wskazuje na niskie ryzyko błędu wynikającego z niekompletności wyników.
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	niejednoznaczne	Brak dostępu do protokołu badania.
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego.

Wykres 5. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu TRYPHAENA.



W tabeli poniżej przedstawiono przepływ chorych w badaniu TRYPHAENA (Tabela 32). Skryningowi poddano 300 chorych – na tym etapie wykluczono 75 (25%) pacjentek (nie podano przyczyny wykluczenia). W wyniku randomizacji do poszczególnych grup przydzielono łącznie 225 kobiet: 73 do ramienia A, 75 do ramienia B oraz 77 do ramienia C. Leczenie neoadjuwantowe rozpoczęło odpowiednio 72, 75 oraz 76 kobiet i w trakcie jego trwania wykluczono 4 (5,6%) kobiety z grupy A, 10 (13,3%) kobiet z grupy B oraz 9 (11,8%) kobiet z grupy C; wykluczenia wynikały głównie z wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Odsetek kobiet, które pomyślnie ukończyły wszystkie zaplanowane cykle leczenia (6 cykli) był wysoki: 95,8% w ramieniu A oraz 93,3% w ramieniu C; nieco niższy obserwowano w ramieniu B, gdzie wyniósł 88%. Ogółem, zabieg chirurgiczny oraz ocena pCR zostały przeprowadzone u 67 (91,8%) kobiet z ramienia A, 67 (89,3%) kobiet z ramienia B oraz u 72 (93,5%) kobiet z ramienia C.

Tabela 32. Przepływ chorych w badaniu TRYPHAENA.

Etap badania	ramię A	ramię B	ramię C
	N = 300, Na etapie skryningu wykluczono 75 (25%) pacjentów		
Skrzyning			
Randomizacja N = 225	N = 73 Wykluczono 1 (1,4%) osobę (niespełnienie kryteriów włączenia)	N = 75	N = 77 Wykluczono 1 (1,3%) osobę (niespełnienie kryteriów włączenia)
Leczenie neoadjuwantowe	N = 72 <u>Wykluczono*</u> 4 (5,6%): • zdarzenia niepożądane: 3 (4,2%) • niespełnienie kryteriów włączenia: 1 (1,4%)	N = 75 <u>Wykluczono*</u> 10 (13,3%): • zdarzenia niepożądane: 4 (5,3%) • niespełnienie kryteriów włączenia: 1 (1,3%) • brak zgody na leczenie [^] :	N = 76 <u>Wykluczono*</u> 9 (11,8%): • zdarzenia niepożądane: 5 (6,6%) • inne [^] : 4 (5,3%)

Etap badania	ramię A	ramię B	ramię C
		3 (4,0%) • progresja choroby: 1 (1,3%) • nawrót choroby: 1 (1,3%) ^{^^}	
Ukończenie pełnych 6 cykli:	69 (95,8%)	66 (88,0%)	70 (92,1%)
Zabieg chirurgiczny i ocena pCR	N = 67 (91,8%) ^{**}	N = 67 (89,3%)	N = 72 (93,5%)
Leczenie adjuwantowe	N = 68 <u>Wykluczono 6 (8,8%):</u> • zdarzenia niepożądane: 4 (5,9%) • nawrót choroby: 2 (2,9%)	N = 65 <u>Wykluczono 5 (7,7%):</u> • zdarzenia niepożądane: 2 (3,1%) • brak zgody na leczenie: 1 (1,5%) • progresja choroby: 1 (1,5%) • nawrót choroby: 1 (1,5%)	N = 67 <u>Wykluczono 3 (4,5%):</u> • brak zgody na leczenie: 1 (1,5%) • inne: 2 (3,0%)
Ukończenie leczenia adjuwantowego:	62 (91,2%)	60 (92,3%)	64 (95,5%)
Dalsza obserwacja	N = 70 <u>Wykluczono 3 (4,3%):</u> • zgon: 2 ^{&} (2,9%)	N = 75 <u>Wykluczono 2 (2,7%):</u> • zgon: 2 ^{&} (2,7%)	N = 74 <u>Wykluczono 2 (2,7%):</u> • zgon: 2 ^{&} (2,7%)

* pacjentki mogły zostać wykluczone z leczenia neoadjuwantowego, ale wciąż mogły przejść zabieg chirurgiczny i otrzymywać leczenie adjuwantowe;

** 68 pacjentek w ramieniu A miało zabieg chirurgiczny, ale jedna nie miała wykonanej prawidłowej oceny pCR;

[^] w tym wycofanie zgody na udział w badaniu;

^{^^} pacjentka z nawrotem choroby przerwała leczenie przed stwierdzeniem nawrotu choroby z powodu zmniejszenia LVEF w 6 cyklu leczenia (244. dzień badania) i nie otrzymała dalszych cykli leczenia (adjuwantowego);

[&] u jednej pacjentki stwierdzono złośliwy nowotwór w trakcie leczenia adjuwantowego i została wycofana z badania (dzień 314.); zdarzenie to (rozśiew w płucach i kościach) zostało zgłoszone jako zdarzenie niepożądane, a pacjentka wkrótce zmarła (dzień 337.); pozostałe zgony wynikały z nawrotu choroby w fazie dalszej obserwacji.

1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Informacje odnośnie kryteriów selekcji pacjentek w badaniu TRYPHAENA zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Kryteria selekcji chorych w badaniu TRYPHAENA.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> kobiety w wieku ≥ 18 lat rak piersi HER2+ > 2 cm: <ul style="list-style-type: none"> operacyjny (T2-3, N0-1, M0) miejscowo zaawansowany (T2-3, N2 lub N3, M0; T4a-c, każdy N, M0) zapalny (T4d, każdy N, M0) stan sprawności ECOG 0 lub 1 wyjściowa LVEF $\geq 55\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> choroba przerzutowa (stadium IV) lub obustronny rak piersi wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe (miejscowe lub systemowe) inne nowotwory, z wyjątkiem raka <i>in situ</i> szyjki macicy, raka podstawnomórkowego lub raka kolczystokomórkowego skóry upośledzona czynność szpiku kostnego, wątroby lub nerek niekontrolowane nadciśnienie tętnicze zawał serca w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania

* status HER2-dodatni potwierdzano centralnie badaniem immunohistochemicznym (wynik IHC3+) oraz metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH), wynik IHC2+ obowiązkowo wymagał potwierdzenia metodą FISH, by uznać nowotwór za HER2-dodatni.

Do badania *TRYPHAENA* włączano dorosłe kobiety (≥ 18 lat) chore na HER2-dodatniego raka piersi. Wymagano, by rozmiar guza był większy niż 2 cm, oraz by stadium zaawansowania klinicznego choroby spełniało jedno z następujących kryteriów:

- rak operacyjny w stadium zaawansowania T2-3, N0-1 lub M0;
- rak miejscowo zaawansowany – stadium zaawansowania T2-3, N2 lub N3, M0, a także T4a-c, każdy N, M0;
- rak zapalny, stadium T4d, każdy N, M0;

Poza kryteriami odnośnie nowotworu, wymagano by kobiety wykazywały dobry stan sprawności (wynik ECOG 0 lub 1), oraz by wyjściowa wartość LVEF wynosiła 55% lub więcej.

Wykluczono chore z rakiem w stadium przerzutowym (IV stopień zaawansowania choroby) lub obustronnym rakiem piersi, a także kobiety z obecnymi innymi nowotworami (z wyjątkiem raka *in situ* szyjki macicy, raka podstawnokomórkowego lub raka kolczystokomórkowego skóry). Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze krwi również dyskwalifikowało pacjentkę, podobnie jak upośledzenie czynności wątroby, nerek lub szpiku kostnego. Do badania nie zostały również włączone kobiety, które w ciągu ostatnich 6 miesięcy miały zawał serca.

1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Charakterystyki wyjściowe kobiet uwzględnionych w badaniu *TRYPHAENA* zebrano w tabeli poniżej. Autorzy zaznaczyli, że charakterystyki wyjściowe pacjentek były dobrze zbalansowane między ocenianymi ramionami, z wyjątkiem większej liczby białych kobiet przydzielonych do ramienia C (83,1% vs 76,7% w ramieniu A oraz 69,3% w ramieniu B), oraz większego odsetka kobiet z miejscowo zaawansowaną chorobą w tym ramieniu (31,2% vs 20,5% i 22,7%). Ponadto, w ramieniu C odsetek chorych z operacyjnym nowotworem był niższy niż w pozostałych ramionach (63,6% vs 72,6% i 72,0%). Z kolei w ramieniu B obserwowano nieco wyższy niż w pozostałych ramionach odsetek kobiet z nowotworem ER-/PgR- (53,3% vs 46,6% i 48,1%), a w ramieniu A – z nowotworem HER2-dodatnim w ocenie IHC (amplifikacja 2+; 6,8% vs 1,3% i 2,6%).

Tabela 34. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *TRYPHAENA*.

Oceniany parametr	ramię A (N = 73)	ramię B (N = 75)	ramię C (N = 77)
Wiek			
Mediana wieku (zakres) [lata]	49,0 (27-77)	49,0 (24-75)	50,0 (30-81)

Oceniany parametr	ramię A (N = 73)	ramię B (N = 75)	ramię C (N = 77)
Masa ciała			
Mediana masy ciała (zakres) [kg]	63,3 (44-111)	64,9 (42-112)	66,5 (45-128)
Rasa			
czarna, n (%)	4 (5,5%)	3 (4,0%)	2 (2,6%)
biała, n (%)	56 (76,7%)	52 (69,3%)	64 (83,1%)
azjatycka, n (%)	12 (16,4%)	18 (24,0%)	11 (14,3%)
inna n (%)	1 (1,4%)	2 (2,7%)	0 (0,0%)
Stan sprawności ECOG (WHO)			
ECOG 0, n (%)	66 (90,4%)	66 (88,0%)	68 (88,3%)
ECOG 1, n (%)	6 (8,2%)	9 (12,0%)	9 (11,7%)
ECOG nieokreślony, n (%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ocena histologiczna nowotworu			
dobrze zróżnicowany, n (%)	3 (4,1%)	2 (2,7%)	2 (2,6%)
umiarkowanie zróżnicowany, n (%)	28 (38,4%)	34 (45,3%)	32 (41,6%)
słabo zróżnicowany, n (%)	25 (34,2%)	26 (34,7%)	27 (35,1%)
nieznana n (%)	17 (23,3%)	13 (17,3%)	16 (20,8%)
Status receptora ER/PgR			
EGR+ i/lub PgR+, n (%)	39 (53,4%)	35 (46,7%)	40 (51,9%)
ER- i PgR-, n (%)	34 (46,6%)	40 (53,3%)	37 (48,1%)
Rodzaj nowotworu			
operacyjny, n (%)	53 (72,6%)	54 (72,0%)	49 (63,6%)
miejscowo zaawansowany, n (%)	15 (20,5%)	17 (22,7%)	24 (31,2%)
zapalny, n (%)	5 (6,8%)	4 (5,3%)	4 (5,2%)
Status HER2 (według IHC)			
0 i 1+, n (%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
2+, n (%)	5 (6,8%)	1 (1,3%)	2 (2,6%)
3+, n (%)	67 (91,8%)	74 (98,7%)	75 (97,4%)
Status HER2 (według FISH)			
dodatni, n (%)	69 (94,5%)	69 (92,0%)	73 (94,8%)

Oceniany parametr	ramię A (N = 73)	ramię B (N = 75)	ramię C (N = 77)
ujemny, n (%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	2 (2,6%)
nieznany, n (%)	4 (5,5%)	5 (6,7%)	2 (2,6%)
Główny wymiar wyjściowy guza w ocenie klinicznej piersi			
mediana wymiaru guza, (zakres) [mm]	53 (10-220)	49 (19-120)	50 (15-200)
Wyjściowa wartość LVEF (pomiar centralny)			
Mediana (zakres) [%]	71,6 (55-89)	72,0 (50-88)	72,9 (51-88)

Do badania *TRYPHAENA* włączono kobiety w średnim wieku – jego mediana wyniosła około 50 lat (zakresy od 24 do 81 lat) i w większości (> 69%) były to osoby rasy białej. Mediana masy ciała była zbliżona w poszczególnych ramionach badania, wynosząc około 63-66 kg. Kobiety biorące udział w badaniu charakteryzowały się bardzo dobrym stanem sprawności według kryteriów ECOG – ponad 88% uzyskało ocenę 0 w tej skali. Tylko 1 (1,4%) chora w ramieniu A nie miała określonego statusu ECOG.

Bardzo mały odsetek kobiet (< 4%) charakteryzował się dobrze zróżnicowanym nowotworem, natomiast u około 38-45% pacjentek nowotwór był umiarkowanie zróżnicowany; podobny odsetek chorych (34-35%) charakteryzował się słabo zróżnicowanym nowotworem. U około 17-23% pacjentek nie udało się określić stopnia zróżnicowania nowotworu. U większości kobiet (63-72%) nowotwór był operacyjny, natomiast chorobę miejscowo zaawansowaną stwierdzono u 20-31% kobiet. Rak zapalny występował u stosunkowo niskiego odsetka pacjentek i dotyczył około 5-7% kobiet. U przeważającej większości kobiet nowotwór miał status HER2-dodatni (3+ według oceny IHC), jednak odnaleziono pojedyncze przypadki raka HER2-ujemnego w ramieniu B (1 pacjentka, 1,3%) oraz w ramieniu C (2 pacjentki, 2,6%). U około 3-7% chorych nie udało się określić statusu receptora HER2. Wyjściowa mediana wielkości guza wyniosła około 5 cm u kobiet włączonych do analizy.

1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *TRYPHAENA* chore na raka piersi HER2-dodatniego zostały przydzielone losowo do trzech grup leczenia neoadjuwantowego (A, B oraz C), na które składało się łącznie 6 cykli leczenia. Grupy różniły się rodzajem zastosowanej chemioterapii oraz schematami leczenia w kolejnych cyklach – szczegóły zawiera Tabela 35.

Tabela 35. Opis interwencji stosowanej w badaniu TRYPHAENA.

Etap leczenia	ramię A	ramię B	ramię C
	Schemat leczenia		
Leczenie neoadjuwantowe (6 cykli leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> • 3 pierwsze cykle w schemacie: 5-fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid (chemioterapia FEC) + trastuzumab + pertuzumab • 3 kolejne cykle w schemacie: docetaksel + trastuzumab + pertuzumab <p>łącznie pacjentki otrzymywały 6 cykli pertuzumabu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 3 pierwsze cykle w schemacie: 5-fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid (chemioterapia FEC) • 3 kolejne cykle w schemacie: docetaksel + trastuzumab + pertuzumab <p>łącznie pacjentki otrzymywały 3 cykle pertuzumabu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 6 cykli leczenia w schemacie: docetaksel + karboplatyna + trastuzumab + pertuzumab <p>łącznie pacjentki otrzymywały 6 cykli pertuzumabu</p>
	Dawkowanie:		
	<ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab: 8 mg/kg (dawka inicjująca), 6 mg/kg (kolejne) w dożylnym wlewie • pertuzumab: 840 mg (dawka inicjująca), 420 mg (kolejne) w dożylnym wlewie <p>Modyfikowanie dawki trastuzumabu oraz pertuzumabu nie było dozwolone w trakcie badania</p>		
	<ul style="list-style-type: none"> • FEC: 5-fluorouracyl 500 mg/m² pc., epirubicyna 100 mg/m² pc., cyklofosfamid 600 mg/m² pc. w dożylnym wlewie • docetaksel: 75 mg/m² pc. w dożylnym wlewie z możliwością zwiększenia dawki do 100 mg/m² pc. przy braku toksyczności ograniczającej dawkowanie w 4. cyklu leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna: podawana w dożylnym wlewie, w dawce pozwalającej uzyskać AUC 6 mg/ml × min • docetaksel: 75 mg/m² pc. w dożylnym wlewie bez możliwości zwiększenia dawki 	
Dalsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • zabieg chirurgiczny, kontynuacja trastuzumabu do ukończenia 1 roku terapii • dalsze leczenie adjuwantowe według praktyki danego ośrodka: radioterapia, chemioterapia, leczenie hormonalne 		

Ogółem, w próbie TRYPHAENA leki składające się na terapię neoadjuwantową podawano w postaci dożylnego wlewu podczas wizyt w 3-tygodniowym harmonogramie (pojedynczy cykl leczenia trwał 21 dni). W każdym z ramion badania chore otrzymywały pertuzumab, trastuzumab oraz docetaksel – dodatkowo, w ramionach A i B stosowano chemioterapię FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid), natomiast w ramieniu C – karboplatynę. Ogółem w ramieniu A oraz C pertuzumab, trastuzumab oraz docetaksel podawano w każdym z 6 cykli leczenia, natomiast w ramieniu B – przez 3 cykle terapii. Schemat terapii w poszczególnych ramionach przedstawiał się następująco:

- w ramieniu A chore przez pierwsze 3 cykle terapii otrzymywały pertuzumab wraz z trastuzumabem oraz chemioterapią FEC, natomiast przez kolejne 3 cykle pertuzumab, trastuzumab oraz docetaksel;
- w ramieniu B chore przez pierwsze 3 cykle terapii otrzymywały samą chemioterapię FEC, natomiast w 3 kolejnych cyklach chemioterapię FEC wraz z pertuzumabem, trastuzumabem oraz docetakselem;

- w ramieniu C pacjentki otrzymywały przez 6 cykli leczenia docetaksel, karboplatynę, trastuzumab oraz pertuzumab.

W badaniu *TRYPHAENA* pertuzumab podawano w dawce inicjującej 840 mg, a następnie w dawce 420 mg. Początkowa dawka trastuzumabu wynosiła 8 mg/kg masy ciała, natomiast kolejne dawki – 6 mg/kg masy ciała. Docetaksel podawany był w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała (pc.). W ramionach A i B, gdzie stosowano chemioterapię FEC, podawano 500 mg/m² pc. 5-fluorouracylu, 100 mg/m² pc. epirubicyny oraz 600 mg/m² pc. cyklofosfamidu, z kolei w ramieniu C, gdzie stosowano karboplatynę, dawka tego leku była tak dobierana by osiągnąć AUC (pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu) 6 mg/ml × min.

Modyfikowanie dawki pertuzumabu oraz trastuzumabu nie było dozwolone. Docetaksel mógł być zwiększony do dawki 100 mg/m² pc., ale tylko w ramionach A oraz B, gdy nie stwierdzono toksyczności mogącej ograniczać dawkowanie tego leku w 4. cyklu terapii. Dozwolono również redukcję dawki tego leku najpierw do 75 mg/m² pc., a potem do 60 mg/m² pc. (dawka raz zmniejszona nie mogła być ponownie zwiększana). Zmniejszenie dawkowania chemioterapeutyków wchodzących w skład FEC oraz karboplatyny było dozwolone według lokalnych praktyk w danym ośrodku.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie ekspozycji pacjentek na określone leki w trakcie badania *TRYPHAENA*, w populacji w której oceniano bezpieczeństwo leczenia.

Tabela 36. Ekspozycja na leki w badaniu *TRYPHAENA*.

Oceniany parametr	ramię A (N = 72)	ramię B (N = 75)	ramię C (N = 76)
5-fluorouracyl			
Mediana otrzymanej liczby cykli	3	3	-
Odsetek pacjentek otrzymujących zaplanowaną liczbę cykli, n (%)	97,2%	92,0%	-
Mediana całkowitej otrzymanej dawki (zakres), [mg]	2467,5 (850-3375)	2460,0 (870-3375)	-
Mediana otrzymanej dawki na cykl (zakres), [mg]	825,0 (578-1125)	825,0 (675-1125)	-
Epirubicyna			
Mediana otrzymanej liczby cykli	3	3	-
Odsetek pacjentek otrzymujących zaplanowaną liczbę cykli, n (%)	97,2%	92,0%	-
Mediana całkowitej otrzymanej dawki (zakres), [mg]	492,0 (168-660)	489,6 (174-660)	-
Mediana otrzymanej dawki na cykl (zakres), [mg]	164,7 (117-220)	167,4 (135-220)	-

Oceniany parametr	ramię A (N = 72)	ramię B (N = 75)	ramię C (N = 76)
Cyklofosfamid			
Mediana otrzymanej liczby cykli	3	3	-
Odsetek pacjentek otrzymujących zaplanowaną liczbę cykli, n (%)	95,8%	92,0%	-
Mediana całkowitej otrzymanej dawki (zakres), [mg]	2945,4 (1000-3900)	2940,0 (1044-3660)	-
Mediana otrzymanej dawki na cykl (zakres), [mg]	985,3 (691-1300)	1000,0 (810-1220)	-
Docetaksel			
Mediana otrzymanej liczby cykli	3	3	6
Odsetek pacjentek otrzymujących zaplanowaną liczbę cykli, n (%)	94,4%	88,0%	90,8%
Mediana całkowitej otrzymanej dawki (zakres), [mg]	425,0 (249-750)	426,3 (115-564)	724,9 (130-1032)
Mediana otrzymanej dawki na cykl (zakres), [mg]	142,5 (83-250)	142,6 (100-206)	124,6 (97-172)
Karboplatyna			
Mediana otrzymanej liczby cykli	-	-	6
Odsetek pacjentek otrzymujących zaplanowaną liczbę cykli, n (%)	-	-	90,8%
Mediana całkowitej otrzymanej dawki (zakres), [mg]	-	-	4245,0 (550-7133)
Mediana otrzymanej dawki na cykl (zakres), [mg]	-	-	707,5 (336-1189)
Trastuzumab			
Mediana otrzymanej liczby cykli	6	3	6
Odsetek pacjentek otrzymujących zaplanowaną liczbę cykli, n (%)	93,1%	88,0%	92,1%
Mediana całkowitej otrzymanej dawki (zakres), [mg]	2394,0 (504-4179)	1270,0 (448-2247)	2451,0 (550-4756)
Mediana otrzymanej dawki na cykl (zakres), [mg]	406,9 (267-697)	435,0 (293-749)	423,6 (286-793)
Pertuzumab			
Mediana otrzymanej liczby cykli	6	3	6
Odsetek pacjentek otrzymujących zaplanowaną liczbę cykli, n (%)	91,7%	88,0%	92,1%
Mediana całkowitej otrzymanej dawki (zakres), [mg]	2940,0 (840-3360)	1680,0 (840-1680)	2940,0 (420-2940)
Mediana otrzymanej dawki na cykl (zakres), [mg]	490,0 (490-840)	560,0 (556-840)	490,0 (420-840)

Zgodność zaplanowanego leczenia z tym faktycznie przeprowadzonym była wysoka i większość kobiet ($\geq 88\%$) otrzymała pełne cykle terapii. Mediana całkowitej otrzymanej dawki pertuzumabu wyniosła 2940,0 (zakres: 840-3360) mg w grupie A oraz 2940,0 (zakres: 420-2940) mg w grupie C – lek poda-

wano w tych grupach przez wszystkie 6 cykli leczenia neoadjuwantowego. W grupie B, gdzie pertuzumab podawano jedynie przez 3 cykle leczenia, mediana całkowitej otrzymanej dawki wyniosła 1680,0 (zakres: 840-1680) mg.

1.6.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu klinicznym *TRYPHAENA* skuteczność terapii oceniano głównie w kontekście całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR), oceniono również odpowiedź na leczenie oraz częstość uzyskiwania przez pacjentki możliwości przeprowadzenia oszczędzającego zabiegu chirurgicznego. Ocena skuteczności klinicznej nie była jednak głównym celem badania, które ukierunkowane było na ocenę bezpieczeństwa (przede wszystkim kardiotoxyczności). W dodatkowym doniesieniu konferencyjnym (*Schneeweiss 2016*) przedstawiono wyniki oceny 3-letniego przeżycia (OS, PFS, DFS), natomiast w dokumencie EPAR dla leku Perjeta (*EPAR Perjeta*) odnaleziono dodatkowe dane dotyczące oceny czasu do wystąpienia odpowiedzi klinicznej, które nie były prezentowane w głównej publikacji oraz doniesieniu. W tabeli poniżej zestawiono punkty końcowe skuteczności klinicznej oceniane w próbie *TRYPHAENA*, wraz z ich definicją.

Tabela 37. Definicje punktów końcowych skuteczności klinicznej w badaniu *TRYPHAENA*.

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny	Moment oceny	Populacja
Skuteczność leczenia neoadjuwantowego			
Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR – <i>pathological complete response</i>)	<p>W badaniu <i>TRYPHAENA</i> nie podano dokładnych definicji poszczególnych kategorii całkowitej odpowiedzi patologicznej, dlatego definicje przyjęto analogicznie do tych przedstawionych w badaniu <i>NeoSphere</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>całkowita odpowiedź patologiczna</u> (bpCR – <i>pathological complete response in breast</i>) – nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej, dopuszczalne zmiany <i>in situ</i> (ypT0/is) • <u>pełna całkowita odpowiedź patologiczna</u> (tpCR – <i>total pathological complete response</i>) – nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej, dopuszczalne zmiany <i>in situ</i> oraz nieobecność komórek raka w węzłach chłonnych (ypT0/is, ypN0) • <u>ocena ypN0</u> – nieobecność komórek raka w węzłach chłonnych • <u>pełna całkowita odpowiedź patologiczna wg definicji GBG</u> (GBG tpCR) – nieobecność raka inwazyjnego i nie-inwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej (w tym nieobecność raka <i>in situ</i>) oraz nieobecność komórek raka w węzłach chłonnych (ypT0, ypN0) 	Po ukończeniu leczenia neoadjuwantowego i operacji (ocena w materiale operacyjnym)	Wszystkie pacjentki poddane randomizacji (ITT)
Kliniczna odpowiedź na leczenie	W publikacji opisującej badanie <i>TRYPHAENA</i> nie przedstawiono dokładnej definicji dla tego punktu końcowego. Zaznaczono, że odpowiedź na leczenie była oceniana według lokalnej praktyki danego ośrodka, przy pomocy badania fizykalnego lub mammografii, lub innych konwencjonalnych metod (badanie ultradźwiękowe, tomografia komputerowa, obrazowanie RTG lub rezonansem magnetycznym).	W okresie leczenia neoadjuwantowego	Wszystkie pacjentki poddane randomizacji (ITT)

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny	Moment oceny	Populacja
Czas do odpowiedzi klinicznej	Czas od dnia otrzymania przez pacjentkę pierwszej dawki leczenia neoadjuwantowego do pierwszego dnia, w którym stwierdzono wystąpienie obiektywnej odpowiedzi klinicznej (<i>EPAR Perjeta</i>)	W okresie leczenia neoadjuwantowego	Pacjentki, które zostały poddane ocenie daną metodą
Zabieg oszczędzający (BCS – <i>breast conserving surgery</i>)	Wykonanie zabiegu oszczędzającego pierś u pacjentek, u których wyjściowo planowano amputację (zmiana decyzji terapeutycznej na BCS)	Po leczeniu neoadjuwantowym i chirurgicznym	Pacjentki, u których wyjściowo planowano mastektomię
Skuteczność całej terapii (neoadjuwant + operacja + adjuwant)			
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny		
Przeżycie bez progresji (PFS – <i>progression-free survival</i>)	Czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu	Ocena 3-letniego przeżycia*	Wszystkie pacjentki poddane randomizacji (ITT)
Przeżycie bez wznowy (DFS – <i>disease-free survival</i>)	Czas od zabiegu chirurgicznego do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu		

* mediana okresu obserwacji w momencie przeprowadzenia oceny wyniosła 61,1 miesiący w ramieniu A, 61,8 miesiący w ramieniu B oraz 60,9 miesiący w ramieniu C.

1.6.4.1. Ocena 3-letniego przeżycia

Informacje dotyczące przeżycia pacjentek biorących udział w badaniu *TRYPHAENA* przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Schneeweiss 2016*. Podano w nim odsetek pacjentek uzyskujących 3-letnie przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji choroby (PFS) oraz przeżycie bez wznowy choroby (DFS). Mediana okresu obserwacji w momencie przeprowadzenia oceny przedstawionej w doniesieniu wyniosła 61,1 miesiący w ramieniu A, 61,8 miesiący w ramieniu B oraz 60,9 miesiący w ramieniu C. Dane uzyskane z opisywanego doniesienia konferencyjnego zawiera Tabela 84.

Tabela 38. Ocena 3-letniego przeżycia; badanie *TRYPHAENA*.

3-letnie przeżycie	% (95% CI)		
	Ramię A N = 73	Ramię B N = 75	Ramię C N = 77
Przeżycie całkowite (OS)	94% (89%; 100%)	94% (89%; 100%)	93% (87%; 99%)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	89% (81%; 96%)	89% (81%; 96%)	87% (80%; 95%)
Przeżycie bez wznowy choroby (DFS)	87% (79%; 95%)	88% (80%; 96%)	90% (82%; 97%)

Znaczna większość pacjentek uzyskała 3-letnie przeżycie całkowite: 94% (95% CI: 89%; 100%) w ramieniu A, 94% (95% CI: 89%; 100%) w ramieniu B oraz 93% (95% CI: 87%; 99%) w ramieniu C. Również wysoki odsetek kobiet uzyskiwał 3-letnie przeżycie bez progresji choroby (87%-89%), oraz 3-

letnie przeżycie bez wznowy choroby (87%-90%). Autorzy nie przedstawili oceny statystycznej różnic między grupami.

Autorzy doniesienia konferencyjnego *Schneeweiss 2016* podali dodatkowo, że w całej analizowanej populacji (połączone wszystkie trzy ramiona), hazard względny DFS dla porównania pacjentek, które uzyskały tpCR względem tych bez takiej odpowiedzi, wyniósł 0,27 (95% CI: 0,11; 0,64) i był znamiennej statystycznie, co oznacza że uzyskanie tpCR zmniejsza ryzyko wznowy choroby w danym czasie o około 73%.

1.6.4.2. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)

Informacje o uzyskaniu poszczególnych typów całkowitej odpowiedzi patologicznej w wyniku neoadjuwantowego leczenia w ramach badania *TRYPHAENA* podsumowano w tabeli poniżej. Dodatkowo, przeprowadzono porównanie prawdopodobieństwa uzyskania pCR w ramionach, gdzie pertuzumab podawano przez 6 cykli (ramię A oraz C), z ramieniem gdzie lek ten stosowano jedynie przez 3 cykle (ramię B).

Tabela 39. Ocena całkowitej odpowiedzi patologicznej; badanie *TRYPHAENA*.

Definicja pCR	n (%) [95% CI]^			RB (95% CI)*		RD (95% CI)*	
	Ramię A N = 73	Ramię B N = 75	Ramię C N = 77	A vs B	C vs B	A vs B	C vs B
bpCR (ypT0/is)	45 (61,6%) [49,5%; 72,8%]	43 (57,3%) [45,4%; 68,7%]	51 (66,2%) [54,6%; 76,6%]	1,08 (0,82; 1,40) p = 0,5935	0,04 (-0,11; 0,20) p = 0,5929	1,16 (0,90; 1,49) p = 0,2619	0,09 (-0,06; 0,24) p = 0,2570
tpCR (ypT0/is ypN0)	41 (56,2%) [44,1%; 67,8%]	41 (54,7%) [42,7%; 66,2%]	49 (63,6%) [51,9%; 74,3%]	1,03 (0,77; 1,37) p = 0,8546	0,01 (-0,15; 0,18) p = 0,8546	1,16 (0,89; 1,52) p = 0,2637	0,09 (-0,07; 0,25) p = 0,2588
ypT0	41 (56,2%)	36 (48,0%)	41 (53,2%)	1,17 (0,86; 1,60) p = 0,3218	0,08 (-0,08; 0,24) p = 0,3186	1,11 (0,81; 1,52) p = 0,5188	0,05 (-0,11; 0,21) p = 0,5172
GBG tpCR (ypT0 ypN0)	37 (50,7%) [38,7%; 62,6%]	34 (45,3%) [33,8%; 57,3%]	40 (51,9%) [40,3%; 63,5%]	1,12 (0,80; 1,56) p = 0,5152	0,05 (-0,11; 0,21) p = 0,5141	1,15 (0,83; 1,59) p = 0,4164	0,07 (-0,09; 0,22) p = 0,4136

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przedziały ufności dla bpCR pochodzą z dokumentu *EPAR Perjeta*.

Ponad połowa chorych uczestniczących w badaniu *TRYPHAENA* uzyskała całkowitą odpowiedź kliniczną w piersi (bpCR): 45 (61,6%) chorych w ramieniu A, 43 (57,3%) w ramieniu B oraz 51 (66,2%) w ramieniu C. Odsetki te były nieco niższe, lecz wciąż większe niż 50%, gdy w definicji odpowiedzi na leczenie uwzględniono ocenę w węzłach chłonnych: 41 (56,2%) w ramieniu A, 41 (54,7%) w ramieniu B oraz 49 (63,6%) w ramieniu C. Dla pozostałych definicji pCR odsetek kobiet uzyskujących daną odpowiedź oscylował wokół wartości 50%.

Prawdopodobieństwo uzyskania pCR nie różniło się istotnie między grupami, w których pertuzumab stosowano przez pełne 6 cykli, a grupą w której lek ten stosowano przez 3 cykle.

1.6.4.3. Kliniczna odpowiedź na leczenie

Informacje odnośnie odpowiedzi na leczenie odnotowanej w trakcie leczenia neoadjuwantowego w badaniu TRYPHAENA przedstawiono w tabeli poniżej. Odpowiedź na leczenie była oceniana według lokalnej praktyki danego ośrodka, przy pomocy badania fizykalnego lub mammografii, lub innych konwencjonalnych metod obrazowania (badanie ultradźwiękowe, tomografia komputerowa, obrazowanie RTG lub rezonansem magnetycznym). W badaniu wyróżniono całkowitą oraz częściową odpowiedź na leczenie, ogólną odpowiedź na leczenie (uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej), a także chorobę stabilną oraz progresję choroby. W niniejszej analizie obliczono dodatkowo różnice w prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupach gdzie pertuzumab stosowano przez wszystkie 6 cykli (ramię A oraz C), w porównaniu do grupy gdzie lek ten stosowano jedynie przez 3 cykle (ramię B).

Tabela 40. Ocena odpowiedzi na leczenie w okresie neoadjuwantowym; badanie TRYPHAENA.

	n (%)			RB (95% CI)*		RD (95% CI)*	
	Ramię A N = 73	Ramię B N = 75	Ramię C N = 77	A vs B	C vs B	A vs B	C vs B
Kliniczna odpowiedź na leczenie ogółem (całkowita lub częściowa)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)	0,97 (0,89; 1,06) p = 0,4864	0,95 (0,86; 1,04) p = 0,2479	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4848	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,2438
• Całkowita odpowiedź na leczenie	37 (50,7%)	21 (28,0%)	31 (40,3%)	1,81 (1,18; 2,78) p = 0,0065	1,44 (0,91; 2,26) p = 0,1166	0,23 (0,07; 0,38) NNT = 5 (3; 14) p = 0,0037	0,12 (-0,03; 0,27) p = 0,1078
• Częściowa odpowiedź na leczenie	30 (41,1%)	50 (66,7%)	38 (49,4%)	0,62 (0,45; 0,85) p = 0,0029	0,74 (0,56; 0,98) p = 0,0334	-0,26 (-0,41; -0,10) NNT = 4 (3; 10) p = 0,0013	-0,17 (-0,33; -0,02) NNT = 6 (4; 54) p = 0,0280
Choroba stabilna	3 (4,1%)	1 (1,3%)	5 (6,5%)	-	-	-	-
Progresja choroby	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	RR = 0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5094	RR = 0,32 (0,01; 7,85) p = 0,4889	RR = -0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4730	RR = -0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4671
Brak oceny	3 (4,1%)	2 (2,7%)	3 (3,9%)	-	-	-	-
Czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej, mediana	3,6 tygodni	6,9 tygodni	4,9 tygodni	-	-	-	-

W leczeniu neoadjuwantowym zastosowanym w ramach badania TRYPHAENA, znaczna większość kobiet uzyskała odpowiedź na leczenie ogółem (czyli odpowiedź częściową lub całkowitą) – 67 (91,8%) w ramieniu A, 71 (94,7%) w ramieniu B oraz 69 (89,6%) w ramieniu C. Progresję choroby

w trakcie terapii neoadjuwantowej stwierdzono tylko u 1 (1,3%) kobiety, leczonej w ramieniu B. Około 3-4% kobiet nie miało wykonanej oceny odpowiedzi na leczenie.

Prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie było zbliżone w ramionach w których pertuzumab podawano przez 6 cykli oraz w ramieniu gdzie pertuzumab podawano przez 3 cykle, choć w przypadku poszczególnych składowych tej odpowiedzi (odpowiedź całkowita oraz częściowa) obserwowano znamienne różnice między grupami. Całkowita odpowiedź na leczenie była stwierdzana niemal dwukrotnie częściej u chorych z ramienia A, w porównaniu do ramienia B: RB 1,81 (95% CI: 1,18; 2,78), NNT = 5 (95% CI: 3; 14), $p = 0,0065$, z kolei odpowiedź częściowa była stwierdzana istotnie częściej w ramieniu B w porównaniu zarówno do ramienia A: 0,62 (95% CI: 0,45; 0,85), NNT = 4 (95% CI: 3; 10), $p = 0,0029$ (A vs B), jak i ramienia C: 0,74 (95% CI: 0,56; 0,98), NNT = 6 (95% CI: 4; 54), $p = 0,0334$ (C vs B). Ryzyko progresji choroby było podobne w analizowanych grupach.

W dokumencie EPAR dla leku Perjeta (EPAR Perjeta) odnaleziono informacje odnośnie czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej – najkrótszą medianę odnotowano w ramieniu A (3,6 tygodni), z kolei w ramieniu C mediana ta była dłuższa i wyniosła 4,9 tygodni, natomiast w ramieniu B, gdzie pertuzumab stosowano jedynie przez 3 ostatnie z 6 cykli, mediana czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej była najdłuższa i wyniosła 6,9 tygodnia.

1.6.4.4. Zabiegi oszczędzające (BCS)

W badaniu TRYPHAENA autorzy przedstawili informacje odnośnie odsetka kobiet, u których wstępnie zaplanowano mastektomię, a u których ostatecznie wykonano zabieg oszczędzający – dane te podsumowano w tabeli poniżej. Dodatkowo, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania zabiegu oszczędzającego po terapii neoadjuwantowej zawierającej 6 cykli pertuzumabu (ramiona A oraz C), w porównaniu do terapii zawierającej 3 cykle leczenia tym lekiem (ramię B).

Tabela 41. Odsetek zabiegów oszczędzających; badanie TRYPHAENA.

	n (%)			RB (95% CI)*		RD (95% CI)*	
	Ramię A N = 73	Ramię B N = 75	Ramię C N = 77	A vs B	C vs B	A vs B	C vs B
Planowana mastektomia	46 (63,0%*)	36 (48,0%*)	37 (48,1%*)	-	-	-	-
Zabiegi oszczędzające	10* (21,7%)	6* (16,7%)	10* (27,0%)	1,30 (0,52; 3,25) $p = 0,5686$	1,62 (0,66; 4,00) $p = 0,2936$	0,05 (-0,12; 0,22) $p = 0,5595$	0,10 (-0,08; 0,29) $p = 0,2798$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu TRYPHAENA 46 (63,0%) kobiet w ramieniu A, 36 (48,0%) kobiet w ramieniu B oraz 37 (48,1%) kobiet w ramieniu C zostało wstępnie zakwalifikowanych do mastektomii. Wśród tych kobiet

u odpowiednio 10 (21,7%), 6 (16,7%) oraz 10 (27,0%) przeprowadzono zabieg oszczędzający zamiast planowanej mastektomii.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie uzyskania zabiegu oszczędzającego (w przypadku wcześniejszej kwalifikacji do mastektomii) po terapii neoadjuwantowej zawierającej 6 cykli pertuzumabu, w porównaniu do terapii zawierającej 3 cykle tego leku.

1.6.5. Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa terapii neoadjuwantowej z pertuzumabem oraz trastuzumabem była głównym celem badania *TRYPHAENA*, a kardiologiczne punkty końcowe: upośledzenie czynności lewej komory serca (LVSD) oraz zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) były głównymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu. W ocenie bezpieczeństwa rozpatrywano również ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich (ang. *serious*) AEs oraz zgonów.

LVEF było mierzone przy pomocy EKG lub MUGA i wybrana dla danej pacjentki metoda była stosowana następnie w trakcie całego badania. Ocena LVEF (zarówno lokalna, jak i centralna) była wykonywana wyjściowo, w trakcie cyklu 2,4 oraz 6, przed cyklem 7, w czasie cykli 10, 12, 15 oraz 18 (tylko ramię B), oraz podczas ostatniej wizyty lub wycofania z badania. W trakcie dalszego okresu obserwacji ocena LVEF odbywała się co 6 miesięcy przez 2 lata, następnie co rok przez kolejne 2 lata. Zdarzenia niepożądane monitorowano stale i stopniowano według kryteriów NCI-CTC (wersja 3.0).

Dodatkowo, w niniejszej analizie przeprowadzono porównanie ryzyka wystąpienia danych zdarzeń niepożądanych u pacjentek otrzymujących chemioterapię zawierającą antracyklin (ramię A oraz B) oraz pacjentek otrzymujących chemioterapię bez antracyklin (opartą na karboplatynie, ramię C).

1.6.5.1. Upośledzenie czynności lewej komory serca (LVSD)

Upośledzenie czynności lewej komory serca (w ocenie badaczy) było jednym z głównych punktów końcowych próby *TRYPHAENA*. Autorzy przedstawili dane odnośnie częstości występowania LVSD bez względu na ciężkość, oraz dane odnośnie objawowego LVSD, traktowanego jako ciężkie (ang. *serious*) zdarzenie niepożądane. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej, zarówno dla okresu z leczeniem neoadjuwantowym, jak i okresu terapii adjuwantowej oraz dalszej obserwacji.

Tabela 42. Upośledzenie czynności lewej komory serca (LVSD); badanie TRYPHAENA.

Okres leczenia	n (%) [95% CI]			RR (95% CI)*		RD (95% CI)*	
	Ramię A	Ramię B	Ramię C	A vs C	B vs C	A vs C	B vs C
LVSD (każdego stopnia)							
Leczenie neoadjuwantowe (N = 72 vs 75 vs 76)	4 (5,6%) [1,5%; 13,6%]	3 (4,0%) [0,8%; 11,2%]	2 (2,6%) [0,3%; 9,2%]	2,11 (0,40; 11,18) p = 0,3795	1,52 (0,26; 8,84) p = 0,6411	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3705	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6386
Leczenie adjuwantowe (N = 68 vs 65 vs 67)	4 (5,9%) [1,6%; 14,4%]	5 (7,7%) [2,5%; 17,0%]	3 (4,5%) [0,9%; 12,5%]	1,31 (0,31; 5,65) p = 0,7138	1,72 (0,43; 6,90) p = 0,4455	0,01 (-0,06; 0,09) p = 0,7124	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4397
Dalsza obserwacja (mediana 20-21 m-cy) (N = 70 vs 75 vs 74)	1 (1,4%) [0,0%; 7,7%]	2 (2,7%) [0,3%; 9,3%]	1 (1,4%) [0,0%; 7,3%]	1,06 (0,07; 16,58) p = 0,9684	1,97 (0,18; 21,30) p = 0,5755	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9685	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5664
Dalsza obserwacja (mediana ok. 61 m-cy) (N = 72 vs 75 vs 76)	2 (2,8%)	3 (4,0%)	4 (5,3%)	0,53 (0,10; 2,79) p = 0,4523	0,76 (0,18; 3,28) p = 0,7130	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4389	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,7117
Objawowe LVSD (stopnia ≥ 3, SAE)							
Leczenie neoadjuwantowe (N = 72 vs 75 vs 76)	0 (0,0%) [0,0%; 5,0%]	2 (2,7%) [0,3%; 9,3%]	0 (0,0%) [0,0%; 4,7%]	-	5,07 (0,25; 103,78) p = 0,2923	-	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2341
Leczenie adjuwantowe (N = 68 vs 65 vs 67)	0 (0,0%) [0,0%; 5,3%]	0 (0,0%) [0,0%; 5,5%]	1 (1,5%) [0,0%; 8,0%]	0,33 (0,01; 7,92) p = 0,4931	0,34 (0,01; 8,28) p = 0,5104	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,4672	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,4723
Dalsza obserwacja (mediana 20-21 m-cy) (N = 70 vs 75 vs 74)	0 (0,0%) [0,0%; 5,1%]	1 (1,3%) [0,0%; 7,2%]	0 (0,0%) [0,0%; 4,9%]	-	2,96 (0,12; 71,52) p = 0,5041	-	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4715
Dalsza obserwacja (mediana ok. 61 m-cy) (N = 72 vs 75 vs 76)		1 (0,4%*)		-	-	-	-

W okresie leczenia neoadjuwantowego, częstość występowania LVSD bez względu na stopień była niska i wyniosła od 2,6% w ramieniu C, do 5,6% w ramieniu A. Z kolei objawowe LVSD stwierdzono tylko u dwóch chorych (duszność oraz zmęczenie) w ramieniu B, częstość tego zdarzenia wyniosła więc 2,7% (95% CI: 0,3%; 9,3%). Zaznaczyć jednak należy, że jedna z tych dwóch pacjentek doświadczyła zdarzenia podczas pierwszych 3 cykli, w których podawano samą chemioterapię bez pertuzumabu. Tak więc w całym okresie terapii neoadjuwantowej, wśród wszystkich ocenianych pacjentek tylko 1/223 (0,4%) doświadczyła objawowego LVSD podczas terapii pertuzumabem. Oba stwierdzone przypadki ustąpiły po wycofaniu leczenia i zastosowaniu odpowiednich leków dla danego zdarzenia.

Porównując ramiona, w których stosowano chemioterapię opartą na antracyklinie (ramię A oraz B) z ramieniem, gdzie stosowano karboplatynę (ramię C), nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w częstości występowania LVSD (zarówno ogółem, jak również objawowego).

Odsetek pacjentek, u których stwierdzono LVSD w okresie leczenia adjuwantowego był nieco wyższy niż w okresie terapii neoadjuwantowej i wyniósł od 4,5% do 7,7%, natomiast w dalszym okresie obserwacji zdarzenia LVSD obserwowano tylko w pojedynczych przypadkach (1,4%-2,7%). Objawowe LVSD były bardzo rzadkie – stwierdzono je u 1 chorej w trakcie leczenia adjuwantowego, oraz u 1 w dalszym okresie obserwacji.

W doniesieniu konferencyjnym *Schneeweiss 2016* przedstawiono dane z dłuższego okresu obserwacji, niż w głównej publikacji – mediana 61,1 miesiący w ramieniu A, 61,8 miesiący w ramieniu B oraz 60,9 miesiący w ramieniu C. W tym dłuższym okresie obserwacji zdarzenia LVSD ogółem stwierdzono u 2/72 (2,8%) kobiet z ramienia A, 3/75 (4,0%) kobiet w ramieniu B, oraz u 4/76 (5,3%) pacjentek z ramienia C. Wśród tych chorych, tylko jedna pacjentka doświadczyła objawowego LVSD.

1.6.5.2. Zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)

W badaniu *TRYPHAENA* jako jeden z głównych punktów końcowych rozpatrywano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) o ≥ 10 punktów procentowych w porównaniu do wartości wyjściowej, do $< 50\%$. Dane odnośnie liczby oraz odsetka pacjentek, u których stwierdzono takie zdarzenie niepożądane w danym okresie leczenia, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 43. Zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF); badanie *TRYPHAENA*.

Okres leczenia	n (%) [95% CI]			RR (95% CI)*		RD (95% CI)*	
	Ramię A	Ramię B	Ramię C	A vs C	B vs C	A vs C	B vs C
Zmniejszenie LVEF ≥ 10 p.p do $< 50\%$							
Leczenie neoadjuwantowe (N = 72 vs 75 vs 76)	4 (5,6%) [1,5%; 13,6%]	4 (5,3%) [1,5%; 13,1%]	3 (3,9%) [0,8%; 11,1%]	1,41 (0,33; 6,07) p = 0,6468	1,35 (0,31; 5,83) p = 0,6867	0,02 (-0,05; 0,08) p = 0,6462	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,6856
Leczenie adjuwantowe (N = 68 vs 65 vs 67)	4 (5,9%) [1,6%; 14,4%]	8 (12,3%) [5,5%; 22,8%]	3 (4,5%) [0,9%; 12,5%]	1,31 (0,31; 5,65) p = 0,7138	2,75 (0,76; 9,91) p = 0,1222	0,01 (-0,06; 0,09) p = 0,7124	0,08 (-0,02; 0,17) p = 0,1024
Dalsza obserwacja (mediana 20-21 m-cy) (N = 70 vs 75 vs 74)	3 (4,3%) [0,9%; 12,0%]	4 (5,3%) [1,5%; 13,1%]	2 (2,7%) [0,3%; 9,4%]	1,59 (0,27; 9,21) p = 0,6075	1,97 (0,37; 10,45) p = 0,4241	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,6059	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4121
Dalsza obserwacja (mediana ok. 61 m-cy) (N = 72 vs 75 vs 76)	8 (11,1%)	12 (16,0%)	9 (11,8%)	0,94 (0,38; 2,30) p = 0,8892	1,35 (0,61; 3,02) p = 0,4628	-0,01 (-0,11; 0,10) p = 0,8890	0,04 (-0,07; 0,15) p = 0,4599

W trakcie leczenia neoadjuwantowego opisywane zdarzenie niepożądane występowało rzadko – najmniejszy odsetek chorych ze zmniejszeniem LVEF o ≥ 10 p.p. do $< 50\%$ odnotowano w ramieniu C, w którym wyniósł 3,9% (95% CI: 0,8%; 11,1%). W pozostałych ramionach odsetek ten był zbliżony i wyniósł 5,6% (95% CI: 1,5%; 13,6%) w ramieniu A oraz 5,3% (95% CI: 1,5%; 13,1%) w ramieniu B.

Porównując ramiona, w których stosowano chemioterapię opartą na antracyklinie (ramię A oraz B) z ramieniem, gdzie stosowano karboplatynę (ramię C), nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic, więc rodzaj zastosowanej terapii nie wpływał istotnie na ryzyko wystąpienia opisywanego zmniejszenia LVEF.

W dalszych okresach leczenia częstość występowania opisywanego zdarzenia niepożądanego pozostawała niska, z częstością 2,7% do około 6%, jedynie w grupie B podczas leczenia adjuwantowego odnotowano wyższą wartość tego odsetka, która wyniosła 12,3% (95% CI: 5,5%; 22,8%).

W dłuższym okresie obserwacji, przedstawionym w publikacji *Schneeweiss 2016* opisywane zmniejszenie LVEF odnotowano łącznie u 8 (11,1%) kobiet z ramienia A, 12 (16,0%) chorych z ramienia B oraz 9 (11,8%) kobiet z ramienia C.

1.6.5.3. Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane

Informacje o częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) w trakcie fazy neoadjuwantowego leczenia w ramach badania *TRYPHAENA* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych; badanie *TRYPHAENA*.

	n (%)			RR (95% CI)*		RD (95% CI)*	
	Ramię A N = 72	Ramię B N = 75	Ramię C N = 76	A vs C	B vs C	A vs C	B vs C
Ogółem	20* (27,8%)	15* (20,0%)	27* (35,5%)	0,78 (0,48; 1,26) p = 0,3151	0,56 (0,33; 0,97) p = 0,0387	-0,08 (-0,23; 0,07) NNT = 7 (4; 69) p = 0,3090	-0,16 (-0,30; -0,01) p = 0,0305
Gorączka neutropeniczna	10* (13,9%)	4* (5,3%)	11* (14,5%)	0,96 (0,43; 2,12) p = 0,9188	0,37 (0,12; 1,11) p = 0,0750	-0,01 (-0,12; 0,11) p = 0,9188	-0,09 (-0,19; 0,00) p = 0,0568
Neutropenia	2* (2,8%)	3* (4,0%)	1* (1,3%)	2,11 (0,20; 22,78) p = 0,5381	3,04 (0,32; 28,57) p = 0,3307	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5315	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,3043
Biegunka	1* (1,4%)	3* (4,0%)	4* (5,3%)	0,26 (0,03; 2,31) p = 0,2283	0,76 (0,18; 3,28) p = 0,7130	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1829	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,7117

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W trakcie leczenia neoadjuwantowego ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowywano najczęściej w ramieniu C badania (35,5%), w dalszej kolejności w ramieniu A (27,8%) oraz w ramieniu B (20,0%). Najczęściej obserwowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna (13,9% w ramieniu A, 5,3% w ramieniu B oraz 14,5% w ramieniu C), przy czym w ramieniu B występowała znacznie rzadziej niż w pozostałych ramionach. Neutropenia oraz biegunka klasyfikowane jako SAEs występowały u 1,3-5,3% kobiet.

W większości przeprowadzonych porównań nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne znamienne różnice odnotowano w porównaniu ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w porównaniu ramienia B z ramieniem C: ryzyko wystąpienia opisywanych zdarzeń było istotnie mniejsze u pacjentek otrzymujących chemioterapię z antracyklinami, w porównaniu do pacjentek otrzymujących chemioterapię z karboplatyną: RR = 0,56 (95% CI: 0,33; 0,97), NNT = 7 (95% CI: 4; 69), p = 0,0387.

Autorzy publikacji podali, że w trakcie leczenia adjuwantowego ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ≤ 2 pacjentek w każdym z ramion.

1.6.5.4. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Autorzy próby TRYPHAENA przedstawili informacje odnośnie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowanych w okresie leczenia neoadjuwantowego, oraz adjuwantowego. Dane odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia neoadjuwantowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Zdarzenia niepożądane odnotowane w fazie leczenia neoadjuwantowego; badanie TRYPHAENA.

Zdarzenie niepożądane	n (%)			RR (95% CI)*		RD (95% CI)*	
	Ramię A N = 72	Ramię B N = 75	Ramię C N = 76	A vs C	B vs C	A vs C	B vs C
10 najczęstszych zdarzeń niepożądanych (jakiegokolwiek stopień ciężkości)							
Biegunka	44 (61,1%)	46 (61,3%)	55 (72,4%)	0,84 (0,67; 1,06) p = 0,1510	0,85 (0,68; 1,06) p = 0,1534	-0,11 (-0,26; 0,04) p = 0,1438	-0,11 (-0,26; 0,04) p = 0,1471
Łysienie	35 (48,6%)	39 (52,0%)	41 (53,9%)	0,90 (0,66; 1,24) p = 0,5176	0,96 (0,71; 1,30) p = 0,8106	-0,05 (-0,21; 0,11) p = 0,5157	-0,02 (-0,18; 0,14) p = 0,8105
Nudności	38 (52,8%)	40 (53,3%)	34 (44,7%)	1,18 (0,85; 1,64) p = 0,3291	1,19 (0,86; 1,65) p = 0,2929	0,08 (-0,08; 0,24) p = 0,3264	0,09 (-0,07; 0,24) p = 0,2889
Neutropenia	37 (51,4%)	35 (46,7%)	37 (48,7%)	1,06 (0,76; 1,46) p = 0,7422	0,96 (0,69; 1,34) p = 0,8041	0,03 (-0,13; 0,19) p = 0,7421	-0,02 (-0,18; 0,14) p = 0,8040
Wymioty	29 (40,3%)	27 (36,0%)	30 (39,5%)	1,02 (0,69; 1,52) p = 0,9204	0,91 (0,60; 1,37) p = 0,6601	0,01 (-0,15; 0,17) p = 0,9205	-0,03 (-0,19; 0,12) p = 0,6595
Zmęczenie	26 (36,1%)	27 (36,0%)	32 (42,1%)	0,86 (0,57; 1,29) p = 0,4572	0,86 (0,57; 1,28) p = 0,4435	-0,06 (-0,22; 0,10) p = 0,4541	-0,06 (-0,22; 0,09) p = 0,4410
Niedokrwistość	14 (19,4%)	6 (8,0%)	28 (36,8%)	0,53 (0,30; 0,92) p = 0,0239	0,22 (0,10; 0,49) p = 0,0003	-0,17 (-0,32; -0,03) NNT = 6 (4; 32)	-0,29 (-0,41; -0,16) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001

Zdarzenie niepożądane	n (%)			RR (95% CI)*		RD (95% CI)*	
	Ramię A N = 72	Ramię B N = 75	Ramię C N = 76	A vs C	B vs C	A vs C	B vs C
p = 0,0162							
Zapalenie błon śluzowych	17 (23,6%)	15 (20,0%)	13 (17,1%)	1,38 (0,72; 2,63) p = 0,3282	1,17 (0,60; 2,29) p = 0,6478	0,07 (-0,06; 0,19) p = 0,3251	0,03 (-0,09; 0,15) p = 0,6471
Zaparcia	13 (18,1%)	17 (22,7%)	12 (15,8%)	1,14 (0,56; 2,34) p = 0,7133	1,44 (0,74; 2,80) p = 0,2877	0,02 (-0,10; 0,14) p = 0,7133	0,07 (-0,06; 0,19) p = 0,2820
Niestrawność	18 (25,0%)	6 (8,0%)	17 (22,4%)	1,12 (0,63; 1,99) p = 0,7066	0,36 (0,15; 0,86) p = 0,0212	0,03 (-0,11; 0,16) p = 0,7066	-0,14 (-0,26; -0,03) NNT = 7 (4; 32) p = 0,0119
10 najczęstszych zdarzeń niepożądanych (stopień ciężkości ≥ 3)							
Neutropenia	34 (47,2%)	32 (42,7%)	35 (46,1%)	1,03 (0,73; 1,45) p = 0,8866	0,93 (0,65; 1,33) p = 0,6757	0,01 (-0,15; 0,17) p = 0,8866	-0,03 (-0,19; 0,12) p = 0,6752
Gorączka neutropeniczna	13 (18,1%)	7 (9,3%)	13 (17,1%)	1,06 (0,53; 2,12) p = 0,8793	0,55 (0,23; 1,29) p = 0,1682	0,01 (-0,11; 0,13) p = 0,8794	-0,08 (-0,18; 0,03) p = 0,1555
Leukopenia	14 (19,4%)	9 (12,0%)	9 (11,8%)	1,64 (0,76; 3,56) p = 0,2085	1,01 (0,43; 2,41) p = 0,9761	0,08 (-0,04; 0,19) p = 0,2019	0,00 (-0,10; 0,10) p = 0,9761
Biegunka	3 (4,2%)	4 (5,3%)	9 (11,8%)	0,35 (0,10; 1,25) p = 0,1059	0,45 (0,14; 1,40) p = 0,1679	-0,08 (-0,16; 0,01) p = 0,0805	-0,07 (-0,15; 0,02) p = 0,1502
Niedokrwistość	1 (1,4%)	2 (2,7%)	13 (17,1%)	0,08 (0,01; 0,60) p = 0,0143	0,16 (0,04; 0,67) p = 0,0122	-0,16 (-0,25; -0,07) NNT = 7 (5; 15) p = 0,0005	-0,14 (-0,24; -0,05) NNT = 7 (5; 20) p = 0,0021
Trombocytopenia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (11,8%)	0,06 (0,00; 0,94) p = 0,0449	0,05 (0,00; 0,90) p = 0,0421	-0,12 (-0,19; -0,04) NNT = 9 (6; 24) p = 0,0022	-0,12 (-0,19; -0,04) NNT = 9 (6; 24) p = 0,0022
Wymioty	0 (0,0%)	2 (2,7%)	4 (5,3%)	0,12 (0,01; 2,14) p = 0,1479	0,51 (0,10; 2,68) p = 0,4241	-0,05 (-0,11; 0,00) p = 0,0641	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4121
Nadwrażliwość na leki	2 (2,8%)	0 (0,0%)	2 (2,6%)	1,06 (0,15; 7,30) p = 0,9563	0,20 (0,01; 4,15) p = 0,3002	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9563	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2364
Zmęczenie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (3,9%)	0,15 (0,01; 2,87) p = 0,2080	0,14 (0,01; 2,75) p = 0,1985	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1235	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1214
Wzrost aktywności ALT	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (3,9%)	0,15 (0,01; 2,87) p = 0,2080	0,14 (0,01; 2,75) p = 0,1985	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1235	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1214

Autorzy publikacji przedstawili po 10 najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ogółem, oraz w 3 lub wyższym stopniu ciężkości. Wśród zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień ciężkości, najczęściej obserwowano biegunkę, łysienie, nudności oraz neutropenię – każde z nich stwierdzano u więcej niż połowy pacjentek w jednym z ocenianych ramion. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych były generalnie zbliżone w analizowanych ramionach, choć można zauważyć, że niedokrwistość oraz zaparcia występowały wyraźnie rzadziej w grupie C (8% dla obu zdarzeń vs 19-37% w pozostałych ramionach). Spośród zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu ciężkości lub wyższym, najczęściej obserwowano neutropenię (wystąpiła u niemal połowy chorych), gorączkę neutropeniczną oraz leukopenię. Ogółem można stwierdzić większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 . stopniu ciężkości lub wyższym w ramieniu C, w porównaniu do pozostałych ramion – dla zdarzeń biegunki, niedokrwistości, trombocytopenii, wymiotów, nadwrażliwości na leki, zmęczenia oraz wzrostu aktywności ALT częstość występowania wyniosła od 3,9% do 11,8%, podczas gdy w pozostałych ramionach zdarzenia te prawie nie występowały (1-2 przypadków niedokrwistości oraz nadwrażliwości na leki).

Hematologiczne zdarzenia niepożądane (niedokrwistość oraz trombocytopenia) występowały znacznie rzadziej w ramionach, gdzie chemioterapia oparta była na antracyklinach, w porównaniu do ramienia C, gdzie stosowano karboplatynę: RR = 0,53 (95% CI: 0,30; 0,92), NNT = 6 (95% CI: 4; 32), p = 0,0239 (ramię A vs C) oraz RR = 0,22 (95% CI: 0,10; 0,49), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), p = 0,0003 (ramię B vs C) dla niedokrwistości w jakimkolwiek stopniu ciężkości, oraz odpowiednio 0,08 (95% CI: 0,01; 0,60), NNT = 7 (95% CI: 5; 15), p = 0,0143 i 0,16 (95% CI: 0,04; 0,67), NNT = 7 (95% CI: 5; 20), p = 0,0122 dla niedokrwistości w 3. lub 4. stopniu ciężkości. Trombocytopenia w 3. lub 4. stopniu ciężkości również występowała znacznie rzadziej u pacjentek otrzymujących chemioterapię z antracyklinami, w porównaniu do karboplatyny, RR = 0,06 (95% CI: 0,00; 0,94), NNT = 9 (95% CI: 6; 24), p = 0,0449 (ramię A vs C), oraz RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,90), NNT = 9 (95% CI: 6; 24), p = 0,0421 (ramię B vs C). Spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, stwierdzono mniejsze ryzyko wystąpienia niestrawności w ramieniu B w porównaniu do ramienia C: RR = 0,36 (95% CI: 0,15; 0,86), NNT = 7 (95% CI: 4; 32), p = 0,0212.

Zdarzenia niepożądane najczęściej występujące w trakcie leczenia adjuwantowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 46. Poszczególne zdarzenia niepożądane odnotowane w fazie leczenia adjuwantowego; badanie TRYPHAENA.

Zdarzenie niepożądane	n (%)			RR (95% CI)*		RD (95% CI)*	
	Ramię A N = 68	Ramię B N = 65	Ramię C N = 67	A vs C	B vs C	A vs C	B vs C
11 najczęstszych zdarzeń niepożądanych (jakiegokolwiek stopień ciężkości)							
Popromienne uszkodzenie skóry	11 (16,2%)	14 (21,5%)	7 (10,4%)	1,55 (0,64; 3,75) p = 0,3332	2,06 (0,89; 4,78) p = 0,0917	0,06 (-0,06; 0,17) p = 0,3252	0,11 (-0,01; 0,23) p = 0,0794
Ból stawów	11 (16,2%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)	1,81 (0,71; 4,60) p = 0,2155	2,06 (0,82; 5,17) p = 0,1227	0,07 (-0,04; 0,18) p = 0,2025	0,10 (-0,02; 0,21) p = 0,1097
Uderzenia gorąca	9 (13,2%)	6 (9,2%)	4 (6,0%)	2,22 (0,72; 6,85) p = 0,1667	1,55 (0,46; 5,23) p = 0,4833	0,07 (-0,03; 0,17) p = 0,1484	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4796
Biegunka	7 (10,3%)	5 (7,7%)	6 (9,0%)	1,15 (0,41; 3,24) p = 0,7923	0,86 (0,28; 2,68) p = 0,7932	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,7919	-0,01 (-0,11; 0,08) p = 0,7927
Ból głowy	9 (13,2%)	5 (7,7%)	3 (4,5%)	2,96 (0,84; 10,45) p = 0,0924	1,72 (0,43; 6,90) p = 0,4455	0,09 (-0,01; 0,18) p = 0,0695	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4397
Zmęczenie	6 (8,8%)	4 (6,2%)	5 (7,5%)	1,18 (0,38; 3,69) p = 0,7729	0,82 (0,23; 2,94) p = 0,7660	0,01 (-0,08; 0,11) p = 0,7724	-0,01 (-0,10; 0,07) p = 0,7651
Bóle klatki piersiowej (mięśniowe i kości)	5 (7,4%)	3 (4,6%)	5 (7,5%)	0,99 (0,30; 3,25) p = 0,9806	0,62 (0,15; 2,48) p = 0,4981	0,00 (-0,09; 0,09) p = 0,9806	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4909
Bóle mięśniowe i kostne	6 (8,8%)	5 (7,7%)	2 (3,0%)	2,96 (0,62; 14,13) p = 0,1745	2,58 (0,52; 12,81) p = 0,2474	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1463	0,05 (-0,03; 0,12) p = 0,2280
Rumień	5 (7,4%)	2 (3,1%)	6 (9,0%)	0,82 (0,26; 2,56) p = 0,7342	0,34 (0,07; 1,64) p = 0,1805	-0,02 (-0,11; 0,08) p = 0,7337	-0,06 (-0,14; 0,02) p = 0,1510
Obrzęk obwodowy	6 (8,8%)	3 (4,6%)	4 (6,0%)	1,48 (0,44; 5,00) p = 0,5300	0,77 (0,18; 3,32) p = 0,7293	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,5256	-0,01 (-0,09; 0,06) p = 0,7278
Ból mięśni	3 (4,4%)	10 (15,4%)	0 (0,0%)	6,90 (0,36; 131,04) p = 0,1986	21,64 (1,29; 361,81) p = 0,0324	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1200	0,15 (0,06; 0,24) NNH = 7 (5; 16) p = 0,0009
Zdarzenia niepożądane (stopień ciężkości ≥ 3) występujące u > 1 chorej							
Neutropenia	3 (4,4%)	3 (4,6%)	1 (1,5%)	2,96 (0,32; 27,71) p = 0,3425	3,09 (0,33; 28,97) p = 0,3227	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3137	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,2970
Zapalenie płuc	2 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4,93 (0,24; 100,75) p = 0,3003	NS	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2350	NS
Rumień	2 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4,93 (0,24; 100,75) p = 0,3003	-	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2350	-

W trakcie leczenia adjuwantowego najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były urazy skóry w wyniku napromieniowania oraz bóle stawów, które wystąpiły u > 10% chorych. Wśród zdarzeń niepożądanych w stopniu ciężkości ≥ 3 ., najczęściej odnotowywano neutropenię (< 5%). Poza bólem mięśni, występującym znamienne częściej u chorych otrzymujących chemioterapię opartą na antracyklinach ($p = 0,0324$), nie stwierdzono znamienych różnic w częstości zdarzeń niepożądanych w grupach otrzymujących antracyklin lub karboplatynę.

1.6.5.5. Zgony

W trakcie leczenia neoadjuwantowego w ramach badania *TRYPHAENA* nie stwierdzono żadnego zgonu. Jedna pacjentka (ramię A) zmarła w fazie dalszej obserwacji z powodu progresji choroby na etapie leczenia adjuwantowego. Kolejne 5 zgonów odnotowano w fazie dalszego leczenia, wszystkie w wyniku nawrotu choroby (1 w ramieniu A, 2 w ramieniu B oraz 2 w ramieniu C).

1.7. Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach i karboplatynie, lub taksanach i antracyklinach (badanie TRAIN-2)

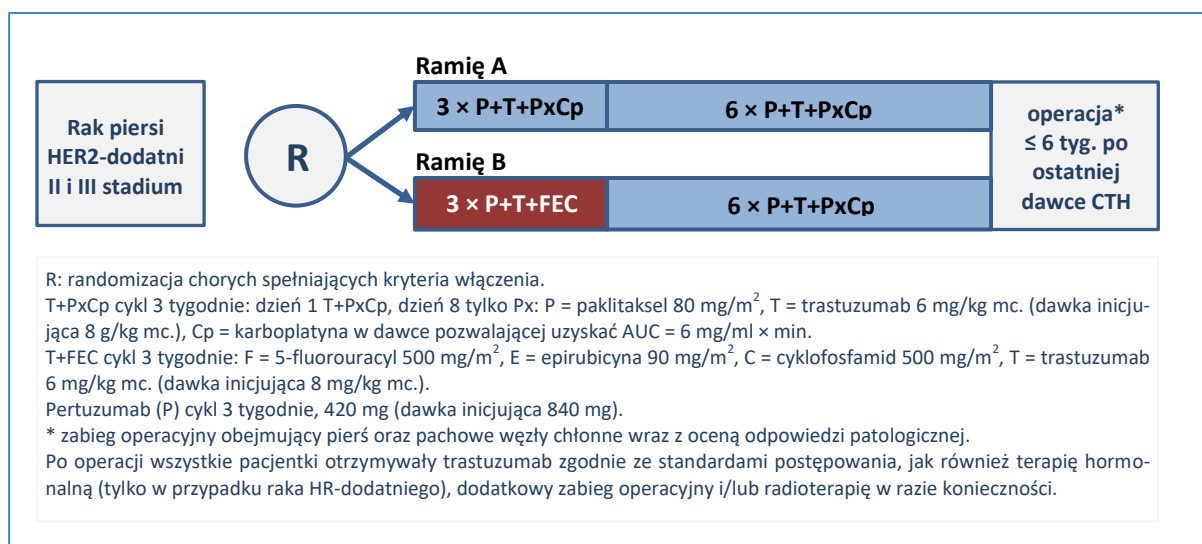
1.7.1. Opis metodyki badań

Do poszerzonej oceny efektywności klinicznej pertuzumabu stosowanego w terapii neoadjuwantowej u chorych na raka piersi HER2-dodatniego w połączeniu z trastuzumabem i chemioterapią włączono badanie 3 fazy TRAIN-2 (publikacja *van Ramshorst 2016*). Przedstawione w publikacji wyniki dotyczyły porównania bezpieczeństwa skojarzenia pertuzumabu i trastuzumabu z chemioterapią opartą na taksanach i karboplatynie, lub taksanach i antracyklinach, które są związane z poważnymi długoterminowymi zdarzeniami niepożądanymi, włączając kardi toksyczość, nowotwory wtórne i bezpłodność). W badaniu porównano dwa ramiona (A i B), w których zastosowano łącznie 9 cykli terapii neoadjuwantowej:

- A. łącznie 9 cykli P +T+Px Cp (paklitaksel, karboplatyna, trastuzumab [T+Px Cp] i pertuzumab [P]),
- B. 3 cykle P +T+FEC oraz 6 cykli P+T+Px Cp (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid, trastuzumab [T+FEC] i pertuzumab [P]).

Szczegółowy schemat badania zawiera Rysunek 1. Autorzy przedstawili ogółem dane dla wszystkich 9 cykli terapii oraz oddzielnie dla pierwszych trzech cykli (cykle 1-3), które się różniły między ramionami, i kolejnych sześciu (cykle 4-9) – identycznych w obu ramionach.

Wykres 6. Schemat badania TRAIN-2.



Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych uzyskujących patologiczną odpowiedź całkowitą, pCR (z ang. *pathologic Complete Response*) – zdefiniowany jako brak jakichkolwiek resztkowych inwazyjnych komórek nowotworowych w obrębie piersi i pachy [ypT0/is ypN0]. Analiza bez-

pieczeństwa stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Wyniki analizy skuteczności nie zostały jeszcze opublikowane, natomiast analizę bezpieczeństwa zaplanowano (*pre-specified safety analysis*), gdy pierwsze 110 chorych zostanie poddanych operacji po otrzymaniu leczenia neoadjuwantowego, co stanowi 25% całkowitej zaplanowanej do włączenia populacji (N = 437) – publikacja *van Ramshorst 2016*. Badanie było prowadzone w wielu ośrodkach, nie podano jednak więcej szczegółów. Tabela 58 zawiera charakterystykę metodyki badania *TRAIN-2*.

Tabela 47. Charakterystyka metodyki badania *TRAIN-2*.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>superiority</i> [^]	IIA/2 (R1;B0;W1)	leczenie neoadjuwantowe (9 cykli = 27 tygodni)	nie	55 vs 55	analiza bezpieczeństwa (ITT)	wieloośrodkowe (Holandia*)	Roche Netherlands

[^] ocena różnic w bezpieczeństwie;

* informacja ze strony *clinicaltrials.gov*.

Badanie było finansowane przez Roche Netherlands. Zaznaczono, że sponsor nie miał żadnego wpływu na zbieranie danych, analizę i interpretację wyników, pisanie artykułu, ani decyzję o przedstawieniu do go publikacji.

Próba *TRAIN-2* uzyskała 2 punkty w ocenie jakości w skali Jadad (na 5 możliwych). Rozdział chorych do poszczególnych grup interwencji odbywał się w sposób losowy, nie przedstawiono jednak opisu procesu randomizacji, w związku z czym badanie miało obniżoną ocenę o 1 punkt. W badaniu nie zastosowano zaślepienia podawanych interwencji – nie przyznano więc żadnego punktu w tej kategorii. Kolejny punkt przyznano za szczegółowy opis utraty chorych (patrz Tabela 50).

Tabela 48. Wynik oceny jakości badania *TRAIN-2* w skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
Tak	nie przedstawiono opisu procesu randomizacji	Nie	brak zaślepienia	Tak

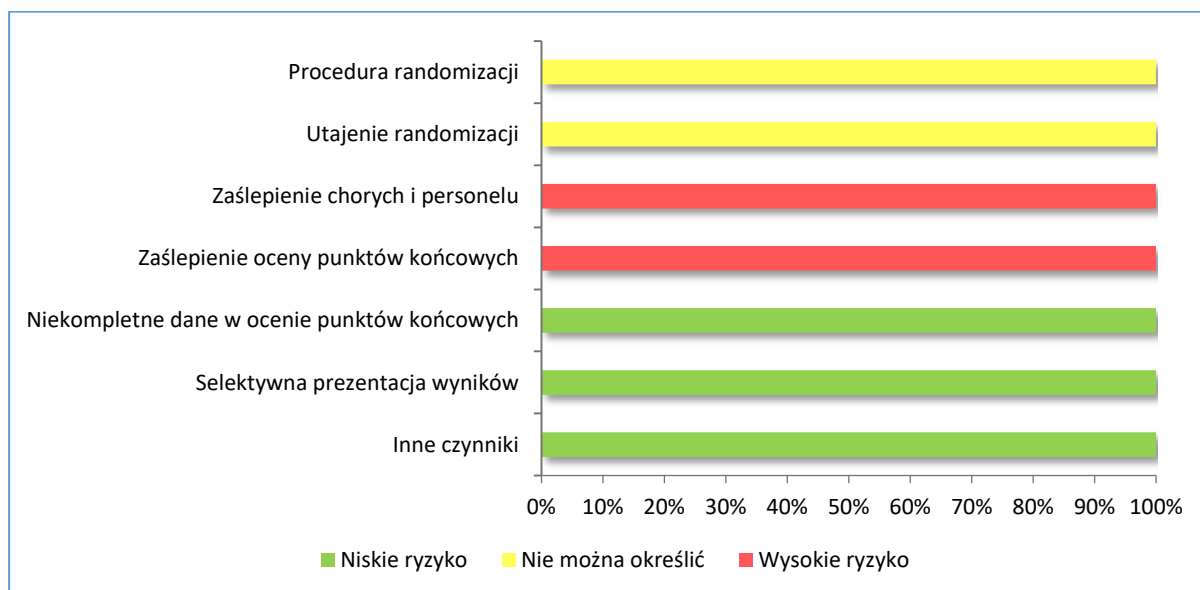
Pogłębioną ocenę ryzyka błędu systematycznego („*risk of bias*”) przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration (Higgins 2011)*, wyniki przedstawia Tabela 49 (graficzną ilustrację prezentuje Wykres 7). Autorzy publikacji nie przedstawili opisu zastosowanej procedury randomizacji, ani informacji o jej utajnieniu, w związku z czym brak jest możliwości oszacowania ryzyka błędu związanego z randomizacją. W badaniu nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji, nie podano również czy ocena wyników była utajniona, a oceniane wyniki (bezpieczeństwo terapii) mogą w wysokim stopniu być podatne na ryzyko błędu związane z brakiem zaślepienia. Dodatkowo

niemożliwa była ocena ryzyka selektywnej prezentacji wyników, ze względu na brak dostępu do protokołu. Z kolei stwierdzono niskie ryzyko odnośnie niekompletności wyników, ponieważ w badaniu nie utracono żadnej pacjentki (*lost to follow up*), wszystkie chore włączono do analizy, a także przedstawiono dokładne informacje o zastosowanym leczeniu (dla każdego z leków). Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego.

Tabela 49. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu TRAIN-2 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.

Element oceny	Ryzyko bias	Uzasadnienie
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	niejednoznaczne	Nie przedstawiono opisu procesu randomizacji
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	niejednoznaczne	Nie przedstawiono opisu procesu randomizacji
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	wysokie	W badaniu nie zastosowano utajnienia stosowanej interwencji względem pacjentek i personelu medycznego, a wyniki bezpieczeństwa w wysokim stopniu mogą być podatne na ryzyko błędu wynikające z braku zaślepienia
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	wysokie	Nie podano czy ocena wyników była wykonywana z zaślepieniem, a wyniki bezpieczeństwa w wysokim stopniu mogą być podatne na ryzyko błędu wynikające z braku zaślepienia
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	niskie	W badaniu nie utracono żadnej pacjentki, wszystkie chore włączono do analizy, a także przedstawiono dokładne informacje o zastosowanym leczeniu (dla każdego z leków)
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	niska	Brak dostępu do protokołu badania, jednak w badaniu prezentowana jest ocena bezpieczeństwa, więc nie może być odstępstw względem protokołu, gdyż zbiera się wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpią
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego

Wykres 7. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu TRAIN-2.



Ocenę pod kątem włączenia do badania *TRAIN-2* wykonano u 110 chorych na raka piersi (Tabela 50), wszystkie pacjentki spełniły kryteria włączenia i w wyniku randomizacji zostały włączone do dwóch grup, po 55 osób do każdej. Wszystkie chore otrzymały przynajmniej jeden cykl terapii neoadjuwantowej, po którym wykonano u nich zabieg operacyjny. Przedwcześnie interwencje zakończyło 20% i 18% chorych, odpowiednio z ramienia A i B (szczegółowy opis otrzymanego leczenia prezentuje Tabela 55). W obu grupach 16% pacjentek zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), a zgodę na udział w badaniu wycofało odpowiednio 3,6% i 1,8% chorych.

Tabela 50. Przeływ chorych w badaniu *TRAIN-2*.

	Ramię A (N = 55)	Ramię B (N = 55)
Ocena kryteriów włączenia (skryning) N = 110, Wykluczenie n = 0		
Randomizacja N = 110 (100%)	55 (100%)	55 (100%)
Otrzymanie ≥ 1 cyklu terapii neoadjuwantowej	55 (100%)	55 (100%)
Ukończenie 9 cykli terapii neoadjuwantowej	54* (80%)	45* (82%)
Zakończenie interwencji przedwcześnie	11 (20%)*	10 (18%)*
▪ z powodu AEs	▪ 9 (16%)*	▪ 9 (16%)*
▪ wycofanie zgody	▪ 2 (3,6%)*	▪ 1 (1,8%)*
Wykonanie zabiegu chirurgicznego	55 (100%)	55 (100%)
Włączenie do analizy	55 (100%)	55 (100%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.7.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *TRAIN-2*

Do badania *TRAIN-2* włączano chore z noworozpoznanym rakiem piersi HER2-dodatnim, w stadium zaawansowania klinicznego II lub III. Pacjentki musiały być pełnoletnie (≥ 18 lat) i nie mogły być wcześniej leczone radioterapią ani chemioterapią. Obecność innego niż rak piersi nowotworu w wywiadzie stanowiła czynnik wykluczający udział w badaniu.

Jedno z kryteriów włączenia stanowiła wartość LVEF wynosząca na początku badania ≥ 50%. Pacjentki musiały się również charakteryzować dobrym ogólnym stanem sprawności, 0 lub 1 wg kryteriów WHO (ECOG) oraz prawidłową czynnością wątroby, nerek i szpiku kostnego.

Z badania wykluczano kobiety w ciąży i karmiące piersią.

Tabela 51. Kryteria selekcji chorych w badaniu TRAIN-2.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • noworozpoznany, histologicznie potwierdzony naciekający rak piersi* • nadekspresja i/lub amplifikacja receptora HER2: <ul style="list-style-type: none"> – > 30% komórek inwazyjnych w metodzie immunohistochemicznej (IHC 3+) – amplifikacja genu HER2 > 6 kopii na jądro w hybrydyzacji <i>in situ</i>* • stan zaawansowania klinicznego II lub III; stan węzłów chłonnych zbadany w USG, biopsji cienkoigłowej, biopsji węzła wartowniczego lub skanu FDG-PET* • wiek \geq 18 lat • brak wcześniejszego leczenia • brak diagnozy innego nowotworu w wywiadzie • stan sprawności wg WHO (ECOG) 0-1 • LVEF \geq 50% na początku badania (echokardiogram lub MUGA) • prawidłowa czynność wątroby (ALT, AST i bilirubina $< 2,5 \times$ GGN), nerek (CCr > 50 ml/min) i szpiku kostnego (ANC $> 1,5 \times 10^9/l$, PC $> 100 \times 10^9/l$)* 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza radioterapia lub chemioterapia* • inny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem raka <i>in situ</i>, leczonego ≥ 5 lat wcześniej z intencją leczenia, bez stosowania chemioterapii lub radioterapii* • obustronny, naciekający rak piersi* • przerzuty odległe (ocena wg lokalnych procedur) • aktualne leczenie przeciwnowotworowe lub terapia lekiem będących w trakcie badań • ciąża lub karmienie piersią

* szczegóły na podstawie informacji w clinicaltrials.gov.

1.7.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych w próbie TRAIN-2

Do badania TRAIN-2 włączono wyłącznie kobiety chore na raka piersi HER2-dodatniego – po 55 do obu grup. Nie podano informacji na temat istotności różnic w wyjściowych charakterystykach kliniczno-demograficznych pomiędzy grupami. Szczegółową charakterystykę tych chorych zawiera Tabela 52.

Tabela 52. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu TRAIN-2.

		Ramię A (N = 55)	Ramię B (N = 55)
Mediana wieku (zakres)		47 (32-73)	48 (32-65)
Mediana wielkości guza pierwotnego (zakres)		37 (12-120)	39 (10-95)
Status sprawności wg WHO	0	49 (89%)	51 (93%)
	1	6 (11%)	3 (5%)
	nieznany	0 (0%)	1 (2%)
Zajęcie węzłów chłonnych	Nie	16 (29%)	19 (35%)
	Tak	39 (71%)	36 (65%)
Stopień zaawansowania klinicznego (<i>staging</i>)	II	36 (65%)	23 (60%)
	III	19 (34%)	28 (40%)
Stopień zaawansowania histopatologicznego (<i>grading</i>)	1	2 (4%)	0 (0%)
	2	13 (24%)	15 (27%)
	3	18 (33%)	22 (40%)
	nieznany	22 (40%)	18 (33%)

		Ramię A (N = 55)	Ramię B (N = 55)
Histologia	przewodowy	51 (93%)	45 (82%)
	zrazikowy	2 (4%)	4 (7%)
	mieszany	1 (2%)	3 (5%)
	inny	1 (2%)	3 (5%)
Status receptora hormonalnego	ER- i PR-	21(38%)	20 (36%)
	ER- i/lub PR+	34 (62%)	35 (64%)

W okresie od grudnia 2013 do listopada 2014 do badania *TRAIN-2* włączono 110 chorych o medianie wieku 47 lat (zakres: 32-73). Mediana wielkości guza pierwotnego wynosiła 38 (zakres: 10-120) mm. U 63% pacjentek choroba była w II stadium, u 63% stwierdzono obecność receptorów hormonalnych. Zajęcie węzłów chłonnych wykryto u 68% chorych. U 87% chorych rak wykazywał 3 stopień złośliwości, u 25% – 2 stopień złośliwości. 87% pacjentek miało raka przewodowego, u 5% występował rak zrazikowy. U 91% pacjentek stan sprawności był bardzo dobry, 0 wg klasyfikacji WHO (ECOG).

1.7.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *TRAIN-2* pacjentki otrzymały 9 cykli terapii pertuzumabem, co jest niezgodne z informacją w Charakterystyce Produktu Leczniczego, gdzie stwierdza się, że w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi pertuzumab powinien być podawany przez 3–6 cykli w skojarzeniu ze stosowanym w terapii neoadjuwantowej trastuzumabem i chemioterapią (*ChPL Perjeta 2016*). Badanie włączono jedynie celem poszerzenia oceny bezpieczeństwa, można uznać, że wyniki odnośnie ryzyka zdarzeń niepożądanych mogą mieć charakter konserwatywny (ze względu na dłuższy okres terapii pertuzumabem niż zalecany w ChPL).

W wyniku randomizacji włączone chore zostały przydzielone do dwóch grup interwencji (Tabela 53):

- A. w ramieniu A chore otrzymywały 3 cykle terapii paklitakselem, karboplatyną, trastuzumabem wraz z pertuzumabem [PTC+Ptz], każdy cykl powtarzano co 21 dni;
- B. w ramieniu B chore otrzymywały 3 cykle terapii 5-fluorouracylem, epirubicyną, cyklofosfamidem, trastuzumabem wraz z pertuzumabem [FEC-T+Ptz], każdy cykl powtarzano co 21 dni;

następnie podawano 6 cykli terapii paklitakselem, karboplatyną, trastuzumabem wraz z pertuzumabem [PTC+Ptz], każdy cykl powtarzano co 21 dni.

Przed każdym cyklem chemioterapii wykonywano badanie fizykalne, hematologiczne i biochemiczne. Pomiary LVEF wykonywano co 3 miesiące, chyba że zaszła konieczność częstszych pomiarów. W razie

wystąpienia zdarzeń niepożądanych dawki poszczególnych leków były dostosowywane – szczegółowo prezentuje to Tabela 54.

Tabela 53. Opis interwencji stosowanej w badaniu TRAIN-2.

Ramię A	Ramię B
P+T+PxCp	P+T+FEC
<p>3 cykle: paklitaksel (80 mg/m² w 1 i 8 dniu), trastuzumab (6 mg/kg mc., dawka inicjująca 8 mg/kg mc.), karboplatyna (w dawce pozwalającej uzyskać AUC = 6 mg/ml × min) [T+PxCp] + pertuzumab (420 mg, dawka inicjująca 840 mg); cykl powtarzany co 21 dni</p>	<p>3 cykle – 3 razy w tygodniu 5-fluorouracyl (500 mg/m²), epirubicyna (90 mg/m²), cyklofosfamid (500 mg/m²) i trastuzumab (6 mg/kg mc., dawka inicjująca 8 mg/kg mc.) [T+FEC] + pertuzumab (420 mg, dawka inicjująca 840 mg); cykl powtarzany co 21 dni</p>
Następnie w obu ramionach <u>6 cykli</u> : 3 razy w tygodniu T+PxCp + pertuzumab ; każdy cykl powtarzany co 21 dni.	
Operacja: przeprowadzona w ciągu 6 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii; wykonana ocena odpowiedzi patologicznej (wg holenderskich wytycznych).	
Dodatkowe leczenie po operacji: trastuzumab w terapii adjuwantowej kontynuowany do ukończenia pełnego roku stosowania. Dalsza terapii adjuwantowa stosowana zgodnie z lokalnymi wytycznymi.	

Tabela 54. Dostosowanie dawki w badaniu TRAIN-2.

Toksyczność	Działanie
Hematologiczna toksyczność	Opóźnienie cyklu terapii do momentu ustąpienia toksyczności¹, maksymalnie do 2 tygodni²
<ul style="list-style-type: none"> neutropenia (ANC < 1,0 × 10⁹/l) 	<ul style="list-style-type: none"> wprowadzenie G-CSF (kontynuacja do ostatniego cyklu) w trakcie G-CSF: 25% redukcja dawki CTH
<ul style="list-style-type: none"> trombocytopenia (PC < 75 × 10⁹/l) 	<ul style="list-style-type: none"> ramię B: 25% redukcja dawki FEC ramię A: 25% redukcja dawki karboplatyny
<ul style="list-style-type: none"> neutropenia i trombocytopenia 	<ul style="list-style-type: none"> ramię B: 25% redukcja dawki FEC ramię A: wprowadzenie G-CSF i 25% redukcja dawki karboplatyny
Niehematologiczna toksyczność	Opóźnienie cyklu terapii do momentu ustąpienia toksyczności³, maksymalnie do 2 tygodni⁴
<ul style="list-style-type: none"> niehematologiczna toksyczność ≥ 3 stopnia 	<ul style="list-style-type: none"> ramię B: 25% redukcja dawki FEC⁴ ramię A: 25% redukcja dawki paklitakselu i karboplatyny⁴
<ul style="list-style-type: none"> polineuropatia ≥ 2 stopnia 	<ul style="list-style-type: none"> ramię B: 25% redukcja dawki FEC⁴ ramię A: 25% redukcja dawki paklitakselu i karboplatyny⁴
Kardiotoksyczność	
<ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie LVEF o ≥ 15 p.p. w stos. do wartości początkowej zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. przy LVEF < DGN 	<ul style="list-style-type: none"> utrzymać trastuzumab i pertuzumab i powtórzyć pomiar LVEF po 3 tyg.⁵ (wznowić jeśli spełnione są kryteria do kontynuacji)

¹ ustąpienie hematologicznej toksyczności zdef. jako ANC ≥ 1,0 × 10⁹/l i PC ≥ 75 × 10⁹/l;

² w przypadku opóźnienia terapii o > 2 tyg. (pod rząd lub łącznie wszystkich opóźnień) należy indywidualnie rozważyć postępowanie;

³ ustąpienie niehematologicznej toksyczności zdef. jako toksyczność max 2 stopnia, a dla polineuropatii max 1 stopnia;

⁴ chyba że toksyczność może być jednoznacznie powiązana z konkretnym lekiem i dostosowanie dawki tego leku wprowadzone;

⁵ całkowite zakończenie trastuzumabu i pertuzumabu jeśli w 2 kolejnych pomiarach wartość utrzymuje się lub wystąpią 3 pomiary tej wielkości.

W ramieniu A 82% chorych i 80% w ramieniu B ukończyło wszystkie 9 cykli terapii neoadjuwantowej (Tabela 50). Dawkowanie chemioterapii w okresie pierwszych 3 cykli było zmniejszone u 5 pacjentek (9%) w każdej z grup. W kolejnych 6 cyklach przynajmniej jedną redukcję dawki wprowadzono u 56% (30/54) pacjentek z ramienia A i 45% (25/55) pacjentek z ramienia B. Wartości skumulowanych dawek (% wartości zaplanowanej) poszczególnych leków otrzymane w trakcie badania TRAIN-2 przedstawia Tabela 55. Wszystkie chore otrzymały pełne zaplanowane leczenie pertuzumabem (100% zaplanowanej dawki leku w każdym cyklu). W przypadku trastuzumabu – pacjentkom podano prawie 100% zaplanowanej dawki. W przypadku pozostałych leków stosowanych w chemioterapii, skumulowana podana dawka wynosiła od 89% do 99%.

Tabela 55. Otrzymane leczenie w trakcie badania TRAIN-2.

Lek	Ramię A (N = 55) Mediana (zakres)	Ramię B (N = 55) Mediana (zakres)
Trastuzumab		
Liczba cykli	9 (2-9)	9 (4-9)
Dawka otrzymana ¹	99% (27-100)	100% (47-100)
Pertuzumab		
Liczba cykli	9 (2-9)	9 (4-9)
Dawka otrzymana ¹	100% (30-100)	100% (50-100)
Paklitaksel		
Liczba cykli	9 (2-9)	6 (1-6)
Dawka otrzymana ¹	93% (16-100)	94% (8-100)
Karboplatyna²		
Liczba cykli	9 (2-9)	6 (0-6)
Dawka otrzymana ¹	89% (43-100)	90% (0-100)
5-fluorouracyl³		
Liczba cykli	–	3 (2-3)
Dawka otrzymana ¹	–	99 (60-100)
Epirubicyna³		
Liczba cykli	–	3 (2-3)
Dawka otrzymana ¹	–	99% (50-100)
Cyklofosfamid³		
Liczba cykli	–	3 (2-3)
Dawka otrzymana ¹	–	99% (58-100)

¹ skumulowana otrzymana dawka leku, przedstawiona w postaci wartości procentowej dawki zaplanowanej;

² 1 pacjentka w ramieniu B (FEC-T) nie otrzymała karboplatyny z powodu toksyczności po FEC-T;

³ 1 pacjentka w ramieniu B (FEC-T) otrzymała tylko 2 cykle FEC-T z powodu podwyższonej aktywności transaminaz, ale otrzymała kolejne cykle PTC-Ptz.

1.7.4. Skuteczność kliniczna

W publikacji *van Ramshorst 2016* nie przedstawiono żadnych wyników dotyczących oceny skuteczności klinicznej terapii stosowanych w badaniu *TRAIN-2*.

1.7.5. Bezpieczeństwo

W badaniu *TRAIN-2* przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla 110 chorych na raka piersi HER2-dodatniego leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i dwoma różnymi schematami chemioterapii z udziałem taksanów oraz antracyklin i cyklofosfamidu. W publikacji *van Ramshorst 2016* przedstawiono dane dotyczące hematologicznych zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia oraz niehematologicznych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, które wystąpiły u ≥ 2 pacjentek w jednej z grup. Wyniki tej analizy zawiera Tabela 55. Przedstawiono również informacje o ocenie kardiotoksyczności terapii (Tabela 57).

Tabela 56. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia odnotowane w badaniu *TRAIN-2*.

Zdarzenie niepożądane	Ramię A (N = 55)		Ramię B (N = 55)		Ocena istotności dla AEs ≥ 3 stopnia ⁵	Obliczenia własne	
	3. stopnia, n (%)	4. stopnia, n (%)	3. stopnia, n (%)	4. stopnia, n (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hematologiczne AEs, ogółem							
niedokrwistość	7 (13%)	0 (0%)	14 (25%)	0 (0%)	p = 0,14	0,50 (0,22; 1,14) p = 0,1003	-0,13 (-0,27; 0,02) p = 0,0853
neutropenia	26 (47%)	2 (4%)	20 (36%)	9 (16%)	p = 1,00	0,97 (0,67; 1,38) p = 0,8487	-0,02 (-0,20; 0,17) p = 0,8486
trombocytopenia	6 (11%)	1 (2%)	7 (13%)	3 (5%)	p = 0,60	0,70 (0,29; 1,71) p = 0,4325	-0,05 (-0,19; 0,08) p = 0,4274
gorączka neutropeniczna	0 (0%)	0 (0%)	5 (9%)	0 (0%)	p = 0,06	0,09 (0,01; 1,61) p = 0,1017	-0,09 (-0,17; -0,01) p = 0,0293
W czasie cykli 1-3							
niedokrwistość	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 1,00	3,00 (0,12; 72,08) p = 0,4982	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4665
neutropenia	7 (13%)	1 (2%)	11 (20%)	7 (13%)	p = 0,04	0,44 (0,21; 0,94) p = 0,0327	-0,18 (-0,34; -0,03) NNT = 6 (3; 38) p = 0,0216
trombocytopenia	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 0,50	5,00 (0,25; 101,81) p = 0,2952	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2305
gorączka neutropeniczna	0 (0%)	0 (0%)	4 (7%)	0 (0%)	p = 0,12	0,11 (0,01; 2,02) p = 0,1373	-0,07 (-0,15; 0,00) p = 0,0585
W czasie cykli 4-9¹							
niedokrwistość	7 (13%)	0 (0%)	14 (25%)	0 (0%)	p = 0,14	0,50 (0,22; 1,14) p = 0,1003	-0,13 (-0,27; 0,02) p = 0,0853
neutropenia	25 (46%)	1 (2%)	21 (38%)	2 (4%)	p = 0,57	1,13 (0,74; 1,72) p = 0,5658	0,05 (-0,13; 0,24) p = 0,5644
trombocytopenia	5 (9%)	1 (2%)	7 (13%)	3 (5%)	p = 0,42	0,60 (0,23; 1,54) p = 0,2871	-0,07 (-0,20; 0,06) p = 0,2768
gorączka neutropeniczna	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	p = 1,00	0,33 (0,01; 8,01) p = 0,4982	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4665

Zdarzenie niepożądane	Ramię A (N = 55)		Ramię B (N = 55)		Ocena istotności dla AEs ≥ 3 . stopnia ⁵	Obliczenia własne	
	3. stopnia, n (%)	4. stopnia, n (%)	3. stopnia, n (%)	4. stopnia, n (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niehematologiczne AEs, ogółem							
podwyższona aktywność ALT/AST	5 (9%)	0 (0%)	3 (5%)	0 (0%)	p = 0,72	1,67 (0,42; 6,64) p = 0,4687	0,04 (-0,06; 0,13) p = 0,4617
reakcje nadwrażliwości	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 0,50	5,00 (0,25; 101,81) p = 0,2952	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2305
biegunka	10 (18%)	0 (0%)	3 (5%)	0 (0%)	p = 0,07	3,33 (0,97; 11,46) p = 0,0560	0,13 (0,01; 0,25) p = 0,0350
zmniejszenie frakcji wyrzutowej ²	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 1,00	3,00 (0,12; 72,08) p = 0,4982	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4665
zaburzenia elektrolitowe ³	3 (5%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	p = 0,36	4,00 (0,46; 34,66) p = 0,2083	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1660
zmęczenie	4 (7%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	p = 0,68	2,00 (0,38; 10,47) p = 0,4119	0,04 (-0,05; 0,12) p = 0,3996
zakażenia (w jakimkolwiek miejscu) ⁴	2 (4%)	0 (0%)	4 (7%)	0 (0%)	p = 0,68	0,50 (0,10; 2,62) p = 0,4119	-0,04 (-0,12; 0,05) p = 0,3996
neuropatia obwodowa	3 (5%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	p = 1,00	1,50 (0,26; 8,63) p = 0,6497	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,6468
omdlenie	4 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 0,12	9,00 (0,50; 163,27) p = 0,1373	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0585
W czasie cykli 1-3							
podwyższona aktywność ALT/AST	3 (5%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	p = 0,62	3,00 (0,32; 27,96) p = 0,3347	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,3061
reakcje nadwrażliwości	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 0,50	5,00 (0,25; 101,81) p = 0,2952	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2305
biegunka	6 (11%)	0 (0%)	3 (5%)	0 (0%)	p = 0,49	2,00 (0,53; 7,60) p = 0,3087	0,05 (-0,05; 0,16) p = 0,2943
zaburzenia elektrolitowe ³	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	p = 1,00	0,33 (0,01; 8,01) p = 0,4982	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4665
zmęczenie	2 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	p = 1,00	2,00 (0,19; 21,42) p = 0,5667	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5577
zakażenia (w jakimkolwiek miejscu) ⁴	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	p = 0,50	0,20 (0,01; 4,07) p = 0,2952	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2305
neuropatia obwodowa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 1,00	1,00 (0,02; 49,52) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
omdlenie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 1,00	1,00 (0,02; 49,52) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
W czasie cykli 4-9¹							
podwyższona aktywność ALT/AST	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	p = 1,00	1,00 (0,15; 6,85) p = 1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p = 1,0000
reakcje nadwrażliwości	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 1,00	1,00 (0,02; 49,52) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
biegunka	5 (9%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	p = 0,11	5,00 (0,60; 41,42) p = 0,1357	0,07 (-0,01; 0,16) p = 0,0889
zaburzenia elektrolitowe ³	3 (6%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 0,06	9,00 (0,50; 163,27) p = 0,1373	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0585
zmęczenie	4 (7%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	p = 0,21	4,00 (0,46; 34,66) p = 0,2083	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1660

Zdarzenie niepożądane	Ramię A (N = 55)		Ramię B (N = 55)		Ocena istotności dla AEs ≥ 3 . stopnia ⁵	Obliczenia własne	
	3. stopnia, n (%)	4. stopnia, n (%)	3. stopnia, n (%)	4. stopnia, n (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
zakażenia (w jakimkolwiek miejscu) ⁴	1 (2%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	p = 1,00	0,50 (0,05; 5,36) p = 0,5667	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5577
neuropatia obwodowa	3 (6%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	p = 0,68	1,50 (0,26; 8,63) p = 0,6497	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,6468
omdlenie	4 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 0,06	9,00 (0,50; 163,27) p = 0,1373	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0585

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ w ramieniu A 4 cykl rozpoczęły 54 chore;

² frakcja wyrzutowa mierzona co 3 miesiące w trakcie terapii, a więc pierwszy pomiar wykonano w trakcie cyklu 4-9, o ile wcześniej nie wystąpiła taka konieczność;

³ zaburzenia elektrolitowe:: hipokalcemia (n = 1), hipokaliemia (n = 1), hipomagnezemia (n = 1), hiponatremia (n = 1), hipofosfatemia (n = 1);

⁴ zakażenia: dolnych dróg oddechowych (n = 1), górnych dróg oddechowych (n = 1), zęba (n = 1), dróg moczowych (n = 1), nieokreślonego miejsca (n = 1);

⁵ wg autorów badania.

Tabela 57. Ocena kardi toksyczności w badaniu TRAIN-2.

Zdarzenie niepożądane	Ramię A		Ramię B		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
ostry zawał serca i spadek LVEF do wartości 32% (zmniejszenie frakcji wyrzutowej 3. stopnia)	55	1 (2%)	55	0 (0%)	3,00 (0,12; 72,08) p = 0,4982	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4665
bezbobjawowa redukcja LVEF 2. stopnia	55	6* (11%)	55	13* (24%)	0,46 (0,19; 1,13) p = 0,0894	-0,13 (-0,27; 0,01) p = 0,0733

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy badania TRAIN-2 oszacowali istotność statystyczną różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia. Dla żadnego zdarzenia niepożądanego nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami, z wyjątkiem neutropenii 3. stopnia, która w czasie pierwszych trzech cykli raportowana była istotnie częściej w ramieniu B (p = 0,04). Obliczenia własne potwierdziły to wnioskowanie – jedynie w przypadku neutropenii raportowanej w czasie pierwszych 3 cykli terapii wykazano istotnie mniejszą częstość w ramieniu A w porównaniu do B, RR = 0,44 (95% CI: 0,21; 0,94), RD = -0,18 (-0,34; -0,03), NNH = 6 (95% CI: 3; 38).

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Najczęstszym hematologicznym AE 3-4. stopnia była neutropenia, którą stwierdzono u połowy wszystkich chorych (51% vs 53%). Neutropenia 4. stopnia była częstsza (16% vs 4%) w ramieniu B (wynik nieznamieny p = 0,06). Niedokrwistość 3. stopnia wystąpiła u 13% chorych z ramienia A i 25% pacjentek z ramienia B. Nie odnotowano niedokrwistości 4. stopnia. Trombocytopenię 3-4. stopnia raportowano u 13% (n = 7) i 18% (n = 10) pacjentek, odpowiednio z ramion A i B (głównie w czasie cykli chemioterapii PTC). Gorączka neutropeniczna wystąpiła tylko w ramieniu B u 5 pacjentek (9%). W czasie pierwszych 3 cykli (w czasie których podawano chemioterapię FEC + trastuzumab i pertuzumab) raportowano ją u 4 chorych (7%), a trakcie cykli 4-9 u jednej pacjentki (2%). Zgodnie z proto-

kołem G-CSF wprowadzano w przypadku stwierdzenia neutropenii ≥ 3 . stopnia – u 35% pacjentek z ramienia A i 40% chorych z ramienia B wdrożono takie postępowanie ($p = 0,69$), co w dalszym okresie leczenia uchroniło większość pacjentek (z wyjątkiem 4) przed tym zdarzeniem niepożądanym.

U jednej pacjentki po 3 cyklach chemioterapii FEC-T i pertuzumabu oraz 2 cyklach chemioterapii PTC i pertuzumabu rozpoznano ostrą białaczkę szpikową, którą uznano za potencjalnie związaną z leczeniem, mimo iż czas od rozpoczęcia chemioterapii był bardzo krótki. Jednakże analiza cytogenetyczna wykazała inwersję chromosomu 16, która jest opisywana jako zdarzenie związane ze stosowaniem inhibitorów topoisomerazy II, takimi jak antracykliny.

Kardiotoksyczność

Zdarzenia niepożądane związane z sercem i układem krążenia raportowano rzadko. Najniższe wartości LVEF w ramieniu A wyniosły 32%-72% i 45%-76% w ramieniu B. U jednej pacjentki z ramienia A z istniejącymi wieloma czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wystąpił ostry zawał serca i spadek LVEF do wartości 32% (zmniejszenie frakcji wyrzutowej 3. stopnia). Miesiąc później u tej pacjentki stwierdzono udar mózgu. Zakończono u niej leczenie adjuwantowe i wykonano wcześniejszą operację. Poza tym przypadkiem, u chorych nie odnotowano innych zdarzeń kardiotoksycznych ≥ 3 . stopnia.

Jedenaście procent chorych (95% CI: 4%; 22%) z ramienia A i 24% (95% CI: 13%; 37%) pacjentek z ramienia B doświadczyło bezobjawowej redukcji wartości LVEF 2. stopnia (LVEF 50-40% lub 10-19% redukcja). Spośród 7 pacjentek z LVEF poniżej 50% w okresie leczenia, u 3 wartość utrzymała się na tym poziomie w czasie ostatniego pomiaru wykonanego przed operacją (LVEF 46% u 2 chorych i 32% u jednej pacjentki z zawałem serca). U jednej pacjentki raportowano zaburzenia rytmu serca z częstoskurczem nadkomorowym, który po adenozylinie powrócił do rytmu zatokowego – zdarzenie to nie zostało uznane za związane z leczeniem.

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

Najczęstszym raportowanym AEs 3-4. stopnia była biegunka – wystąpiła u 18% chorych z ramienia A i 5% pacjentek z ramienia B, $p = 0,07$ (nie stwierdzono biegunki o nasileniu 4. stopnia). Biegunka wystąpiła na wczesnym etapie terapii (u 5% chorych po pierwszym cyklu) i u żadnej pacjentki nie była przyczyną redukcji dawek otrzymywanych leków. Odwodnienie 3. stopnia stwierdzono u 2 pacjentek (po 1 w każdym z ramion). Neuropatia obwodowa 3. stopnia wystąpiła ogółem u 9% chorych (2. stopnia u 52%), przeważnie na późniejszym etapie leczenia. Ogółem ciężkie (*serious*) zdarzenia niepo-

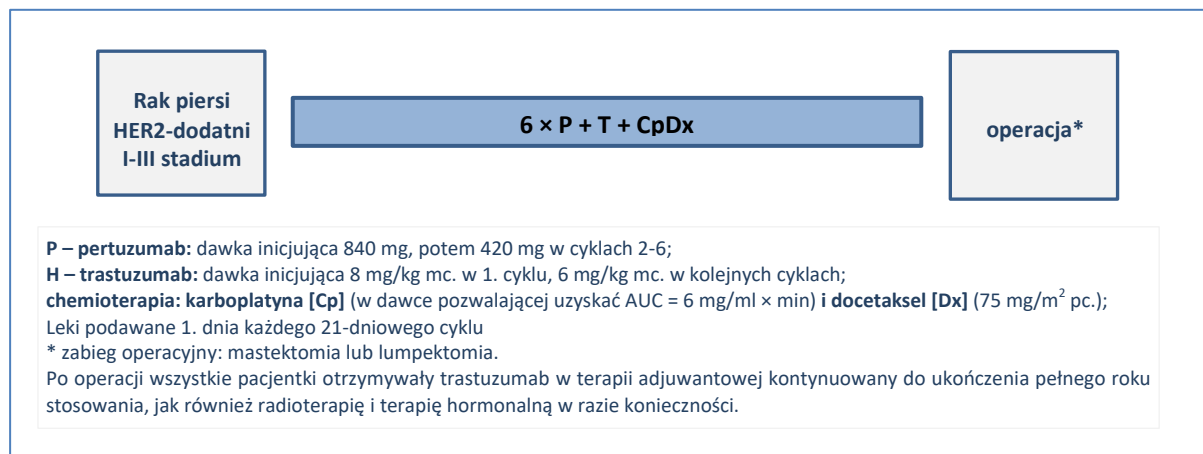
żądane, wymagające hospitalizacji raportowano u 24% chorych – ich częstość nie różniła się między grupami. Większość z nich była związana z gorączką neutropeniczną lub biegunką.

1.8. Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na karboplatynie – ocena w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie *Tiwari 2016*)

1.8.1. Opis metodyki włączonych badań

Do analizy klinicznej włączono również retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia – próbę *Tiwari 2016*, która wykonana była na podstawie elektronicznej dokumentacji medycznej pacjentek zidentyfikowanych w rejestrze chorych na raka. Głównym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii neoadjuwantowej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią opartą na karboplatynie u kobiet chorych na nieprzerzutowego raka piersi HER2-dodatniego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) i zmniejszenie stopnia zaawansowania klinicznego odnośnie węzłów chłonnych stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe. Oceniano również toksyczność terapii i wynikające z tego modyfikacje dawkowania oraz hospitalizacje. Dodatkowym punktem końcowym była ocena kardiotoxyczności.

Rysunek 1. Schemat badania *Tiwari 2016*.



Dane wykorzystane w badaniu pochodziły z elektronicznego rejestru chorych na raka z 1 ośrodka w USA, były to dane pacjentek otrzymujących terapię neoadjuwantową P+T+CpDx w klinice w Cleveland w latach 2013-2015 (Tabela 58). Mediana okresu obserwacji wynosiła około 14 miesięcy od momentu początkowej diagnozy raka piersi. W próbie włączono dane 70 pacjentek i dla tej liczby wykonano analizy (Tabela 59). Nie przedstawiono informacji o finansowaniu próby. Ze względu na brak grupy kontrolnej jakość badania oceniano wg skali NICE. Przyznano 6 punktów (na 8 możliwych) – punktacja obniżona ze względu na retrospektywny charakter badania i wykorzystanie danych z jednego ośrodka.

Tabela 58. Charakterystyka metodyki badania Tiwari 2016.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ ocena NICE	Okres obserwacji	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
brak*	IVC NICE: 6/8	mediana ok. 14 miesięcy [^]	70	ITT	1 (USA)	bd.

* badanie bez grupy kontrolnej;

[^] od momentu początkowej diagnozy raka piersi.

Tabela 59. Przebieg chorych w badaniu Tiwari 2016.

Przebieg chorych

W badaniu *Tiwari 2016* nie podano informacji o przebiegu chorych, jednak nie była to próba kliniczna, tylko retrospektywne badanie na podstawie danych z elektronicznego rejestru danych szpitalnych, nie można więc tutaj mówić o utracie pacjentów z obserwacji (*lost to follow-up*). Wydaje się, że autorzy włączyli dane wszystkich pacjentek spełniających kryteria selekcji, leczonych w latach 2013-2015 i obecnych w rejestrze.

1.8.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.8.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Tiwari 2016* włączano kobiety chore na raka piersi HER2-dodatniego, w stadium zaawansowania klinicznego I-III. Nie przedstawiono dodatkowych kryteriów selekcji pacjentek.

Tabela 60. Kryteria selekcji chorych w badaniu Tiwari 2016.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> rak piersi HER2-dodatni, dodatni status guza określany za pomocą metody immunohistochemicznej (IHC 3+) lub w przypadku fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (wskaźnik FISH $\geq 2,0$ lub liczba kopii genu HER2 $\geq 6,0$) wg wytycznych ASCO/CAP 2013 w stadium zaawansowania klinicznego I-III terapia neoadjuwantowa wg schematu P+T+CpDx 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano

1.8.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania włączono 70 kobiet chorych na raka piersi HER2-dodatniego o medianie wieku 52,5 lat. Wszystkie pacjentki charakteryzowały się dobrym i bardzo dobrym stanem sprawności (0 lub 1 wg ECOG), około połowa była w wieku przedmenopauzalnym. Prawie wszystkie (94,2%) chore miały początkową wartość LVRF $> 50\%$. Większość kobiet (58,5%) miała guza o dodatnim receptorze hormonalnym, u połowy stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych. Ponad 60% pacjentek miało guza pierwotnego w stadium T2, stadia T1, T3 i T4 raportowano u podobnego odsetka chorych – około 10%. U prawie 70% pacjentek w momencie rozpoznania stopień zaawansowania klinicznego wyniósł II, III stopień stwierdzono u nieco ponad 10% chorych, u pozostałych 8,5% pacjentek stwierdzono I stopień. Tabela 61 prezentuje wyjściową charakterystykę chorych.

Tabela 61. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu Tiwari 2016.

Charakterystyka		P+T+CTH, N = 70
Mediana wieku [lata]		52,5
Liczba kobiet (%)		70 (100%)
Rasa, n (%)	biała	62 (88,5%)
	afroamerykańska	3 (4,2%)
	azjatycka	4 (5,7%)
	inna	1 (1,4%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	28 (40%)
	1	30 (42,8%)
Status menopauzalny, n (%)	przed	33 (47,1%)
	po	37 (52,8%)
Status hormonalny, n (%)	HR+	41 (58,5%)
	HR-	29 (41,4%)
Stan guza pierwotnego, n (%)	T1	7 (10,0%)
	T2	46 (65,7%)
	T3	8 (11,4%)
	T4	7 (10,0%)
	T4d	2 (2,8%)
Zajęcie węzłów chłonnych, n (%)	Tak	35 (50,0%)
	Nie	28 (40,0%)
Stopień zaawansowania klinicznego (<i>staging</i>) w momencie diagnozy, n (%)	I	6 (8,5%)
	II	48 (68,5%)
	III	16 (22,8%)
Wartość LVEF przed leczeniem, n (%)	< 55%	3 (4,2%)
	> 55%	66 (94,2%)

1.8.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Tiwari 2016* oceniano terapię neoadjuwantową, na którą składało się 6 cykli pertuzumabu stosowanego wraz z trastuzumabem (podwójna blokada HER2) i chemioterapią karboplatiną i doce-

takselem w dawkowaniu opisanym poniżej, Tabela 62. Po ukończeniu leczenia neoadjuwantowego wykonywano zabieg operacyjny, mastektomię lub lumpektomię oraz rozpoczynano leczenie adjuwantowe – kontynuowano trastuzumab (do uzyskania pełnego roku terapii) oraz w razie konieczności stosowano radioterapię i hormonoterapię.

Tabela 62. Opis interwencji stosowanej w badaniu Tiwari 2016.

Rodzaj leczenia	Interwencja
	6 cykli P+T+CTH
Terapia neoadjuwantowa	<ul style="list-style-type: none"> • Pertuzumab [P] (dawka inicjująca 840 mg, potem 420 mg w cyklach 2-6) + trastuzumab [T] (dawka inicjująca 8 mg/kg mc. w 1. cyklu, 6 mg/kg mc. w kolejnych cyklach) + chemioterapia [CTH]: karboplatyna [Cp] (w dawce pozwalającej uzyskać AUC = 6 mg/ml × min) i docetaksel [Dx] (75 mg/m² pc.) • leki podawane 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu
Dalsze postępowanie	<ul style="list-style-type: none"> • po ukończeniu leczenia neoadjuwantowego: zabieg operacyjny (mastektomia lub lumpektomia) • radioterapia i hormonalna terapia adjuwantowa w razie konieczności; trastuzumab w terapii adjuwantowej kontynuowany do ukończenia pełnego roku stosowania
Dodatkowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • drugiego dnia każdego cyklu profilaktycznie podawano pegfilgrastim sc. • leki przeciwbiegunkowe nie były rutynowo przepisywane w ramach standardowej praktyki

Na podstawie doświadczeń z poprzednich badań, wszystkie chore otrzymywały profilaktycznie pegfilgrastim w 2. dniu każdego cyklu. Natomiast leki przeciwbiegunkowe nie były rutynowo przepisywane.

W ramach standardowej praktyki klinicznej wykonywano pomiary LVEF, większość pacjentek (w przypadku braku objawów) miało wykonywane echo serca co około 4-6 miesięcy.

Prawie wszystkie chore (96%) otrzymały zaplanowane 6 cykli terapii neoadjuwantowej (Tabela 63). U 11% pacjentek z powodu zdarzeń niepożądanych pominięto przynajmniej jedną dawkę leków, a u 23% chorych konieczna była redukcja dawki – docetakselu i karboplatyny u 7,1% chorych, u 5,7% tylko docetakselu.

Tabela 63. Ekspozycja na leki w badaniu Tiwari 2016.

Otrzymana terapia	n (%)
zaplanowane 6 cykli terapii neoadjuwantowej otrzymało	67* (96%)
ominięcie ≥ 1 dawki z powodu AEs	8* (11%)
redukcja dawki	16/70 (23%)
▪ redukcja dawki docetakselu i karboplatyny	5* (7,1%)
▪ redukcja tylko dawki docetakselu	4* (5,7%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.8.4. Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym próby *Tiwari 2016* była ocena całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR), zdefiniowanej jako brak inwazyjnego lub nieinwazyjnego (DCIS/LCIS) guza w piersi i węzłach chłonnych [ypT0ypN0]. Zmniejszenie zaawansowania klinicznego odnośnie pachowych węzłów chłonnych (*the rate of axillary downstaging*) stanowił kolejny pierwszorzędowy punkt końcowy. Wyniki skuteczności zawiera Tabela 64.

Tabela 64. Wyniki analizy skuteczności w badaniu *Tiwari 2016*.

Punkt końcowy	n/N (%)
Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) – zdef. jako brak inwazyjnego lub nieinwazyjnego (DCIS/LCIS) guza w piersi i węzłach chłonnych [ypT0ypN0]	
ogółem	37/70 (53%)
w podgrupie chorych z zajęciem węzłów chłonnych potwierdzonym w biopsji (15/36 [42%])	9*/16 (60%)
Zmniejszenie zaawansowania klinicznego odnośnie pachowych węzłów chłonnych (<i>the rate of axillary downstaging</i>)	
w podgrupie pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi	19/36 (53%)
Rodzaj wykonanego zabiegu operacyjnego (po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego)	
mastektomia	67%
lumpektomia (chirurgia oszczędzająca)	33%

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) stwierdzono u 53% chorych z populacji ogólnej. W podgrupie chorych z zajęciem węzłów chłonnych (potwierdzonym w biopsji) częstość pCR wyniosła 60%.

Zmniejszenie zaawansowania klinicznego odnośnie pachowych węzłów chłonnych (*the rate of axillary downstaging*) stwierdzono u 53% pacjentek.

Jedną z korzyści terapii neoadjuwantowej jest zmniejszenie wielkości guza, co umożliwia wykonanie operacji oszczędzającej pierś. U 67% kobiet wykonano pełną mastektomię, a u 33% lumpektomię, nie podano jednak informacji o liczbie kobiet, u której wyjściowo planowanym zabiegiem była mastektomia.

1.8.1. Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawione w badaniu *Tiwari 2016* zawiera Tabela 65 – bez względu na nasilenie, oraz Tabela 66 – w podziale na AEs łagodne, umiarkowane i poważne.

Tabela 65. Zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie; badanie Tiwari 2016.

Zdarzenie niepożądane	n*/N (%)
biegunka	33*/70 (47%)
zmęczenie	30*/70 (42,8%)
hospitalizacja z powodu AEs związanych z chemioterapią	4/70 (5,7%)
gorączka neutropeniczna	2/70 (2,8%)
objawowe zaburzenia czynności skurczowej lewej komory serca	0/70 (0%)
bezobjawowe zmniejszenie LVEF o > 10%	3*/70 (4%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 66. Łagodne, umiarkowane i poważne zdarzenia niepożądane; badanie Tiwari 2016.

Zdarzenie niepożądane [^]	n/N (%)		
	łagodne	umiarkowane	poważne
biegunka	23*/70 (32,8%)	9*/70 (12,8%)	1*/70 (1,4%)
zmęczenie	30*/70 (42,8%)	2*/70 (2,8%)	0/70 (0%)
bóle mięśniowe	11*/70 (15,7%)	0/70 (0%)	0/70 (0%)
neuropatia	12*/70 (17,1%)	7*/70 (9,9%)	0/70 (0%)
cytopenie	2*/70 (2,8%)	4*/70 (5,6%)	2*/70 (2,8%)
nudności/wymioty	19*/70 (27,1%)	2*/70 (2,8%)	1*/70 (1,4%)
wysypka	6*/70 (8,5%)	1*/70 (1,4%)	0/70 (0%)
zapalenie błony śluzowej	3*/70 (4,2%)	0/70 (0%)	0/70 (0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] nasilenie AEs wg CTCAE: CTCAE 1 stopnia: łagodne AEs, CTCAE 2-3 stopnia: umiarkowane AEs, CTCAE 4 stopnia: poważne (*severe*) AEs.

Ogółem terapia neoadjuwantowa pertuzumabem i trastuzumabem wraz z chemioterapią była dobrze tolerowana. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była biegunka i zmęczenie, odnotowane odpowiednio u 47% i 42,8% chorych. Z powodu AEs związanych z chemioterapią 5,7% pacjentek było hospitalizowanych. Większość odnotowanych AEs miała łagodne nasilenie. Spośród poważnych AEs odnotowano: cytopenie u 2 chorych (2,8%), biegunkę i nudności/wymioty u pojedynczych pacjentek (1,4%).

Częstość występowania gorączki neutropenicznej była niska (2,8%), co wynikało z profilaktycznego podawania pegfilgrastimu drugiego dnia każdego cyklu terapii.

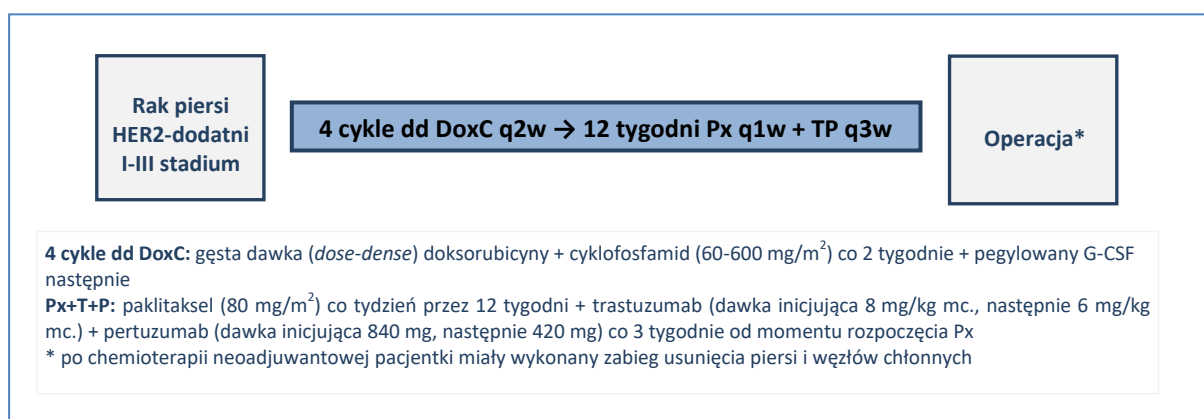
Przed rozpoczęciem leczenia LVEF > 55% wartości oczekiwanej stwierdzono u 94% chorych. U żadnej pacjentki nie stwierdzono objawowych zaburzeń czynności skurczowej lewej komory serca w czasie terapii P+T+CTH. Bezobjawowe zmniejszenie LVEF o > 10% stwierdzono u 4% chorych, które w dalszym okresie wróciło do normy.

1.9. Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na antracyklinach i taksanach – ocena w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie Singh 2017)

1.9.1. Opis metodyki włączonych badań

Do analizy klinicznej włączono również retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia – Singh 2017, które przeprowadzono w oparciu o elektroniczną dokumentację medyczną pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi otrzymujących terapię neoadjuwantową pertuzumabem i trastuzumabem w jednym ośrodku. Głównym celem badania była ocena częstości pCR u pacjentek chorych na HER2-dodatniego raka piersi, leczonych terapią neoadjuwantową zawierającą antracykliny (Wykres 8): gęstą dawką (*dose-dense*, ze skróceniem odstępu między podaniami) doksorubicyny [Dox] i cyklofosfamidem [C], a następnie paklitakselem, trastuzumabem i pertuzumabem [PxTP]. Całkowita odpowiedź patologiczna (bpCR) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.

Wykres 8. Schemat badania Singh 2017.



Dane wykorzystane w badaniu pochodziły z elektronicznej dokumentacji medycznej chorych z 1 ośrodka w USA – *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, z okresu: 1 września 2013 do 1 marca 2015 (Tabela 58). Nie przedstawiono informacji o finansowaniu próby. Ze względu na brak grupy kontrolnej jakość badania oceniano wg skali NICE. Przyznano 6 punktów (na 8 możliwych) – punktacja obniżona ze względu na retrospektywny charakter badania i wykorzystanie danych z jednego ośrodka.

Tabela 67. Charakterystyka metodyki badania Singh 2017.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ ocena NICE	Okres obserwacji	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
brak*	IVC NICE: 6/8	włączono dane z okresu: 1 września 2013 do 1 marca 2015	57	ITT	1 (USA)	bd.

* badanie bez grupy kontrolnej.

Tabela 68. Przepływ chorych w badaniu Singh 2017.

Przepływ chorych
W badaniu Singh 2017 przejrano dane medyczne 66 pacjentek, spośród których ocena pCR była możliwa do wykonania dla 57 pacjentek; 9 pacjentek wykluczono (u 3 nie stosowano schematu z antracyklinami, u 1 dane szpitalne były niekompletne, 1 chora kontynuowała leczenie w innym ośrodku; u 1 w czasie chemioterapii stwierdzono przerzuty, 1 chora otrzymała dd DoxC po operacji, 2 chore nie otrzymywały Px co tydzień)

1.9.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.9.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania Singh 2017 włączano kobiety chore na raka piersi HER2-dodatniego, leczone chemioterapią neoadjuwantową w okresie od 1 września 2013 do 1 marca 2015 w analizowanym ośrodku. Nie przedstawiono dodatkowych kryteriów selekcji pacjentek.

Tabela 69. Kryteria selekcji chorych w badaniu Singh 2017.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> rak piersi HER2-dodatni, dodatni status guza określany za pomocą metody immunohistochemicznej (IHC 3+) lub fluorescencyjną hybrydyzacją in situ (wskaźnik FISH \geq 2,0) terapia neoadjuwantowa w okresie od 1.09.2013 do 1.03.2015 z zastosowaniem pertuzumabu i trastuzumabu 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano

1.9.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania włączono 57 kobiet chorych na raka piersi HER2-dodatniego o medianie wieku 46 lat (zakres: 26-68 lat). Wszystkie pacjentki charakteryzowały się dobrym i bardzo dobrym stanem sprawności (0 lub 1 wg ECOG). Siedemdziesiąt siedem procent pacjentek miała guza o dodatnim receptorze hormonalnym. Dodatni status receptora HER2 metodą IHC stwierdzono u 86% pacjentek, a metodą FISH – u 14%. Raka operacyjnego stwierdzono u 93% chorych, u 84% w momencie rozpoznania stopień zaawansowania klinicznego wyniósł II/III, u 5,3% guz był miejscowo zaawansowany, u 1,7% – zapalny, u pozostałych 9% pacjentek stwierdzono I stopień. Tabela poniżej prezentuje wyjściową charakterystykę chorych.

Tabela 70. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu Singh 2017.

Charakterystyka	P+T+DoxC, N = 57
Wiek	
mediana (zakres) [lat]	46 (26-68)
< 45 lat, n (%)	24 (42%)
45-54 lat, n (%)	19 (33%)

Charakterystyka		P+T+DoxC, N = 57
	55-69 lat, n (%)	14 (25%)
	Liczba kobiet (%)	57 (100%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	29 (51%)
	1	28 (49%)
Status hormonalny, n (%)	HR+	44 (77%)
	HR-	13 (23%)
Status HER2, n (%)	IHC dodatni	49 (86%)
	FISH dodatni	8 (14%)
Stopień zaawansowania klinicznego (<i>staging</i>) w momencie diagnozy, n (%)	operacyjny (T1-2, N0-1, M0)	53 (93%)
	I	5 (9%)
	II/III	48 (84%)
	miejscowo zaawansowany (T2-3, N2-3, M0 lub T4a-c, jakkolwiek N, M0)	3 (5,3%)
	zapalny (T4d, jakkolwiek N, M0)	1 (1,7%)
Rodzaj operacji, n (%)	lumpektomia	29 (51%)
	mastektomia	28 (49%)

1.9.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Singh 2017* oceniano terapię neoadjuwantową, na którą składało się 4 cykle doksorubicyny w gęstej dawce i cyklofosfamidu (terapia z antracyklinami), po którym rozpoczynano 12-tygodniowy okres podawania paklitakselu w dawkach co tygodniowych oraz trastuzumabu i pertuzumabu w dawkach co 3 tygodnie. Szczegółowy opis dawkowania leków zawiera poniższa tabela. Po ukończeniu leczenia neoadjuwantowego wykonywano operacyjne usunięcie piersi i węzłów chłonnych.

Tabela 71. Opis interwencji stosowanej w badaniu *Singh 2017*.

Rodzaj leczenia	Interwencja
Terapia neoadjuwantowa	<p>4 cykle dd DoxC: gęsta dawka (<i>dose-dense</i>) doksorubicyny + cyklofosfamid (60-600 mg/m²) co 2 tygodnie, następnie</p> <p>Px+T+P: paklitaxel (80 mg/m²) co tydzień przez 12 tygodni + trastuzumab (dawka inicjująca 8 mg/kg mc., następnie 6 mg/kg mc.) + pertuzumab (dawka inicjująca 840 mg, następnie 420</p>

Rodzaj leczenia	Interwencja
	mg) co 3 tygodnie od momentu rozpoczęcia Px
Dalsze postępowanie	<ul style="list-style-type: none"> po ukończeniu leczenia neoadjuwantowego: zabieg operacyjny (usunięcie piersi i węzłów chłonnych) Pacjentki bez klinicznych cech zajęcia węzłów chłonnych w momencie rozpoznania miały wykonaną biopsję węzła wartowniczego (SNB, <i>sentinel node biopsy</i>) po leczeniu neoadjuwantowym. Chore z wyjściowo zajętymi węzłami chłonnymi, u których po terapii neoadjuwantowej ustąpiły cechy zajęcia klinicznego, miały wykonaną SNB z podwójnym mapowaniem znacznikiem radioizotopowym i barwnikowym (koloidem siarkowym izotopu technetu-99m oraz błękitem izosulfanu) i pobierano przynajmniej 3 węzły chłonne wartownicze (SN). Usunięcie pachowych węzłów chłonnych (ALND, <i>axillary lymph node dissection</i>) było wskazane u pacjentek z zajętymi węzłami SN, u pacjentek u których nie powiodło się mapowanie SN albo pobrano mniej niż 3 SN. lumpektomia: 29 (51%), mastektomia: 28 (49%)
Dodatkowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> pegylowany G-CSF, z każdą dawką dd DoxC

Wszystkie chore otrzymywały pegylowany G-CSF razem z dd DoxC.

Mediana czasu od rozpoczęcia DoxC do operacji wyniosła 5,4 miesiąca (zakres: 3,8-7,3). Lumpektomię i mastektomię wykonano u podobnego odsetka chorych, odpowiednio 51% i 49%. Spośród 26 pacjentek z przerzutami do węzłów chłonnych potwierdzonymi w biopsji, 12 (46%) miało SNB i 14 (54%) ALND po terapii neoadjuwantowej. Mediana liczby usuniętych węzłów chłonnych w SNB u pacjentek wyniosła 4 (zakres: 1-13) w porównaniu do 14 (zakres: 3-34) u pacjentek z ALND. U jednej pacjentki usunięto tylko jeden węzeł wartowniczy – rekomendowano u niej wykonanie ALND, ale odmówiła.

Dane dotyczące otrzymanej liczby cykli poszczególnych leków zawiera tabela poniżej. U jednej pacjentki po pierwszym cyklu dd DoxC rozwinął się zespół *Stevens-Johnson'a*, pacjentka nie otrzymała powtórnego leczenia. U jednej chorej po 3 cyklach wystąpił obrzęk i złuszczenie naskórka palców rąk, które doprowadziło do zakończenia terapii dd DoxC. Stosowanie paklitakselu przerwano u 6 chorych, z powodu: zapalenie płuc (n = 2), reakcja alergiczna (n = 2), nawracające zapalenie tkanki łącznej ręki po wynaczynieniach spowodowanych wcześniejszym stosowaniem antracyklin (n = 1), preferencji pacjentki (n = 1).

Tabela 72. Ekspozycja na leki w badaniu Singh 2017.

Otrzymana terapia	Mediana liczby cykli (zakres)
mediana liczby cykli dd DoxC	4 (zakres: 1-4)
mediana liczby cykli Px*	4 (zakres: 1-4)
mediana liczby cykli T	6 (zakres: 3-8)

Otrzymana terapia	Mediana liczby cykli (zakres)
mediana liczby cykli P	6 (zakres: 2-8)

* 1 cykl Px składał się z dawek 3-tygodniowych.

1.9.4. Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym próby *Singh 2017* była ocena całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR, z ang. *pathological complete response*). W poniższej tabeli przedstawiono definicje poszczególnych rodzajów odpowiedzi na stosowaną terapię, które oceniono w analizowanej próbie po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego.

Tabela 73. Definicje całkowitej odpowiedzi patologicznej w badaniu *Singh 2017*.

Punkt końcowy	Kategoria	Definicja
całkowita odpowiedź patologiczna (pCR, z ang. <i>pathological complete response</i>)	bpCR (ypt0/is)	<u>całkowita odpowiedź patologiczna</u> (bpCR – <i>pathological complete response in breast</i>) – nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej, dopuszczalne zmiany <i>in situ</i>
	bpCR (ypt0)	<u>całkowita odpowiedź patologiczna</u> (bpCR – <i>pathological complete response in breast</i>) – nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej, niedopuszczalne zmiany <i>in situ</i>
	tpCR (ypT0/is ypN0)	<u>pełna całkowita odpowiedź patologiczna</u> (tpCR – <i>total pathological complete response</i>) – nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej, dopuszczalne zmiany <i>in situ</i> oraz nieobecność komórek raka w węzłach chłonnych
	GBG tpCR (ypT0 ypN0)	<u>pełna całkowita odpowiedź patologiczna wg definicji German Breast Group</u> (GBG tpCR) – nieobecność raka inwazyjnego i nieinwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej (w tym nieobecność raka <i>in situ</i>) oraz nieobecność komórek raka w węzłach chłonnych
	pCR w węzłach (ypN0)	<u>odpowiedź w węzłach chłonnych</u> (<i>axillary pathological complete response</i>) – brak komórek raka w węzłach chłonnych

Dane na temat częstości uzyskiwania poszczególnych kategorii pCR z badania *Singh 2017* przedstawia tabela poniżej.

Tabela 74. Częstość uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej w podgrupie chorych z rakiem piersi HER2+ z badania *Singh 2017*.

Kategoria pCR	n (%)
	dd DoxC → Px + T + P (N = 57)
bpCR (ypt0/is)	41 (72%)
bpCR (ypt0)	30 (53%)
tpCR (ypT0/is ypN0)	41 (72%)

Kategoria pCR	n (%)
GBG tpCR (ypT0 ypN0)	30 (53%)
pCR w węzłach (ypN0)	22/26* (85%)

* w populacji chorych z udokumentowaną biopsją zaangażowaniem węzłów chłonnych przed rozpoczęciem terapii neoadjuwantowej.

Całkowitą odpowiedź patologiczną rozumianą jako nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie makroskopowej, przy dopuszczalnych zmianach *in situ* (ypT0/is) stwierdzono u 72% pacjentek. U takiego samego odsetka chorych stwierdzono odpowiedź na leczenie zgodnie z bardziej restrykcyjnymi kryteriami definicji ypT0/is ypN0. Znacznie mniej pacjentek uzyskało odpowiedź definiowaną jako nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej i niedopuszczalne zmiany *in situ* oraz nieobecność raka inwazyjnego i nieinwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej (w tym nieobecność raka *in situ*) oraz nieobecność komórek raka w węzłach chłonnych (odpowiednio definicja ypT0 i ypT0 ypN0; dla obu odsetek wyniósł 53%). Brak komórek raka w węzłach chłonnych stwierdzono u 85% pacjentek (w ocenie uwzględniono 26 kobiet).

1.9.5. Bezpieczeństwo

W badaniu nie podano informacji na temat bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, z wyjątkiem informacji o zakończeniu terapii paklitakselem u 6 chorych. Powodem przerwania tej chemioterapii było: zapalenie płuc (n = 2), reakcja alergiczna (n = 2), nawracające zapalenie tkanki łącznej ręki po wynaczynieniach spowodowanych wcześniejszym stosowaniem antracyklin (n = 1) oraz preferencji pacjentki (n = 1). Ponadto u jednej pacjentki po pierwszym cyklu dd DoxC rozwinął się zespół *Stevens-Johnson'a*, pacjentka nie otrzymała powtórnego leczenia. U jednej chorej po 3 cyklach wystąpił obrzęk i złuszczenie naskórka palców rąk, które doprowadziło do zakończenia terapii dd DoxC.

1.10. Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach oraz antracyklinach (badanie *GeparSepto*)

1.10.1. Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono otwarte badanie III fazy z randomizacją *GeparSepto* (*Untch 2016*), w którym chore na pierwotnego inwazyjnego wczesnego, nieleczonego raka piersi otrzymywały terapię neoadjuwantową, w ramach której stosowano leczenie paklitakselem lub nab-paklitakselem, po którym następowało leczenie epirubicyną i cyklofosfamidem. Do badania włączono 1229 pacjentek, z których u 402 zidentyfikowano HER2-dodatniego raka piersi. W tej podgrupie chorych do każdego cyklu chemioterapii neoadjuwantowej dodatkowo stosowano pertuzumab i trastuzumab, a więc interwencję której ocena była celem niniejszego raportu. W głównej publikacji do badania nie odnaleziono osobnych danych o skuteczności i bezpieczeństwie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i pozostałymi rodzajami stosowanej w badaniu chemioterapii w grupie chorych z rakiem piersi HER2-dodatnim – dane takie odnaleziono w dodatkowej publikacji *Loibl 2016* oraz abstrakcie konferencyjnym (wraz z posterem) *Loibl 2016a*. Z uwagi na to, że przeprowadzone w próbie porównanie różnych formuł paklitakselu – standardowy i nab-paklitaksel – nie było celem niniejszego raportu, badanie opisano jako próbę bez grupy kontrolnej, przy czym podano także wyniki dla obu wyróżnionych schematów terapii taksanami.

Głównym punktem końcowym analizowanej publikacji dodatkowej była ocena całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR, z ang. *pathological complete response*) na leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem, które podawano wspólnie najpierw z nab-paklitakselem lub paklitakselem, a w kolejnych cyklach z epirubicyną i cyklofosfamidem. Wartość referencyjną stanowiła odpowiedź uzyskiwana w podgrupie chorych z HER2-ujemnym rakiem piersi (jest to populacja niezgodna z założeniami raportu, dlatego wyników tych nie przedstawiono w dalszym opisie).

Szczegółowe informacje o analizie w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi z badania *GeparSepto* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Charakterystyka analizy w podgrupie chorych z rakiem piersi HER2+ z badania *GeparSepto*.

Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/ocena jakości NICE	Liczba chorych	Ramy czasowe skryningu; okres leczenia	Typ analizy	Liczba ośrodków	Sponsor
analiza w podgrupie badania <i>GeparSepto</i>	IVC/8/8	197 vs 203*	30 lipca 2012 – 23 grudnia 2013; 24 tygodnie^^**	mITT^	69 (Niemcy)**	Celgene, Roche**

* odpowiednio paklitaksel vs nab-paklitaksel; chore z rakiem piersi HER2+, poddane randomizacji;

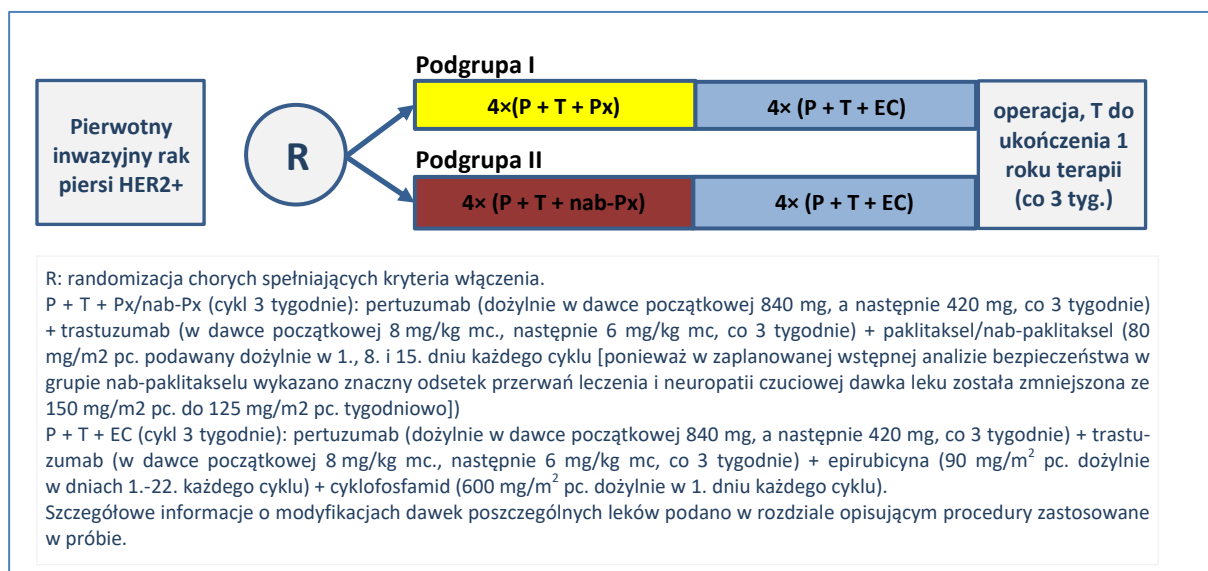
** dane z publikacji *Untch 2016*;

^ populacja chorych, które rozpoczęły leczenie po randomizacji;

^^ terapia trastuzumabem był kontynuowana do roku po wykonaniu zabiegu chirurgicznego.

W badaniu *GeparSepto* w wyniku randomizacji chore przydzielono do czterech 3-tygodniowych cykli leczenia taksanami (paklitakselem lub nab-paklitakselem). Następnie pacjentkom podawano cztery 3-tygodniowe cykle dożylniej epirubicyny wraz z dożylnym cyklofosfamidem. Chore z HER2-dodatnim rakiem piersi otrzymywały dożylnie także pertuzumab oraz trastuzumab co trzy tygodnie z każdym cyklem chemioterapii. Trastuzumab był kontynuowany do roku po przeprowadzeniu operacji. Schemat interwencji stosowany w opisywanej w niniejszym rozdziale podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi zilustrowano poniżej.

Wykres 9. Schemat interwencji stosowany w podgrupie pacjentek z HER2+ rakiem piersi z badania *GeparSepto*.



Szczegółowe informacje o przeptywie pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi z badania *GeparSepto* przedstawiono w tabeli poniżej – w wyróżnionych pod względem interwencji podgrupach z obserwacji nie utracono żadnej chorej.

Tabela 76. Przeptyw chorych w podgrupie chorych z rakiem piersi HER2+ z badania *GeparSepto*.

Podgrupa	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Przerwanie leczenia taksanami	Zakończenie leczenia taksanami	Przerwanie leczenia EC	Zakończenie leczenia EC
paklitaksel	197	197 (100%)	<u>22 (11,2%*)</u> ▪ Miejscowa progresja: 2 (1,0%*) ▪ Zgon: 1 (0,5%*) ▪ AEs: 17 (8,6%*) ▪ Decyzja pacjentki: 1 (0,5%*) ▪ Decyzja badacza: 1 (0,5%*)	175 (88,8%*)	<u>14 (7,1%*)</u> ▪ AEs: 5 (2,5%*) ▪ Decyzja pacjentki: 6 (3,0%*) ▪ Decyzja badacza: 3 (1,5%*)	177 (89,8%*)
nab-paklitaksel	203	199 (98%)	<u>28 (13,8%*)</u> ▪ Miejscowa progresja: 2 (1,0%*) ▪ AEs: 25 (12,3%*) ▪ Decyzja pacjentki: 1 (0,5%*) ▪ Decyzja badacza: 1 (0,5%*)	171 (84,2%*)	<u>11 (5,4%*)</u> ▪ AEs: 4 (2,0%*) ▪ Decyzja pacjentki: 5 (2,5%*) ▪ Decyzja badacza: 1 (0,5%*)	180 (88,7%*)

Podgrupa	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Przerwanie leczenia tak-sanami	Zakończenie leczenia tak-sanami	Przerwanie leczenia EC	Zakończenie leczenia EC
					cza: 2 (1,0%*)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
EC epirubicyna, cyklofosfamid.

1.10.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.10.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Ogółem do badania *GeparSepto* włączono dorosłe pacjentki z jednostronnym lub obustronnym, wcześniej nieleczonym pierwotnym inwazyjnym rakiem piersi, u których wykonano centralną ocenę histologiczną statusu receptora HR i HER2 z wykorzystaniem biopsji rdzeniowej węzłów, określono ekspresję antygenu proliferacyjnego Ki-67 i SPARC (osteonektyny) oraz obecność limfocytów infiltrujących nowotwór (TIL, z ang. *tumour-infiltrating lymphocytes*). U chorych wynik oceny stopnia sprawności wg skali Karnofsky'ego nie mógł być niższy niż 80%. Włączano pacjentki z dwoma rodzajami guza: > 2 cm (bez dodatkowych czynników ryzyka) i > 1 cm (z jednym z następujących czynników ryzyka: kliniczne lub patologiczne zajęcie węzłów chłonnych albo brak ekspresji HR albo nadekspresja HER2 albo Ki67 > 20%). Wymagano, by frakcja wyrzutowa lewej komory serca wynosiła $\geq 55\%$. Dodatkowe kryteria włączenia dotyczyły wyników badań laboratoryjnych.

Z przeprowadzonej analizy wykluczano pacjentki z rozmiarem guza mniejszym niż 1 cm, z przerzutami, rozpoznaną lub podejrzewaną chorobą serca, wcześniejszymi zdarzeniami zakrzepowozatorowymi lub neuropatią sensoryczną w stopniu większym niż drugim, a także istotnymi schorzeniami układu pokarmowego oraz współtowarzyszącą terapią innym lekkim przeciwnowotworowym lub lekiem w fazie badań.

W badaniu proces randomizacji przeprowadzono z wykorzystaniem metody minimalizacji, której czynnikami były: podtyp raka piersi (HER2+/HR- vs HER2+/HR+ vs HER2-/HR- vs HER-/HR+), ekspresja Ki67 ($\leq 20\%$ vs $> 20\%$) i ekspresja SPARC (obecna [wynik testu immunoreaktywności w skali IRS 6-12] vs brak [wynik w skali IRS 0-5]). Umożliwiło to wyodrębnienie podgrupy pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, która została opisana w niniejszym rozdziale.

Kryteriach włączenia i wykluczenia zastosowane w analizie zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 77. Kryteria selekcji chorych w badaniu *GeparSepto*.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> pacjentki w wieku ≥ 18 lat jednostronny lub obustronny, wcześniej nieleczony pierwotny in- 	<ul style="list-style-type: none"> rozmiar guza < 1 cm przerzuty

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>wazyjny rak piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> wykonana centralna ocena histologiczna statusu receptora HR i HER2 z wykorzystaniem biopsji rdzeniowej węzłów, ocena ekspresji antygenu proliferacyjnego Ki-67 i SPARC (osteonektyna) oraz ocena obecności limfocytów TIL rozmiar guza: > 2 cm (bez dodatkowych czynników ryzyka) i > 1 cm (z jednym z następujących czynników ryzyka: kliniczne lub patologiczne zajęcie węzłów chłonnych albo HR- [$< 1\%$ barwienie immunohistochemiczne białek progesteronowych i/lub estrogenowych białek] albo HER2+ [barwienie immunohistochemiczne 3+ lub 2+ z amplifikacją genów ≥ 2] albo Ki67 > 20%) LVEF $\geq 55\%$ całkowita liczba neutrofilów $\geq 2,0 \times 10^9/l$, całkowita liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl, bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN, AST i ALT $\leq 1,5 \times$ GGN, fosfataza alkaliczna $\leq 2,5 \times$ GGN 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznana lub podejrzewana choroba serca wcześniejsze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe lub neuropatia sensoryczna ≥ 2. stopnia istotne schorzenie układu pokarmowego współtowarzysząca terapia innym lekiem przeciwnowotworowym lub lekiem w fazie badań

1.10.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W publikacji *Loibl 2016* nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi (podano co prawda odnośnik do tabeli z suplementu, jednak nie była ona dostępna). Dane te odnaleziono jednak w abstrakcie konferencyjnym *Loibl 2016a* i zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 78. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentek z HER2+ rakiem piersi z badania *GeparSepto*.

N	Wiek	Stan guza pierwotnego	Biopsja węzła wartowniczego	Status receptora hormonalnego	Stopień zaawansowania nowotworu	Ekspresja Ki67	Ekspresja SPARC
396	< 30: 12 (3,0%)		nie wykonana:				
	30 - < 40: 61 (15,4%)		172 (43,4%)				
	40 - < 50: 133 (33,6%)	cT1-3: 368 (92,9%)	wynik ujemny: 132 (33,3%)	ER- i PR-: 107 (27,0%)	G1: 5 (1,3%) G2: 192 (48,5%)	$\leq 20\%$: 130 (32,8%)	obecna: 34 (8,6%)
	50 - < 60: 102 (25,8%)	cT4a-c: 13 (3,3%) cT4d: 15 (3,8%)	wynik dodatni: 90 (22,7%)	ER- i/lub PR+: 289 (73,0%)	G3: 199 (50,3%)	> 20%: 266 (67,2%)	brak: 362 (91,4%)
	60 - < 70: 74 (18,7%)		nie wykryto komórek guza (<i>not detected</i>):				
	≥ 70 : 14 (3,5%)		2 (0,5%)				

Największą część podgrupy pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi z badania *GeparSepto* stanowiły chore w wieku od 40 do 60 lat (około 60%). Przeważnie (92,9%) występował u nich guz określony jako cT1-3 w 2. lub 3. stopniu zaawansowania (odpowiednio 48,5% i 50,3%). 67,2% pacjentek posiadała ekspresję antygenu proliferacyjnego Ki-67 na poziomie > 20%, natomiast ekspresję osteonektyny stwierdzono u 8,6% chorych. Dodatni receptor progesteronowy stwierdzono u 73% pacjentek.

1.10.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Ogółem w badaniu *GeparSepto* w wyniku randomizacji chore przydzielono do czterech 3-tygodniowych cykli leczenia taksanami (paklitakselem lub nab-paklitakselem dożylnie w dawce 80 mg/m² pc.). Następnie pacjentkom podawano cztery 3-tygodniowe cykle dożylniej epirubicyny w dawce 90 mg/m² pc. (podawana w dniach od 1. do 22.) wraz z dożylnym cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² pc. (w 1. dniu) (schemat EC). Chore z HER2-dodatnim rakiem piersi otrzymywały dożylnie także pertuzumab (w dawce początkowej 840 mg, a następnie 420 mg) oraz trastuzumab (w dawce początkowej 8 mg/kg mc., następnie 6 mg/kg mc.) co trzeci tydzień z każdym cyklem chemioterapii. Trastuzumab był kontynuowany do roku po przeprowadzeniu operacji. Oznacza to, że chore otrzymały 8 cykli pertuzumabu, co jest niezgodne z informacją w Charakterystyce Produktu Leczniczego, gdzie podano, że w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi pertuzumab powinien być podawany przez 3-6 cykli w skojarzeniu ze stosowanym w terapii neoadjuwantowej trastuzumabem i chemioterapią (*ChPL Perjeta 2016*).

Szczegółowy opis stosowanych schematów leczenia zawiera poniższa tabela.

Tabela 79. Opis interwencji stosowanej w podgrupie chorych z rakiem piersi HER2+ z badania *GeparSepto*.

Interwencja	Modyfikacja leczenia*	Leczenie dodatkowe
<p>Leczenie neoadjuwantowe (8 cykli po 3 tygodnie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 pierwsze cykle w schemacie: paklitaksel lub nab-paklitaksel + pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem • 4 kolejne cykle w schemacie: epirubicyna + cyklofosfamid + pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem 	<ul style="list-style-type: none"> • redukcja dawki leczenia do danego poziomu była obowiązkowa w przypadku poważnych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych (odpowiednio przed i po zmianie protokołu badania): <ul style="list-style-type: none"> – nab-paklitaksel: poziom -1 (125 mg/m² pc. i 100 mg/m² pc.), poziom -2 (100 mg/m² pc. i 80 mg/m² pc.) – paklitaksel: poziom -1 (60 mg/m² pc.), poziom -2 (50 mg/m² pc.) – epirubicyna: poziom -1 (75 mg/m² pc.), poziom -2 (60 mg/m² pc.) – cyklofosfamid: poziom -1 (500 mg/m² pc.), poziom -2 (zaprzestanie) <p>W badaniu nie rekomendowano redukcji dawki pertuzumabu i trastuzumabu – w przypadku AEs związanych z nimi zalecano przerwanie leczenia i jego wznowienie jeśli w ciągu 3 tygodni doszło do jego złagodzenia do 1. stopnia.</p> <p>Zalecenie stosowano do układu narządów, w przypadku których stwierdzano najcięższe AEs. W razie wątpliwości stosowano konserwatywne schematy redukcji dawkowania leczenia.</p> <p>W przypadku wznowienia leczenia nie przywracano dawek, przy których stwierdzono toksyczność terapii.</p> <p>Jeśli AEs utrzymywały się długo, chora przerywała leczenie, a AEs zostawało uznane za związane z terapią.</p>	<p>nie sprecyzowano</p>

Interwencja	Modyfikacja leczenia*	Leczenie dodatkowe
Dawkowanie		
<ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel lub nab-paklitaksel: 80 mg/m² pc. podawany dożylnie w 1., 8. i 15. dniu każdego cyklu (ponieważ w zaplanowanej wstępnej [interim] analizie bezpieczeństwa w grupie nab-paklitakselu wykazano znaczny odsetek przerwania leczenia i neuropatii czuciowej dawka leku została zmniejszona ze 150 mg/m² pc. do 125 mg/m² pc. tygodniowo) • epirubicyna: 90 mg/m² pc. dożylnie w dniach 1.-22. każdego cyklu • cyklofosfamid: 600 mg/m² pc. dożylnie w 1. dniu każdego cyklu • pertuzumab: dożylnie w dawce początkowej 840 mg, a następnie 420 mg, co 3 tygodnie • trastuzumab: w dawce początkowej 8 mg/kg mc., następnie 6 mg/kg mc, co 3 tygodnie 		
Dalsze leczenie		
<ul style="list-style-type: none"> • zabieg chirurgiczny, kontynuacja trastuzumabu do ukończenia 1 roku terapii (co trzy tygodnie) 		

* dane z publikacji *Untch 2016*.

1.10.4. Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym dodatkowej analizy w podgrupie pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi była ocena całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR, z ang. *pathological complete response*), którą po zakończeniu terapii neoadjuwantowej przeprowadzano centralnie, a patolodzy ją wykonujący byli zaślepieni względem stosowanych w badaniu interwencji. W poniższej tabeli zastawiono definicje poszczególnych kategorii tego rodzaju odpowiedzi na leczenie, uwzględnione w tej analizie.

Tabela 80. Definicje całkowitej odpowiedzi patologicznej w badaniu *GeparSepto*.

Punkt końcowy	Kategoria	Definicja
całkowita odpowiedź patologiczna (pCR, z ang. <i>pathological complete response</i>)	ypT0 ypN0	nieobecność raka inwazyjnego i nieinwazyjnego w piersi i węzłach chłonnych pachowych
	ypT0/is ypN0	nieobecność raka inwazyjnego w piersi i węzłach chłonnych pachowych

Kolejna tabela zawiera informacje na temat częstości uzyskiwania poszczególnych kategorii pCR ogółem i w poszczególnych wyróżnionych schematach leczenia próby *GeparSepto*. W badaniu pacjentki z brakiem danych uznawano za chore nieodpowiadające na leczenie.

Tabela 81. Częstość uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej w podgrupie chorych z rakiem piersi HER2+ z badania *GeparSepto*.

Kategoria pCR	P + T + Px lub EC (N = 197 [^])	n (%) [95% CI]	
		P + T + nab-Px lub EC (N = 199 [^])	P + T + CTH (łącznie) (N = 396 [^])
ypT0 ypN0	106 (53,8%) [46,8%, 60,8%]	123 (61,8%) [55,1%, 68,6%]	229 (57,8%) [53,0%; 62,7%]
ypT0/is ypN0	124 (62,9%) [56,2%; 69,7%]	138 (69,3%) [62,9%, 75,8%]	262 (66,2%) [61,5%, 70,8%]

[^] populacja chorych, które po randomizacji otrzymały leczenie.

Całkowitą odpowiedź patologiczną rozumianą jako nieobecność raka inwazyjnego i nieinwazyjnego w piersi i węzłach chłonnych pachowych uzyskało blisko 58% pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi. U jeszcze więcej chorych stwierdzono brak tylko raka inwazyjnego w piersiach i węzłach chłonnych pachowych – około 66%. Zgodnie z obliczeniami autorów raportu nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentami leczonymi paklitakselem a nab-paklitakselem w częstości uzyskiwania analizowanych kategorii pCR.

1.10.5. Bezpieczeństwo

W dwóch poniższych tabelach zebrano informacje na temat częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz AEs w co najmniej 3. stopniu.

Tabela 82. Liczba i odsetek chorych z rakiem piersi HER2+ z poszczególnymi AEs w jakimkolwiek stopniu; badanie GeparSepto.

Zdarzenie niepożądane	P + T + Px lub EC, N = 198	n (%)	
		P + T + nab-Px lub EC, N = 198	P + T + CTH (łącznie), N = 396
Jakiegokolwiek AEs	bd.	bd.	396 (100%)
Ciężkie AEs	bd.	bd.	104 (26,3%)
Niedokrwistość	184 (92,9%)	189 (95,5%)	373 (94,2%)
Leukopenia	180 (90,9%)	188 (94,9%)	368 (92,9%)
Neutropenia	162 (81,8%)	178 (89,9%)	340 (85,9%)
Gorączka neutropeniczna	10 (5,1%)	15 (7,6%)	25 (6,3%)
Trombopenia	57 (28,8%)	56 (28,3%)	113 (28,5%)
Zwiększone stężenie bilirubiny	12 (6,1%)	6 (3,0%)	18 (4,5%)
Zwiększona aktywność AP	48 (24,2%)	54 (27,3%)	102 (25,8%)
Zwiększona aktywność AST	83 (41,9%)	80 (40,4%)	163 (41,2%)
Zwiększona aktywność ALT	119 (60,1%)	127 (64,1%)	246 (62,1%)
Zwiększone stężenie kreatyniny	23 (11,6%)	20 (10,1%)	43 (10,9%)
Zmęczenie i astenia	146 (73,7%)	164 (82,8%) [^]	310 (78,3%)
Ból głowy	51 (25,8%)	64 (32,3%)	115 (29,0%)
Nudności	139 (70,2%)	151 (76,3%)	290 (73,2%)
Wymioty	46 (23,2%)	44 (22,2%)	90 (22,7%)
Zapalenie błony śluzowej, zapalenie jamy ustnej, zapalenie przełyku	118 (59,6%)	128 (64,6%)	246 (62,1%)

Zdarzenie niepożądane	P + T + Px lub EC, N = 198	P + T + nab-Px lub EC, N = 198 n (%)	P + T + CTH (łącznie), N = 396
Biegunka	151 (76,3%)	168 (84,8%) [^]	319 (80,6%)
Jadłowstręt	48 (24,2%)	44 (22,2%)	92 (23,2%)
Niedociśnienie tętnicze	18 (9,1%)	30 (15,2%)	48 (12,1%)
Łysienie	187 (94,4%)	187 (94,4%)	374 (92,8%)
Wysypka plamisto-grudkowa	78 (39,4%)	87 (43,9%)	165 (41,7%)
Zespół ręka-stopa	43 (21,7%)	62 (31,1%) [^]	105 (26,5%)
Reakcje alergiczne	47 (23,7%)	33 (16,7%)	80 (20,2%)
Obwodowa neuropatia sensoryczna	126 (63,6%)	160 (80,8%) [^]	286 (72,2%)
Ból stawów	66 (33,3%)	60 (30,3%)	126 (31,8%)
Ból mięśni	47 (23,7%)	53 (26,8%)	100 (25,3%)
Krwawienie z nosa	94 (47,5%)	92 (46,5%)	186 (47,0%)
Duszność	38 (19,2%)	33 (16,7%)	71 (17,9%)
Gorączka bez neutropenii	39 (19,7%)	48 (24,2%)	87 (22,0%)
Zakażenie	104 (52,5%)	119 (60,1%)	223 (56,3%)
Jakiegokolwiek AEs związane z nerwami czaszkowymi	1 (0,5%)	2 (1,0%)	3 (0,8%)
Anafilaksja	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)
Obrzęk płamki	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Obniżenie LVEF o $\geq 10\%$ do wartości $< 50\%$ *	6 (3,0%)	2 (1,0%)	8 (2,0%)
ALT lub AST $> 3 \times$ GGN związane z leczeniem [†]	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,3%)
Zastoinowa niewydolność serca	2 (1,0%)	2 (1,0%)	4 (1,0%)
Niehematologiczne AEs	bd.	bd.	396 (100%)
Hematologiczne AEs	bd.	bd.	390 (98,5%)
Jakiegokolwiek inne AEs	174 (87,9%)	184 (92,9%)	358 (90,4%)

* obniżenie LVEF od wartości wyjściowych odnotowano u 7,6% pacjentek; jedna chora, u której stwierdzono obniżenie LVEF do wartości w zakresie 30-40% zmarła z powodu niewydolności serca; w analizie nie stwierdzono obniżenia wartości LVEF $< 30\%$;

** obliczono na podstawie dostępnych danych;

† z całkowitą bilirubiną $> 2 \times$ GGN (w tym 35% bilirubiny bezpośredniej) lub z kliniczną żółtaczką;

[^] różnice między paklitakselem a nab-paklitakselem istotne statystycznie: zmęczenie i astenia (RR = 0,89 [95% CI: 0,80; 0,99], NNT = 11 [95% CI: 6; 99], p = 0,0293), biegunka (RR = 0,90 [95% CI: 0,82; 0,99], NNT = 12 ([95% CI: 7; 120], p = 0,0320), zespół ręka-stopa (RR = 0,69 [95% CI: 0,50; 0,97], NNT = 11 [95% CI: 6; 106], p = 0,0325) i obwodowa neuropatia sensoryczna (RR = 0,79 [95% CI: 0,69; 0,89], NNT = 6 [95% CI: 4; 12], p = 0,0002).

Tabela 83. Liczba i odsetek chorych z rakiem piersi HER2+ z AEs w 3-4. stopniu; badanie GeparSepto.

Zdarzenie niepożądane	P + T + paklitaksel lub ER, N = 198	P + T + nab-paklitaksel lub ER, N = 198 n (%)	P + T + CTH (łącznie), N = 396
Jakiegokolwiek AEs w 3-4. stopniu	bd.	bd.	338 (85,4%)
Niedokrwistość	2 (1,0%)	8 (4,0%)	10 (2,5%)
Leukopenia	85 (42,9%)	106 (53,5%) [^]	191 (48,2%)
Neutropenia	119 (60,1%)	134 (67,7%)	253 (63,9%)
Trombopenia	1 (0,5%)	3 (1,5%)	4 (1,0%)
Zwiększone stężenie bilirubiny	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zwiększona aktywność AP	0 (0%)	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Zwiększona aktywność AST	4 (2,0%)	2 (1,0%)	6 (1,5%)
Zwiększona aktywność ALT	5 (2,5%)	6 (3,0%)	11 (2,8%)
Zwiększone stężenie kreatyniny	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zmęczenie i astenia	11 (5,6%)	10 (5,1%)	21 (5,3%)
Ból głowy	2 (1,0%)	2 (1,0%)	4 (1,0%)
Nudności	9 (4,5%)	3 (1,5%)	12 (3,0%)
Wymioty	5 (2,5%)	1 (0,5%)	6 (1,5%)
Zapalenie błony śluzowej, zapalenie jamy ustnej, zapalenie przełyku	4 (2,0%)	4 (2,0%)	8 (2,0%)
Biegunka	15 (7,6%)	15 (7,6%)	30 (7,6%)
Jadłowstręt	1 (0,5%)	3 (1,5%)	4 (1,0%)
Niedociśnienie tętnicze	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Wysypka plamisto-grudkowa	2 (1,0%)	5 (2,5%)	7 (1,8%)
Zespół ręka-stopa	2 (1,0%)	4 (2,0%)	6 (1,5%)
Reakcje alergiczne	2 (1,0%)	2 (1,0%)	4 (1,0%)
Obwodowa neuropatia sensoryczna	7 (3,5%)	17 (8,6%) [^]	24 (6,1%)
Ból stawów	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)
Ból mięśni	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Krwawienie z nosa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Duszność	6 (3,0%)	4 (2,0%)	10 (2,5%)
Gorączka bez neutropenii	3 (1,5%)	3 (1,5%)	6 (1,5%)

Zdarzenie niepożądane	P + T + paklitaksel lub ER, N = 198	P + T + nab-paklitaksel lub ER, N = 198	P + T + CTH (łącznie), N = 396
	n (%)		
Zakażenie	12 (6,1%)	16 (8,1%)	28 (7,1%)
Zastoinowa niewydolność serca	2 (1,0%)	1 (0,5%)	3 (0,8%)
Niehematologiczne AEs	bd.	bd.	152 (38,4%)
Hematologiczne AEs	bd.	bd.	293 (74,0%)
Jakiegokolwiek inne AEs	25 (12,6%)	37 (18,7%)	62 (15,7%)

[^] różnice między paklitaksellem a nab-paklitaksellem istotne statystycznie: leukopenia (RR = 0,80 [95% CI: 0,65; 0,99], NNT = 10 [95% CI: 5; 123], p = 0,0361) i obwodowa neuropatia sensoryczna (RR = 0,41 [95% CI: 0,17; 0,97], NNT = 20 [95% CI: 11; 266], p = 0,0426).

Ogółem jakiegokolwiek AEs odnotowano u wszystkich pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, natomiast zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia stwierdzono u 85,4% chorych. Ciężkie AEs zaobserwowano u 26,3% pacjentek. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w jakimkolwiek stopniu były niedokrwistość (94,2%), leukopenia (92,9%) i neutropenia (85,9%). Z kolei w co najmniej 3. stopniu najczęściej odnotowano neutropenię (63,9%), leukopenię (48,2%) i biegunkę (7,6%).

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania terapii taksanami u 10,6% pacjentek i schematem EC u 2,3% chorych. 6 pacjentek przerwało leczenie pertuzumabem przed zakończeniem lub przerwaniem chemioterapii z powodu kardiotoksyczności (1 chora) i innej niehematologicznej toksyczności (5 chorych), z kolei 2 chore przerwały oba leki anty-HER2 (kardiotoksyczność i toksyczność niehematologiczna). W podgrupie chorych z rakiem piersi HER2-dodatnim odnotowano 1 zgon na skutek obniżenia wartości LVEF do zakresu 30-40%.

Zgodnie z obliczeniami przeprowadzonymi przez autorów raportu, w podgrupie pacjentek, którym podawano paklitaksel, w odniesieniu do chorych leczonych nab-paklitaksellem odnotowano istotnie mniejszą częstość występowania zmęczenia i astenii, biegunki, zespołu ręka-stopą, obwodowej neuropatii sensorycznej oraz leukopenii i obwodowej neuropatii sensorycznej, obu ≥ 3 . stopnia. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi schematami leczenia.

1.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – opis serii przypadków zakażeń skóry i paznokci

Publikacja *Mortimer 2014* przedstawiała serię przypadków pacjentek, u których stwierdzono nietypowe zakażenia skóry lub paznokci bakteriami z rodzaju *Staphylococcus*. Dodatkowo, w doniesieniu *Mortimer 2015* przedstawiono uaktualnione wyniki dla tej serii pacjentek, poszerzonej o 7 nowych przypadków. Podsumowanie charakterystyk pacjentek uwzględnionych w serii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa serii przypadków opisanych w publikacji *Mortimer 2014* oraz doniesieniu *Mortimer 2015*.

Parametr	Publikacja <i>Mortimer 2014</i>	Doniesienie konferencyjne <i>Mortimer 2015</i>	
Liczba przypadków	18	25	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	51 (33-67)	51 (33-67)	
Terapia	neoadjuwantowa	12 (67%)	
	adjuwantowa	4 (22%)	bd.
	choroba przerzutowa	2 (11%)	
Schemat leczenia	P+T+DxCp	10 (56%)	12 (48%)
	P+T+Dx	4 (22%)	5 (20%)
	P+T+nabPx	2 (11%)	6 (24%)
	P+T	1 (5,6%)	2 (8%)
	P+T+nabPx/Dx/P+T+CpDx	1 (5,6%)	-

W publikacji *Mortimer 2014* podano, że pomiędzy marcem a październikiem 2014 roku w ośrodku *City of Hope Comprehensive Cancer Center* (USA) zidentyfikowano 18 kobiet z nietypową infekcją gronkowcową skóry lub paznokci podczas terapii pertuzumabem – 12 (67%) z nich otrzymywało lek w terapii neoadjuwantowej, 4 (22%) w ramach terapii adjuwantowej, natomiast 2 (11%) kobiety otrzymywały pertuzumab w leczeniu choroby przerzutowej. Łącznie u 18 pacjentek odnotowano 21 różnych przypadków zakażeń skóry lub paznokci wywołanych bakteriami z rodzaju *Staphylococcus*. W doniesieniu konferencyjnym *Mortimer 2015* poszerzono tę grupę o kolejne 7 pacjentek, u których łącznie stwierdzono 29 osobnych zakażeń. W poszerzonej kohorcie, najczęściej stosowanym schematem chemioterapii był pertuzumab wraz z trastuzumabem, docetakselem oraz karboplatyną (12 pacjentek, 48%), w dalszej kolejności schemat z pertuzumabem, trastuzumabem oraz nab-

paklitakselem (6 kobiet, 24%), pertuzumabem oraz trastuzumabem oraz docetakselem (5 pacjentek, 20%). Dwie pacjentki (8%) otrzymywały pertuzumab wraz z trastuzumabem.

W poszerzonej kohorcie (*Mortimer 2015*) u 17 (68%) pacjentek stwierdzono stan zapalny mieszków włosowych głowy, podbrzusza i/lub pośladków. U 8 (32%) kobiet stwierdzono ropnie, przy czym w przypadku 4 (16%) pacjentek zmiany wymagały nacięcia i osuszania. Zapalenie tkanki łącznej (*cellulitis*) odnotowano u 2 chorych (8%). Poważne (*severe*) infekcje paznokci oraz okolic, obejmujące od 1 do 16 palców odnotowano u 3 (12%) kobiet – u 1 (4%) konieczne było usunięcie 2 paznokci. Obniżenie stężenia immunoglobulin ogółem odnotowano u 8 spośród 15 kobiet poddanych testom. Wszystkie pacjentki początkowo otrzymywały doustne antybiotyki, natomiast u 5 (20%) konieczna była hospitalizacja. Wśród 8 pacjentek, u których wykonano ocenę bakteriologiczną, u 3 (37,5%) stwierdzono infekcję bakterią *Staphylococcus aureus*, natomiast u 5 (62,5%) kobiet infekcję szczepem *Staphylococcus* opornym na metycylinę. Pięćdziesięciosiedmioletnia kobieta otrzymująca neoadjuwantową terapię (pertuzumab, trastuzumab, docetaksel, karboplatyna) zmarła 7 dnia 2 cyklu leczenia (posocznica).

W publikacji *Mortimer 2014*, opisującej wcześniejszą kohortę pacjentek zaznaczono dodatkowo, że wśród 12 chorych otrzymujących terapię neoadjuwantową, 8 (67%) przeszło zabieg chirurgiczny – wśród tych pacjentek, 6 (75%) uzyskało całkowitą odpowiedź patologiczną.

1.12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Perjeta zostało ocenione w grupie ponad 1600 pacjentów uczestniczących w rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417) i TRYPHAENA (n = 225) oraz w badaniach fazy I i fazy II prowadzonych z udziałem pacjentów chorych na różnego rodzaju nowotwory złośliwe i leczonych głównie produktem leczniczym Perjeta w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Bezpieczeństwo produktu Perjeta w badaniach fazy I i II było na ogół zgodne z bezpieczeństwem obserwowanym w badaniach CLEOPATRA, NEOSPHERE i TRYPHAENA, jakkolwiek częstość występowania niepożądanych działań leków (ADRs; z ang. *adverse drug reactions*) i najczęstsze takie działania różniły się w zależności od tego, czy produkt Perjeta podawano w monoterapii czy równocześnie z lekami przeciwnowotworowymi.

Rak piersi z przerzutami

W rejestracyjnym badaniu klinicznym CLEOPATRA 408 pacjentów otrzymało, co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Najczęstszymi ADRs ($\geq 50\%$) stwierdzanymi przy stosowaniu produktu Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem były biegunka, łysienie i neutropenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3.-4. wg. NCI-CTCAE w.3 ($> 10\%$) były neutropenia, gorączka neutropeniczna i leukopenia a najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były gorączka neutropeniczna, neutropenia i biegunka. Zgon związany z leczeniem wystąpił u 1,2% pacjentów z grupy przyjmującej produkt leczniczy Perjeta oraz u 1,5% pacjentów z grupy przyjmującej placebo. Zgony były spowodowane głównie gorączką neutropeniczną i (lub) zakażeniem.

W rejestracyjnym badaniu klinicznym CLEOPATRA, ADRs raportowano rzadziej po zaprzestaniu leczenia docetakselem. Po przerwaniu podawania docetakselu ADRs w grupie leczonej produktem Perjeta i trastuzumabem występowały u $< 10\%$ pacjentów, z wyjątkiem biegunki (28,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (18,3%), wysypki (18,3%), bólu głowy (17,0%), zmęczenia (13,4%), zapalenia nosogardła (17,0%), astenii (13,4%), świądu (13,7%), bólu stawów (11,4%), nudności (12,7%), bólu w obrębie kończyny (13,4%), bólu pleców (12,1%) i kaszlu (12,1%).

Leczenie neoadjuwantowe (przedoperacyjne) raka piersi

W neoadjuwantowym badaniu NEOSPHERE najczęstszymi ADRs ($\geq 50\%$) stwierdzanymi po stosowaniu produktu Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem były łysienie i neutropenia. Naj-

częstszym ADRs stopnia 3.-4. wg NCI-CTCAE wer. 3 ($\geq 10\%$) była neutropenia. W neoadjuwantowym badaniu TRYPHAENA, kiedy produkt Perjeta był stosowany przez 3 cykle w skojarzeniu z trastuzumabem i FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) a następnie przez 3 cykle w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem, najczęstszymi ADRs ($\geq 50\%$) były neutropenia, biegunka i nudności. Najczęstszym NCI-CTCAE v.3 ADRs w stopniu 3-4 ($\geq 10\%$) były neutropenia, gorączka neutropeniczna i leukopenia. Kiedy produkt Perjeta był stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem przez 3 cykle, po 3 cyklach FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) najczęstszymi ADRs ($\geq 50\%$) były biegunka, nudności i łysienie. Najczęstszymi ADRs stopnia 3.-4. wg NCI-CTCAE wer. 3 ($\geq 10\%$) były neutropenia i leukopenia. Podobnie, kiedy produkt Perjeta był stosowany w skojarzeniu z TCH (docetaksel, karboplatyna, trastuzumab) przez 6 cykli, najczęstszymi ADRs ($\geq 50\%$) były biegunka i łysienie. Najczęstszymi ADRs stopnia 3.-4. wg NCI-CTCAE wer. 3 ($\geq 10\%$) były neutropenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, leukopenia i biegunka. Bezpieczeństwo produktu Perjeta stosowanego przez więcej niż 6 cykli w schematach leczenia neoadjuwantowego nie zostało ustalone.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli podsumowano działania niepożądane obserwowane w rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA, w którym produkt leczniczy Perjeta był podawany w skojarzeniu z docetaksem i trastuzumabem u chorych na przerzutowego raka piersi oraz w neoadjuwantowych badaniach NEOSPHERE i TRYPHAENA, w których produkt Perjeta podawano w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią u chorych na wczesne stadium raka piersi. Ponieważ produkt Perjeta jest stosowany z trastuzumabem i chemioterapią, trudno jest ustalić związek przyczynowo-skutkowy między wystąpieniem zdarzenia niepożądanego a określonym lekiem.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej grupie częstości i grupie układów i narządów zostały wymienione według malejącego stopnia nasilenia.

Tabela 85. Podsumowanie ADRs u pacjentów leczonych produktem Perjeta w schematach leczenia choroby przerzutowej i leczenia neoadjuwantowego^A (ChPL Perjeta 2016).

Klasyfikacja narządów i układów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła	zapalenie wałów paznokciowych	-

Klasyfikacja narządów i układów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka, neutropeniczna*, neutropenia, leukopenia, anemia	–	–
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość /reakcja anafilaktyczna°, reakcja na wlew/zespół uwalniania cytokin°°	–	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu†	–	–
Zaburzenia psychiczne	bezsenna	–	–
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa, bóle głowy†, zaburzenia smaku	neuropatia czuciowa obwodowa, zawroty głowy	–
Zaburzenia oka	–	zwiększone łzawienie	–
Zaburzenia serca	–	zaburzenie czynności lewej komory† (w tym zastoinowa niewydolność serca) **	–
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszle†	wysięk opłucnowy, duszność†	śródmiażdżowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka†, wymioty†, zapalenie jamy ustnej, nudności†, zaparcia†, niestrawność	–	–
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, wysypka†, choroby paznokci	świąd, suchość skóry	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni, ból stawów	–	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zapalenie śluzówki/ zapalenie błon śluzowych, ból†, obrzęk†, gorączka, zmęczenie†, astenia†	dreszcze	–

^ W tabeli 1 przedstawiono zebrane dane z całego okresu terapii w badaniu CLEOPATRA (data odcięcia danych: 11 luty 2014 r.; mediana liczby cykli produktu leczniczego Perjeta: 24) oraz z okresu terapii neoadjuwantowej w badaniach NEOSPHERE (mediana liczby cykli produktu Perjeta: 4 we wszystkich grupach terapeutycznych) i TRYPHAENA (mediana liczby cykli produktu Perjeta: 3–6 w poszczególnych grupach terapeutycznych).

* W tym działania niepożądane zakończone zgonem.

** Dla całego okresu terapii we wszystkich trzech badaniach.

† Za wyjątkiem gorączki neutropenicznej, neutropenii, leukopenii, zwiększonego łzawienia, śródmiażdżowej choroby płuc, zapalenia wałów paznokciowych i łysienia, wszystkie zdarzenia w tej tabeli zgłaszano również u przynajmniej 1% pacjentów uczestniczących w badaniach produktu leczniczego Perjeta w monoterapii, choć nie były one uznane przez badacza za przyczynowo związane z produktem Perjeta. Bardzo częste działania niepożądane (zgłaszane u ≥ 10% pacjentów przyjmujących produkt Perjeta w monoterapii) oznaczono w tabeli symbolem †.

° Nadwrażliwość/reakcja anafilaktyczna obejmuje grupę zjawisk.

°° Reakcja na wlew/zespół uwalniania cytokin obejmuje szereg różnych zjawisk w określonym przedziale czasowym, patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dysfunkcja lewej komory (LVD)

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi, częstość LVD podczas leczenia w badaniu była wyższa w grupie otrzymującej placebo niż w grupie leczonej produktem Perjeta (od-

powiednio 8,6 % i 6,6 %). Częstość występowania objawów LVD była również niższa w grupie leczonej produktem Perjeta (1,8 % w grupie otrzymującej placebo wobec 1,5 % w grupie leczonej Perjeta).

W neoadjuwantowym badaniu NEOSPHERE, w którym pacjenci otrzymywali 4 cykle produktu Perjeta w leczeniu neoadjuwantowym, częstość występowania LVD (w całym okresie terapii) była wyższa w grupie leczonej produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem (7,5%) wobec grupy leczonej trastuzumabem i docetakselem (1,9%). W grupie leczonej produktem Perjeta i trastuzumabem wystąpił jeden przypadek objawowej postaci LVD. W neoadjuwantowym badaniu TRYPHAENA częstość występowania LVD (w całym okresie terapii) wyniosła 8,3% w grupie leczonej produktem Perjeta z trastuzumabem i FEC (a następnie produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem) 9,3% w grupie leczonej produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem po FEC; oraz 6,6% w grupie leczonej produktem Perjeta w skojarzeniu z TCH. Częstość występowania objawowego LVD (zastoinowej niewydolności serca) wyniosła 1,3% w grupie leczonej produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem po FEC (z wyłączeniem pacjentów, u których doszło do objawowego LVD podczas leczenia FEC przed rozpoczęciem stosowania skojarzenia produktu Perjeta z trastuzumabem i docetakselem) oraz 1,3% w grupie leczonej produktem Perjeta w skojarzeniu z TCH. U żadnego pacjenta z grupy leczonej produktem Perjeta z trastuzumabem i FEC, a następnie produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem nie rozwinęło się objawowe LVD.

Reakcje na wlew

Reakcję na wlew zdefiniowano w rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi, jako każde raportowane zdarzenie jako nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, ostra reakcja na wlew lub zespół uwalniania cytokin, występujące podczas wlewu lub w dniu wlewu. W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA dawka początkowa produktu leczniczego Perjeta była podawana w dniu poprzedzającym podanie trastuzumabu i docetakselu, aby umożliwić ocenę reakcji związanych z produktem Perjeta. Pierwszego dnia, gdy podawano tylko produkt leczniczy Perjeta, ogólna częstość występowania reakcji na wlew wyniosła 9,8% w grupie otrzymującej placebo i 13,2 % w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta, przy czym większość reakcji na wlew miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęstszymi reakcjami związanymi z wlewem ($\geq 1,0\%$) w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta były gorączka, dreszcze, zmęczenie, ból głowy, osłabienie, nadwrażliwość i wymioty

W trakcie drugiego cyklu, gdy wszystkie leki były podawane tego samego dnia, najczęstszymi reakcjami na wlew ($\geq 1,0\%$) w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta były zmęczenie, zaburzenie smaku, nadwrażliwość na lek, ból mięśniowy i wymioty.

W schematach neoadjuwantowych badań NEOSPHERE and TRYPHAENA produkt Perjeta był stosowany we wszystkich cyklach tego samego dnia co inne leki badania. Reakcje na wlew były zgodne z obserwowanymi w badaniu CLEOPATRA w cyklach, w których produkt Perjeta był podawany tego samego dnia co trastuzumab i docetaksel, przy czym większość reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja

W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi, ogólna częstość występowania raportowanych przez badaczy zdarzeń związanych z nadwrażliwością/anafilaksją w całym okresie leczenia wyniosła 9,3% w grupie pacjentów otrzymujących placebo i 11,3% w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta; z których odpowiednio 2,5% i 2,0% było 3.-4. stopnia według NCI-CTCAE. Ogółem u 2 pacjentów w grupie otrzymującej placebo i u 4 pacjentów w grupie leczonej produktem Perjeta wystąpiły zdarzenia opisywane przez badacza, jako wstrząs anafilaktyczny.

Ogółem większość reakcji nadwrażliwości miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępowały po zastosowaniu leczenia. Na podstawie modyfikacji leczenia w trakcie badania większość reakcji uznano za wtórne do wlewów docetakselu.

W schematach neoadjuwantowych badań NEOSPHERE and TRYPHAENA zdarzenia związane z nadwrażliwością/anafilaksją były zgodne z obserwowanymi w badaniu CLEOPATRA. W badaniu NEOSPHERE anafilaksja wystąpiła u dwóch pacjentów z grupy leczonej produktem Perjeta i docetakselem. W badaniu TRYPHAENA ogólna częstość występowania nadwrażliwości/anafilaksji była najwyższa w grupie leczonej produktem Perjeta i TCH (13,2%), z czego u 2,6% wystąpił stopień 3.-4. wg NCI-CTCAE wer. 3.

Gorączka neutropeniczna

W rejestracyjnym badaniu klinicznym CLEOPATRA u większości pacjentów w obu grupach terapeutycznych wystąpiło, co najmniej jedno zdarzenie dotyczące leukopenii (63,0% pacjentów leczonych produktem leczniczym Perjeta i 58,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo), z których większość była zdarzeniami dotyczącymi neutropenii. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 13,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Perjeta i u 7,6% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. W obu grupach terapeutycznych odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna, był najwyższy w pierwszym cyklu leczenia, a później stopniowo zmniejszał się. Zwiększoną częstość występowania gorączki neutropenicznej w obu grupach leczniczych zaobserwowano wśród pacjentów pochodzących z Azji, w stosunku do pacjentów innych ras i pochodzących z innych obszarów geograficznych. Wśród pacjentów pochodzących z Azji częstość występowania gorączki neutrope-

nicznej była najwyższa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Perjeta (25,8%) w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej placebo (11,3%).

W badaniu NEOSPHERE gorączka neutropeniczna wystąpiła u 8,4% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do 7,5% pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem. W badaniu TRYPHAENA gorączka neutropeniczna wystąpiła u 17,1% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta + TCH oraz u 9,3% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem po FEC. W badaniu TRYPHAENA częstość występowania gorączki neutropenicznej była wyższa u pacjentów, którzy otrzymali 6 cykli produktu Perjeta w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali 3 cykle produktu Perjeta, niezależnie od podawanej chemioterapii. Podobnie jak w badaniu CLEOPATRA wyższa częstość występowania neutropenii i gorączki neutropenicznej była stwierdzana wśród pacjentów z Azji niż u innych pacjentów w obu badaniach neoadjuwantowych. W badaniu NEOSPHERE gorączka neutropeniczna wystąpiła u 8,3% pacjentów z Azji leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do 4,0% pacjentów z Azji leczonych neoadjuwantowo trastuzumabem i docetakselem.

Biegunka

W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi, biegunka wystąpiła u 68,4% pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Perjeta i u 48,7% pacjentów, którym podawano placebo. Większość zdarzeń miała łagodne do umiarkowane nasilenie i występowała podczas pierwszych kilku cykli leczenia. Częstość biegunki stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE wynosiła 9,3% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i u 5,1% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Mediana trwania najdłuższego epizodu wynosiła 18 dni w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i 8 dni u pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Zaobserwowano pozytywną reakcję na leki przeciwbiegunkowe.

W badaniu NEOSPHERE biegunka wystąpiła u 45,8% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do 33,6% pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem. W badaniu TRYPHAENA biegunka wystąpiła u 72,3% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta + TCH oraz u 61,4% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem po FEC. W obu badaniach większość działań miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Wysypka

W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi wysypka wystąpiła u 51,7% pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i u 38,9% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Większość zdarzeń została sklasyfikowana, jako stopnia 1. lub 2. pod względem ciężkości, wystąpiły one podczas pierwszych dwóch cykli i zaobserwowano ich pozytywną reakcję na standardowe leczenie, takie jak miejscowe lub doustne leki na trądzik.

W badaniu NEOSPHERE wysypka wystąpiła u 40,2% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu od 29,0% pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem. W badaniu TRYPHAENA wysypka wystąpiła u 36,8% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta + TCH oraz u 20,0% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem po FEC. Częstość występowania wysypki była wyższa u pacjentów, którzy otrzymali 6 cykli produktu leczniczego Perjeta w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali 3 cykle produktu Perjeta, niezależnie od stosowanej chemioterapii.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. wg NCI-CTCAE ver. 3 była zrównoważona w obu grupach terapeutycznych (86,3% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i 86,6% w grupie otrzymującej placebo, w tym odpowiednio 60,7% i 64,8% przypadków neutropenii stopnia 4.).

W badaniu NEOSPHERE częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. wg NCI-CTCAE ver. 3 wynosiła 74,5% u pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do 84,5% u pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem, w tym odpowiednio 50,9% i 60,2% przypadków neutropenii 4. stopnia. W badaniu TRYPHAENA częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. wg NCI-CTCAE ver. 3 wynosiła 85,3% u pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta +TCH oraz 77,0% u pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem po FEC, w tym odpowiednio 66,7% i 59,5% przypadków neutropenii 4. stopnia.

1.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie PSUR

[Redacted text block]

[Redacted text line]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing two bulleted points, each followed by multiple lines of redacted text]

1.14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA oraz baz podejrzewanych działań niepożądanych

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Perjeta w leczeniu chorych na raka piersi przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Poszukiwano informacji na temat bezpieczeństwa pertuzumabu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne oraz innych komunikatów i analiz dotyczących oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu. Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs – *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance)* prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* – w celu identyfikacji działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej u chorych leczonych pertuzumabem. Wyszukiwania przeprowadzono w dniach 21 i 22 lutego 2017 roku.

Informacje publikowane przez urzędy rejestracji produktów leczniczych

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Perjeta.

Na stronach *Food and Drug Administration (FDA)* odnaleziono komunikat z maja 2015 r. o zmianie wprowadzonej w charakterystyce (*label*) leku. Wprowadzone zmiany odnosiły się do zagrożeń związanych z wpływem stosowania pertuzumabu na zarodek i płód: zalecenie oceny ryzyka i konieczności zgłoszenia pacjentki do rejestru, w przypadku przyjmowania pertuzumabu w ciąży lub zajścia w ciążę w okresie do 7 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku. W charakterystyce produktu zawarto również zalecenie stosowania skutecznych metod antykoncepcji przez pacjentki w wieku rozrodczym leczone pertuzumabem (*FDA 2015*).

Na stronach internetowych *European Medicines Agency (EMA)* nie zidentyfikowano żadnych ostrzeżeń / komunikatów na temat bezpieczeństwa pertuzumabu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne. Odnaleziono serię dokumentów opisujących przeprowadzoną w 2015 r. przez EMA postmarketingową ocenę ryzyka ostrej niewydolności nerek, zidentyfikowanej jako „nowy sy-

gnał dotyczący bezpieczeństwa” na podstawie rutynowego monitoringu. W wyniku przeprowadzonej oceny stwierdzono, że związana ze stosowaniem pertuzumabu poważna biegunka często pozostawała nieleczona, co mogło doprowadzać do odwodnienia, zaburzeń elektrolitowych i, w konsekwencji, do hipowolemicznej niewydolności nerek. Przebieg procedury oceny bezpieczeństwa prowadzonej przez Komitet ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PRAC – *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), a następnie Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP – *The Committee for Medicinal Products for Human Use*) przedstawiono szczegółowo w tabeli.

Tabela 87. Ocena bezpieczeństwa pertuzumabu w okresie po dopuszczeniu do obrotu (EMA)

Dokument / posiedzenie	Rozpatrywany problem, wnioski i podjęte działania
<p>Roczne Sprawozdanie z <i>EudraVigilance</i> dla Parlamentu, Rady i Komisji Europejskiej na 2015 r. (1.01-31.12.2015) (EMA 2016)</p>	<p>Przedmiot dokumentu/posiedzenia: Wykaz sygnałów dotyczących bezpieczeństwa ocenianych przez PRAC w 2015 r. Odnotowano ocenę sygnału dotyczącego bezpieczeństwa pertuzumabu: ostrej niewydolności nerek.</p> <p>Wnioski/działania: Ostatni status lub stan na dzień 12 stycznia 2016 r.: ocena sygnału dotyczącego ostrej niewydolności nerek – w toku w ramach procedury PSUR/PSUSA.</p>
<p>Posiedzenie CHMP, 20-23 lipca 2015 r. (EMA-CHMP 2015b)</p>	<p>Przedmiot dokumentu/posiedzenia: Przyjęcie opinii dotyczących zmian w ChPL dotyczących bezpieczeństwa lub PSUR. W związku z wynikami oceny PSUR dokonano zmian w sekcji 4.4 ChPL produktu leczniczego Perjeta.</p> <p>Wnioski/działania: Dodano ostrzeżenie dotyczące ryzyka wystąpienia poważnej (<i>severe</i>) biegunki.</p>
<p>Stanowisko CHMP z dn. 23 lipca 2015 r. uzasadniające rekomendowane zmiany warunków dopuszczenia do obrotu (EMA-CHMP 2015a)</p>	<p>Przedmiot dokumentu/posiedzenia: Wnioski CHMP z oceny PSUR (okres 8.06.2014-7.12.2014) pertuzumabu dokonanej przez PRAC.</p> <p>Wnioski/działania: Stanowisko (<i>scientific conclusions</i>) CHMP odnośnie sprawozdania PRAC z oceny PSUR dla pertuzumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Z badań przedklinicznych i klinicznych wynika, że stosowanie pertuzumabu jest związane z występowaniem biegunki. Biegunkę w 3/4 st. wymieniono jako ważne zidentyfikowane ryzyko (<i>Important Identified Risk</i>) w <i>Risk Management Plan</i>. W ostatnio opublikowanym badaniu częstość biegunki wynosiła 28,1% w grupie pertuzumabu i 14,2% w grupie kontrolnej. Ponadto biegunka w 3/4 stopniu nasilenia jest opisana w ChPL jako jedno z najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych. • Wg dostarczonych danych dotyczących przypadków biegunki odnotowanych w badaniach klinicznych i w praktyce klinicznej, spośród 22 pacjentek, u których obserwowano biegunkę w >3 st. nasilenia, tylko u 3 pacjentek odnotowano zastosowanie leczenia biegunki – co wskazuje, że wymagane może być sformułowanie dodatkowych zaleceń dla lekarzy ordynujących lek. • Niepożądanym następstwem biegunki – w szczególności odwodnieniu i zaburzeniom elektrolitowym – można zapobiegać przez wczesne wdrożenie leczenia przeciwbiegunkowego oraz uzupełnianie płynów i elektrolitów. • W związku z powyższym PRAC uznał za zasadne wprowadzenie zmian w informacji o produkcie leczniczym. CHMP zgadza się z wnioskami PRAC. • CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka dla pertuzumabu jest dodatni, z zastrzeżeniem wprowadzenia proponowanych zmian w ChPL. CHMP rekomenduje zmianę warunków dopuszczenia leku do obrotu.
<p>Posiedzenie PRAC, 6-9 lipca 2015 r. (EMA-PRAC 2015a)</p>	<p>Przedmiot dokumentu/posiedzenia: Ocena bezpieczeństwa leku po dopuszczeniu do obrotu w procedurze PSUSA (PSUSA/00010125/201412). Dokonano weryfikacji stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Perjeta w zarejestrowanym wskazaniu (HER2-dodatni rak piersi, przerzutowy lub nieresekcyjna wznowa).</p> <p>Wnioski/działania:</p>

Dokument /
posiedzenie

Rozpatrywany problem, wnioski i podjęte działania

- Przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności wskazuje, że w zarejestrowanym wskazaniu stosunek korzyści do ryzyka zdrowotnego pozostaje pozytywny.
- Niemniej, ChPL powinna zostać uzupełniona o nowe ostrzeżenie dotyczące ryzyka poważnej biegunki.
- W kolejnym PSUR podmiot odpowiedzialny powinien dokonać oceny przypadku zgorzeli zapalenia tkanki łącznej oraz przypadków niewydolności nerek i ostrej niewydolności nerek.

Przedmiot dokumentu/posiedzenia: Nowy sygnał dotyczący bezpieczeństwa. Ekspozycja na pertuzumab w okresie po dopuszczeniu do obrotu (we wskazaniu: HER2-dodatni rak piersi, przerzutowy lub nieresekcyjna wznowa) jest szacowana na ponad 39 459 pacjentek na świecie (okres od pierwszej decyzji o dopuszczeniu do obrotu w 2013 r. do 12.2014). W toku rutynowego monitoringu sygnałów dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowano sygnał dotyczący ostrej niewydolności nerek, na podstawie 6 przypadków zgłoszonych do *EudraVigilance*.

Wnioski/działania:

Posiedzenie PRAC,
8-11 czerwca 2015 r.
(EMA-PRAC 2015b,
EMA-PRAC 2015c,
EMA-PRAC 2017)

- Dyskusji poddano dostępne dane z opisów przypadków w *EudraVigilance* oraz z piśmiennictwa. Uzgodniono, że o ile zgłoszone przypadki nie stanowią mocnych dowodów, to dane z badań klinicznych i innych dostarczają wystarczających dowodów, że biegunka (w tym poważna biegunka) występuje często u chorych leczonych pertuzumabem, co może prowadzić do odwodnienia i – w przypadku braku leczenia – do następnej hipowolemicznej niewydolności nerek.
- Ponieważ związek pomiędzy ekspozycją na pertuzumab a ostrą niewydolnością nerek jest badany w trwającej procedurze PSUR, uzgodniono, że ewentualne działania regulacyjne zostaną podjęte w ramach procedury PSUR.
- Podjęcie działań regulacyjnych na podstawie rozpatrywanego raportu nie jest konieczne. Podmiot odpowiedzialny powinien kontynuować ocenę sygnału dotyczącego ostrej niewydolności nerek w ramach procedury PSUR (PSUSA/00010125/201412).

Z zamieszczonej na stronach EMA informacji dotyczących działań podejmowanych po dopuszczeniu leku do obrotu wynika, że opisany proces oceny doprowadził do wprowadzenia zmian w charakterystyce produktu leczniczego Perjeta, a okresowa ocena bezpieczeństwa jest kontynuowana w procedurze PSUR/PSUSA (EMA 2016b). Ostatnia ocena stosunku korzyści do ryzyka w procedurze PSUR/PSUSA miała miejsce 7 lipca 2016 r. i nie spowodowała zmiany pozytywnej oceny stosunku korzyści do ryzyka ze stosowania pertuzumabu w zarejestrowanych wskazaniach (EMA 2016b). Ponadto 15 września 2016 r. EMA wydała opinię potwierdzającą utrzymanie pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka ze stosowania produktu leczniczego Perjeta po otrzymaniu najnowszych dowodów naukowych – wyników badania klinicznego PHREXA (badanie w populacji chorych na rozsiały raka piersi; EMA 2016b).

Z dodatkowej oceny bezpieczeństwa opracowanej na podstawie materiałów udostępnianych przez urzędy rejestracji leków wynika, że w ocenie URPL, EMA i FDA korzyści uzyskiwane ze stosowania pertuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi przeważają nad ryzykiem zdrowotnym związanym z występującymi działaniami niepożądanymi. Aktualna wersja ChPL produktu Perjeta jest datowana na 20 października 2016 r. Profil działań niepożądanych wg ChPL opisano w rozdz. 1.12. Nie odnaleziono żadnych ostrzeżeń lub komunikatów ani ocen postmarketingowych przeprowadzonych

przez urzędy rejestracji produktów leczniczych przeprowadzonych po tej dacie, które mogłyby zmienić wnioski z oceny bezpieczeństwa.

Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

Działania niepożądane najczęściej zgłaszane u chorych leczonych pertuzumabem do bazy *EudraVigilance* (stan na styczeń 2017: 2 416 zgłoszeń) należą do kategorii: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 629; 26,0% zgłoszonych chorych, u których wystąpiło działanie niepożądane), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 620; 25,7%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 421; 17,4%; *EudraVigilance 2017a*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* aktualnie zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 5 723 chorych leczonych pertuzumabem. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 931; 32,5% zgłoszonych chorych), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (n = 721; 25,2% zgłoszonych chorych) oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 467; 16,3% zgłoszonych chorych; *WHO-UMC 2017a*).

Opisany wyżej profil podejrzewanych działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych do baz *EudraVigilance* i *VigiAccess™* jest spójny z profilem działań niepożądanych pertuzumabu przedstawionym w ChPL produktu leczniczego Perjeta (bardzo częste występowanie działań niepożądanych należących do trzech wymienionych kategorii). Interpretując podane informacje należy jednak mieć na uwadze, że informacje gromadzone w bazach ADRs nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym działaniem i nie mogą stanowić podstawy określania prawdopodobieństwa wystąpienia danego działania niepożądanego u pacjentów leczonych danym produktem leczniczym (*EudraVigilance 2017b, WHO-UMC 2017*).

1.15. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań odnośnie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem jako terapii neoadjuwantowej, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „(pertuzumab AND neoadjuvant) AND (breast cancer OR BC)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 13 marca 2017 r. i otrzymano odpowiednio 43 i 17 trafień. Wśród odnalezionych badań poszukiwano trwających lub zakończonych, ale nieopisanych (tzn. takich, przy których w bazie *clinicaltrials.gov* nie podano informacji o publikacji prezentującej końcowe wyniki, ani nie zamieszczono informacji o tym, że wyniki do tego badania są dostępne [w obu bazach], lub które, w przypadku bazy *clinicaltrialsregister.eu*, zostały opisane jako „ongoing”), prób klinicznych z randomizacją lub prób bez randomizacji prowadzonych w populacji chorych na HER2+ raka piersi, które były leczone neoadjuwantową terapią pertuzumabem i trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (włączono również próby z randomizacją, z których co najmniej jedno z ramion lub podgrupa pacjentek spełniały te kryteria).

Ostatecznie uwzględniono 14 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria (nie odnaleziono prób, które opisane byłyby tylko w bazie *clinicaltrialsregister.eu*). Charakterystykę odnalezionych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 88. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w populacji chorych na HER2+ raka piersi.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT02568839 (EudraCT 2014-000808-10)	PREDIX HER2 - Neoadjuvant Response-guided Treatment of HER2 Positive Breast Cancer. Part of a Platform of Translational Phase II Trials Based on Molecular Subtypes	Metodyka: prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa neoadjuwantowego skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu i docetakselu w porównaniu z trastuzumabem emtanzyną u chorych na HER2+ raka piersi.	Rozpoczęcie: listopad 2014 Zakończenie: grudzień 2022 Liczba uczestników: 200 Sponsor: Thomas Hatschek Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT02436993	A Phase II Study of Breast Cancer Treatment Using Weekly Carboplatin + Paclitaxel With Pertuzumab + Trastuzumab (HER2+) or Bevacizumab (HER2-) in the Neoadjuvant Setting	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa neoadjuwantowego skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu, karboplatyny i paklitakselu (chore na HER2+ raka piersi) w odniesieniu do skojarzenia karboplatyny, paklitakselu i bewacyzumabu (chore na HER2-) raka piersi.	Rozpoczęcie: kwiecień 2015 Zakończenie: luty 2037 (luty 2022 – data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego) Liczba uczestników: 120 Sponsor: University of California, Irvine Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT02789657	BrUOG 308: Efficacy of Weekly Carboplatin and Paclitaxel With Trastuzumab and Pertuzumab (wPCbTP)	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne z pojedynczym ramieniem (porównanie po zmianie tera-	Rozpoczęcie: lipiec 2016 Zakończenie: grudzień 2018

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	and Switching to an Anthracycline-based Regimen (AC) in Non-responding Patients as Neoadjuvant Therapy in Clinical Stage I-III HER2-positive Breast Cancer.	pii). Cel: ocena skuteczności neoadjuwantowego skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu, karboplatyny i paklitakselu w różnych schematach, z następującym lub nie leczeniem doksorubicyną i cyklofosfamidem, u chorych na HER2+ raka piersi.	Liczba uczestników: 30 Sponsor: William Sikov Badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów
NCT02339532	Neoadjuvant Phase II Trial Combining [3 FEC 100 Followed by 3 Docetaxel Associated With Trastuzumab Plus Pertuzumab] or [6 Docetaxel, Carboplatin Associated With Trastuzumab Plus Pertuzumab] According to TOP2A Status in Patients With T1c Operable, HER2-positive Breast Cancer	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne jednoramienne (różne interwencje w zależności od amplifikacji TOP2A). Cel: ocena neoadjuwantowego skojarzenia FEC z pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem lub skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu z docetakselem i karboplatyną, stosowanych w zależności od statusu TOP2A, u chorych na HER2+ raka piersi (T1c).	Rozpoczęcie: styczeń 2015 Zakończenie: czerwiec 2023 Liczba uczestników: 90 Sponsor: UNICANCER Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT02131064	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, TWO-ARM, PHASE III NEOADJUVANT STUDY EVALUATING TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY PLUS TRASTUZUMAB AND PERTUZUMAB FOR PATIENTS WITH HER2-POSITIVE BREAST CANCER	Metodyka: prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym. Cel: ocena neoadjuwantowego skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu, karboplatyny i docetakselu w odniesieniu do skojarzenia trastuzumabu emtanzyny i pertuzumabu, u chorych na HER2+ raka piersi.	Rozpoczęcie: czerwiec 2014 Zakończenie: styczeń 2018 Liczba uczestników: 444 Sponsor: Hoffmann-La Roche Badanie w toku, rekrutacja pacjentów zakończona
NCT02132949 (EudraCT 2014-000156-28)	A Multicenter, Multinational, Phase II Study to Evaluate Pertuzumab in Combination With Trastuzumab and Standard Neoadjuvant Anthracycline-based Chemotherapy in Patients With HER2-Positive, Locally Advanced, Inflammatory, or Early-Stage Breast Cancer	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne z aktywną kontrolą, w układzie równoległym. Cel: ocena neoadjuwantowego skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu, paklitakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu w odniesieniu do skojarzenia trastuzumabu, pertuzumabu, 5-fluorouracylu, cyklofosfamidu, docetakselu i epirubicyny, u chorych na HER2+ raka piersi.	Rozpoczęcie: lipiec 2014 Zakończenie: listopad 2020 Liczba uczestników: 400 Sponsor: Hoffmann-La Roche Badanie w toku, rekrutacja pacjentów zakończona
NCT02003209	A Randomized Phase III Trial Evaluating Pathologic Complete Response Rates in Patients With Hormone Receptor-Positive, HER2-Positive, Large Operable and Locally Advanced Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Therapy of Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab, and Pertuzumab (TCHP) With or Without Estrogen Deprivation	Metodyka: prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym. Cel: ocena neoadjuwantowego skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu, docetakselu i karboplatyny z lub bez deprywacji estrogenowej (inhibitory aromatazy), u chorych na HER2+ raka piersi.	Rozpoczęcie: styczeń 2014 Zakończenie: marzec 2018 Liczba uczestników: 312 Sponsor: National Cancer Institute (NCI) Badanie w toku, rekrutacja pacjentów zakończona
NCT02586025	A Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating Pertuzumab in Combination With Docetaxel and Trastuzumab as Neoadjuvant Therapy, and Pertuzumab in Combination With Trastuzumab as Adjuvant Therapy Following Surgery and Chemotherapy in Patients With Early-stage or Locally Advanced HER2-positive Breast Cancer	Metodyka: prospektywne badanie z randomizacją, zaślepieniem, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym. Cel: porównanie terapii neoadjuwantowej oraz adjuwantowej opartej na trastuzumabie i pertuzumabie, z terapią neoadjuwantową oraz adjuwantową opartą na trastuzumabie (podawanym z placebo) u chorych na HER2+ raka piersi.	Rozpoczęcie: marzec 2016 Zakończenie: wrzesień 2023 Liczba uczestników: 328 Sponsor: Hoffmann-La Roche Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT02909751 (EudraCT 2016-000080-16)	Tocotrienol in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy for Women With Breast Cancer	Metodyka: prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym. Cel: ocena neoadjuwantowego skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu (u chorych na HER2+ raka piersi), docetakselu, epirubicyny, paklitakselu i cyklofosfamidu z lub bez suplementu diety tokotrienolu, u chorych na HER2+ lub HER2- raka piersi.	Rozpoczęcie: wrzesień 2016 Zakończenie: marzec 2019 (wrzesień 2018 – data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego) Liczba uczestników: 78 Sponsor: Vejle Hospital Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT02625441	A Randomized Phase III Study Comparing Trastuzumab, Pertuzumab Plus Docetaxel (TPD) Followed by 3 Cycles of Chemotherapy to the Current Standard Regimen as the Treatments of Early Breast Cancer	Metodyka: prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym. Cel: ocena neoadjuwantowego lub adjuwantowego skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu i docetakselu w porównaniu z trastuzumabem i docetakselem u chorych na HER2+ raka piersi.	Rozpoczęcie: grudzień 2015 Zakończenie: czerwiec 2023 Liczba uczestników: 1366 Sponsor: Helsinki University Central Hospital Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT02125344 (EudraCT 2014-000619-14)	A Randomized Phase III Trial Comparing Two Dose-dense, Dose-intensified Approaches (ETC and PM(Cb)) for Neoadjuvant Treatment of Patients With High-risk Early Breast Cancer (GeparOcto)	Metodyka: prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym. Cel: ocena terapii neoadjuwantowej paklitakselem, liposomalną doksorubicyną, karboplatyną w porównaniu do epirubicyny, paklitakselu i cyklofosfamidu u chorych na HER2+ lub HER2- raka piersi; chore na HER2+ raka piersi otrzymywały także pertuzumab i trastuzumab.	Rozpoczęcie: grudzień 2014 Zakończenie: lipiec 2016 Liczba uczestników: 950 Sponsor: German Breast Group Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT02682693 (EudraCT 2015-001755-72)	Investigating Denosumab as an add-on Neoadjuvant Treatment for RANK-positive or RANK-negative Primary Breast Cancer and Two Different Nab-Paclitaxel Schedules ; 2x2 Factorial Design (GeparX)	Metodyka: prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym. Cel: porównanie terapii neoadjuwantowej nab-paklitakselem i karboplatyną lub epirubicyną i cyklofosfamidem z lub bez denosumabu u chorych na HER2+ lub HER2- raka piersi; chore na HER2+ dodatniego raka piersi otrzymywały także pertuzumab i trastuzumab.	Rozpoczęcie: luty 2017 Zakończenie: grudzień 2018 Liczba uczestników: 778 Sponsor: German Breast Group Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT01855828	Single Arm, Neoadjuvant, Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab Administered Concomitantly With Weekly Paclitaxel and FEC for Clinical Stage I-II HER2-Positive Breast Cancer	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Cel: ocena neoadjuwantowego skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu, paklitakselu i FEC u chorych na HER2+ raka piersi.	Rozpoczęcie: wrzesień 2013 Zakończenie: czerwiec 2017 (grudzień 2016 – data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego) Liczba uczestników: 64 Sponsor: Lajos Pusztai Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT01796197	Phase II Trial of Paclitaxel Combined With Trastuzumab and Pertuzumab as Pre-Operative Therapy for Inflammatory Breast Cancer	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Cel: ocena skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu i paklitakselu u chorych na zapalnego, HER2+ raka piersi bez przerzutów trzewnych lub do kości.	Rozpoczęcie: marzec 2013 Zakończenie: marzec 2020 (marzec 2017 – data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego) Liczba uczestników: 30 Sponsor: Dana-Farber Cancer

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
			Institute Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów

1.16. Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie kliniczne z randomizacją, pozwalające na przeprowadzenie porównawczej analizy terapii neoadjuwantowej opartej na pertuzumabie, trastuzumabie i docetakselu z leczeniem neoadjuwantowym bez udziału pertuzumabu – próbę *NeoSphere*, opisaną w publikacjach *Gianni 2012* i *Gianni 2016* oraz w doniesieniu konferencyjnym *Gianni 2015*. Dodatkowo, włączono badania opisujące skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych schematów neoadjuwantowych zawierających pertuzumab, które nie umożliwiały analizy porównawczej:

- próbę RCT *TRYPHAENA* (publikacja *Schneeweiss 2013* oraz doniesienie *Schneeweiss 2016*), oceniającą pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach, oraz antracyklinach lub karboplatynie;
- próbę RCT *TRAIN-2* (publikacja *van Ramshorst 2016*), oceniającą głównie bezpieczeństwo terapii neoadjuwantowej pertuzumabem z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach i karboplatynie, lub taksanach i antracyklinach;
- próbę retrospektywną *Tiwari 2016*, oceniającą w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej terapię neoadjuwantową opartą na pertuzumabie, trastuzumabie oraz karboplatynie;
- próbę retrospektywną *Singh 2017*, oceniającą w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej terapię neoadjuwantową pertuzumabem, trastuzumabem oraz chemioterapią opartą na taksanie, antracyklinie (doksorubicyna) oraz cyklofosfamidzie;
- próbę RCT *GeparSepto*, z której opisano (publikacja *Loibl 2016* oraz abstrakcie konferencyjnym *Loibl 2016a*) podgrupę chorych na HER2-dodatniego raka piersi, otrzymujących terapię neoadjuwantową z pertuzumabem, trastuzumabem oraz chemioterapią opartą na taksanach oraz antracyklinach;
- publikację opisującą serię przypadków wystąpienia nietypowych zakażeń skóry oraz paznokci po terapii opartej na pertuzumabie (*Mortimer 2014* oraz doniesienie *Mortimer 2015*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również 6 przeglądów systematycznych (*Dent 2013*, *Kumler 2014*, *Nagayama 2014*, *Sendur 2012*, *Zagouri 2014*, *Zhang 2014*), prezentujących informacje na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym HER2-dodatniego raka piersi. W większości analizowań opracowań włączono badanie *NeoSphere* – jedynie w przeglądach *Dent 2013* i *Sendur 2012* podano wyniki pochodzące z badania *TRYPHAENA*. Tym samym potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, gdyż nie zidentyfikowano dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania.

W odnalezionych przeglądach systematycznych wykazano, że całkowitą odpowiedź patologiczną rozumianą zarówno jako nieobecność raka inwazyjnego i nieinwazyjnego w piersi i węzłach chłonnych pachowych (tpCR), jak i tylko w piersi (bpCR) uzyskało istotnie więcej pacjentek, które były leczone pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w odniesieniu do chorych, które otrzymywały trastuzumab z chemioterapią (odpowiednio 39,3% vs 21,5% i 45,8% vs 29,0%, badanie *NeoSphere*). Metaanaliza sieciowa przeprowadzona przez autorów przeglądu *Nagayama 2014* potwierdziła te wyniki – szansa uzyskania odpowiedzi tpCR była istotnie, ponad dwukrotnie większa po dodaniu do schematu leczenia pertuzumabu: OR = 2,29 (95% CI: 1,02; 5,02). Profil bezpieczeństwa terapii opartej na pertuzumabie był dobry i we wspomnianej metaanalizie sieciowej nie wykazano różnic w częstości występowania biegunki, zdarzeń sercowych oraz zdarzeń skórnych. W opracowaniu *Sendur 2012* wykazano również brak różnic w częstości występowania ciężkich AEs. Pomimo to, w części przeglądów podkreślono konieczność monitorowania pacjenta pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza kardiotoksyczności.

Pertuzumab z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z leczeniem neoadjuwantowym bez udziału pertuzumabu (badanie *NeoSphere*)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją, które przedstawiało ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pertuzumabu stosowanego jako leczenie neoadjuwantowe, w skojarzeniu z trastuzumabem i przedoperacyjną chemioterapią w porównaniu z trastuzumabem i przedoperacyjną chemioterapią bez pertuzumabu w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi, wczesnego – operacyjnego z wysokim ryzykiem nawrotu i miejscowo-zaawansowanego (z uwzględnieniem raka zapalnego): *NeoSphere (Gianni 2012, Gianni 2015, Gianni 2016, EPAR Perjeta)*.

Pacjentki włączone do badania przypisywano losowo do jednej z czterech równoległych grup, z których dwie spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. terapia pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią (P+T+Dx) oraz leczenie wyłącznie trastuzumabem i chemioterapią (T+Dx).

W badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (*superiority*) interwencji P+T+Dx nad T+Dx pod względem prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej po zastosowanym leczeniu neoadjuwantowym.

Skuteczność kliniczna

Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR). Zastosowanie 4 cykli pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym prowadziło do częstszego uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej w piersi

(bpCR) niż stosowanie wyłącznie chemioterapii i trastuzumabu, odpowiednio 45,8% vs 29,0%, $RB = 1,58$ (95% CI: 1,10; 2,27). Podobne wyniki obserwowano także dla bardziej restrykcyjnych kryteriów oceny odpowiedzi – prawdopodobieństwo uzyskania tpCR i GBG tpCR było odpowiednio prawie 2 i ponad 2,5 razy znamienne większe w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, odpowiednio 39,3% vs 21,5%, $RB = 1,83$ (95% CI: 1,19; 2,81) i 32,7% vs 12,1%, $RB = 2,69$ (95% CI: 1,51; 4,80).

Całkowita odpowiedź kliniczna. Odsetki pacjentek, które uzyskali całkowitą odpowiedź kliniczną były wyższe dla pertuzumabu w porównaniu do grupy kontrolnej zarówno w ocenie fizykalnej odpowiedzi guza pierwotnego (30,7% vs 23,2%) i wszystkich zmian (25,0% vs 21,6%), jak i w ocenie uzyskanej w wyniku badań obrazowych (pierś: 19,0% vs 18,3%; pierś i węzły chłonne: 18,9% vs 18,3%). Różnice między analizowanymi schematami leczenia nie były jednak istotne statystycznie.

Odpowiedź kliniczna ogółem (ORR). W ocenie fizykalnej guza pierwotnego oraz wszystkich zmian nowotworowych, jak i ocenie radiologicznej w tym podziale zmian nowotworowych, nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentkami stosującymi pertuzumab a chorymi go nieotrzymującymi. Odsetki tego rodzaju odpowiedzi kształtowały się odpowiednio: 88,1% vs 79,8%, 88,0% vs 81,4%, 65,5% vs 67,6% i 67,9% vs 67,6%.

Czas do odpowiedzi klinicznej. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej ogółem (całkowitej lub częściowej) na leczenie w obu analizowanych schematach terapii wyniosła 6,3 tygodnia.

Przeżycie bez progresji (PFS). W okresie 5 lat obserwacji odsetek chorych, u których wystąpiła progresja lub zgon był niższy u pacjentek leczonych pertuzumabem w porównaniu do chorych otrzymujących jedynie trastuzumab i chemioterapię, odpowiednio 16% vs 18%. Estymowane 3-letnie PFS wyniosło 90% vs 86%, a 5-letnie PFS – 86% vs 81%, odpowiednio w grupach P+T+Dx vs T+Dx. Trend widoczny w analizie przeżycia wskazuje zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 31% w związku z zastosowaniem pertuzumabu w porównaniu z interwencją kontrolną, ale wynik nie jest statystycznie istotny; $HR = 0,69$ (95% CI: 0,34; 1,40). W 5-letniej obserwacji przeżycie bez progresji przekraczało 50% w obu grupach, zatem w żadnej z grup mediany PFS nie zostały osiągnięte.

Przeżycie bez wznowy (DFS). W okresie 5-letniej obserwacji u chorych leczonych pertuzumabem rzadziej występowała wznowa po leczeniu chirurgicznym niż u chorych stosujących wyłącznie chemioterapię i trastuzumab (odpowiednio 15% vs 18%). Estymowane 3-letnie DFS wyniosło 92% vs 85%, a 5-letnie 84% vs 81%, odpowiednio w grupach P+T+Dx vs T+Dx. Trend widoczny w analizie przeżycia wskazuje zmniejszenie ryzyka wznowy o 40% w związku z zastosowaniem pertuzumabu w porównaniu z interwencją kontrolną, ale wynik nie jest statystycznie istotny; $HR = 0,60$ (95% CI:

0,28; 1,27). W okresie 5 lat obserwacji przeżycie bez wznowy przekraczało 50% w obu grupach, zatem w żadnej z grup mediany DFS nie zostały osiągnięte.

Zabieg oszczędzający. Nie stwierdzono znamienych różnic w częstości wykonywania zabiegu oszczędzającego pierś zamiast wyjściowo planowej amputacji między pacjentkami otrzymującymi pertuzumab a chorymi bez takiego leczenia (odpowiednio 23,2% vs 22,6%).

Bezpieczeństwo

AEs ogółem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem, zarówno w okresie neoadjuwantowym, jak i całej obserwacji (leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe) były: łysienie, neutropenia, biegunka i nudności (odpowiednio: 64% vs 65%, 50% vs 63%, 46% vs 34% i 38% vs 36% oraz 68% vs 70%, 64% vs 75%, 51% vs 38% i 66% vs 65%; P+T+Dx vs T+Dx). W łącznym okresie terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane wystąpiły u 98% pacjentek leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią i 100% chorych stosujących wyłącznie trastuzumab i chemioterapię. W żadnym z analizowanych okresów obserwacji nie stwierdzono znamienych różnic w częstości AEs ogółem i poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Poważne AEs. W żadnym z analizowanych okresów obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania jakiegokolwiek poważnych AEs, jak i poszczególnych zdarzeń tego typu pomiędzy analizowanymi terapiami. W okresie leczenia neoadjuwantowego, jak i dla okresu obserwacji uwzględniającego terapię neoadjuwantową i adjuwantową najczęstszymi poważnymi AEs były: neutropenia, gorączka neutropeniczna, biegunka i leukopenia (odpowiednio: 45% vs 57%, 8% vs 7%, 6% vs 4% i 5% vs 12% oraz 55% vs 66%, 11% vs 9%, 7% vs 4% i 6% vs 12%; P+T+Dx vs T+Dx). Ogółem podczas terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej poważne zdarzenia niepożądane stwierdzono u 73% pacjentek stosujących terapię z udziałem pertuzumabu i 81% chorych leczonych tylko trastuzumabem i chemioterapią.

Ciężkie AEs. Zarówno w okresie leczenia neoadjuwantowego, jak i okresie całkowitego leczenia najczęstszymi ciężkimi AEs były: neutropenia i gorączka neutropeniczna, odpowiednio 4% vs 1% i 6% vs 7% oraz 6% vs 1% i 7% vs 9% (P+T+Dx vs T+Dx). Jakiegokolwiek ciężkie AEs podczas leczenia neoadjuwantowego odnotowano u 10% chorych otrzymujących pertuzumab i 17% pacjentek bez takiej terapii. W analizie uwzględniającej terapię neoadjuwantową i adjuwantową odsetki te wzrosły do odpowiednio 21% i 20%. W większości odnotowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi schematami leczenia, z wyjątkiem kategorii „inne” w okresie terapii adjuwantowej.

Kardiologiczne AEs. W okresie leczenia neoadjuwantowego częstość kardiologicznych zdarzeń niepożądanych była niska i nie różniła się istotnie między analizowanymi grupami. Zarówno upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca, jak i obniżenie LVEF do $< 50\%$ i ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej wystąpiła u 3% pacjentek otrzymujących pertuzumab i 1% chorych bez takiej terapii. Nie stwierdzono żadnego przypadku upośledzenia czynności lewej komory lub zastoinowej niewydolności serca w ≥ 3 stopnia. Odsetki te wzrosły nieznacznie (do odpowiednio 8% vs 2%, oraz 1 przypadku upośledzenia czynności lewej komory lub zastoinowej niewydolności serca w ≥ 3 stopnia w grupie pertuzumabu) w analizie uwzględniającej okres terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej, jak i obserwację po leczeniu, ale różnice między grupami nadal pozostały nieznamienne.

Przerwanie leczenia z powodu AEs. W badaniu *NeoSphere* nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentkami, które leczone były pertuzumabem z trastuzumabem i chemioterapią a chorymi, które otrzymywały tylko trastuzumab z chemioterapią, pod względem częstości przerwania leczenia z powodu AEs (odpowiednio 5% vs 0%).

Zgony. Nie zaobserwowano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia zgonu w całym okresie obserwacji, obejmującym leczenie neoadjuwantowe, adjuwantowe i obserwację po leczeniu, odpowiednio 6,5% vs 5,6%. Różnice pomiędzy grupami nie były także istotne statystycznie dla zgonów rozpatrywanych ogółem, z podziałem na fazy leczenia, ani względem wyróżnionych przyczyn. Odnotowano jeden zgon o możliwym związku z leczeniem w grupie pacjentek stosujących terapię skojarzoną z udziałem pertuzumabu, który był spowodowany nadostrym zapaleniem wątroby – w publikacji podano przy tym, że stosowanie docetakselu jest związane z rzadkim występowaniem śmiertelnych przypadków zapalenia wątroby.

Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach, oraz antracyklinach lub karboplatynie (badanie TRYPHAENA)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badanie kliniczne z randomizacją, które oceniało 3 grupy leczenia neoadjuwantowego HER2-dodatniego raka piersi, – próbę *TRYPHAENA*, opisaną w publikacji *Schneeweiss 2013* oraz doniesieniu konferencyjnym *Schneeweiss 2016*. Badanie miało na celu głównie ocenę bezpieczeństwa (w szczególności kardiotoxyczności) pertuzumabu podawanego wraz z trastuzumabem i chemioterapią opartą na antracyklinach lub karboplatynie.

W badaniu *TRYPHAENA* chore na raka piersi HER2-dodatniego zostały przydzielone losowo do trzech grup leczenia neoadjuwantowego (A, B oraz C), na które składało się łącznie 6 cykli leczenia, prowadzonego według schematu:

- w ramieniu A chore przez pierwsze 3 cykle terapii otrzymywały pertuzumab wraz z trastuzumabem oraz chemioterapią FEC, natomiast przez kolejne 3 cykle pertuzumab, trastuzumab oraz docetaksel;
- w ramieniu B chore przez pierwsze 3 cykle terapii otrzymywały samą chemioterapię FEC, natomiast w 3 kolejnych cyklach chemioterapię FEC wraz z pertuzumabem, trastuzumabem oraz docetakselem;
- w ramieniu C pacjentki otrzymywały przez 6 cykli leczenia docetaksel, karboplatynę, trastuzumab oraz pertuzumab.

W badaniu nie założono żadnej formalnej hipotezy, nie przeprowadzono również statystycznej oceny różnic między analizowanymi grupami.

Skuteczność kliniczna

Ocena 3-letniego przeżycia. Znaczna większość pacjentek uzyskała 3-letnie przeżycie całkowite: 94% (95% CI: 89%; 100%) w ramieniu A, 94% (95% CI: 89%; 100%) w ramieniu B oraz 93% (95% CI: 87%; 99%) w ramieniu C. Również wysoki odsetek kobiet uzyskiwał 3-letnie przeżycie bez progresji choroby (87%-89%), oraz 3-letnie przeżycie bez wznowy choroby (87%-90%).

Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR). Ponad połowa chorych uczestniczących w badaniu *TRYPHAENA* uzyskała całkowitą odpowiedź kliniczną w piersi (bpCR): 45 (61,6%) chorych w ramieniu A, 43 (57,3%) w ramieniu B oraz 51 (66,2%) w ramieniu C. Gdy w definicji odpowiedzi na leczenie uwzględniono ocenę w węzłach chłonnych, odsetki te wynosiły 41 (56,2%) w ramieniu A, 41 (54,7%) w ramieniu B oraz 49 (63,6%) w ramieniu C. Dla pozostałych definicji pCR (ypT0 oraz ypT0 ypN0) odsetek kobiet uzyskujących daną odpowiedź oscylował wokół wartości 50%.

Kliniczna odpowiedź na leczenie ogółem. W leczeniu neoadjuwantowym zastosowanym w ramach badania *TRYPHAENA*, znaczna większość kobiet uzyskała odpowiedź na leczenie ogółem (czyli odpowiedź częściową lub całkowitą) – 67 (91,8%) w ramieniu A, 71 (94,7%) w ramieniu B oraz 69 (89,6%) w ramieniu C. Progresję choroby w trakcie terapii neoadjuwantowej stwierdzono tylko u 1 (1,3%) kobiety, leczonej w ramieniu B. Około 3-4% kobiet nie miało wykonanej oceny odpowiedzi na leczenie.

Zabiegi oszczędzające BCS. W badaniu *TRYPHAENA* 46 (63,0%) kobiet w ramieniu A, 36 (48,0%) kobiet w ramieniu B oraz 37 (48,1%) kobiet w ramieniu C zostało wstępnie zakwalifikowanych do mastektomii. Wśród tych kobiet u odpowiednio 10 (21,7%), 6 (16,7%) oraz 10 (27,0%) przeprowadzono zabieg oszczędzający.

Bezpieczeństwo

Upośledzenie czynności lewej komory serca (LVSD). Upośledzenie czynności lewej komory serca (w ocenie badaczy) było jednym z głównych punktów końcowych próby *TRYPHAENA*. W okresie leczenia neoadjuwantowego, częstość występowania LVSD bez względu na stopień była niska i wyniosła od 2,6% w ramieniu C, do 5,6% w ramieniu A. Objawowe LVSD stwierdzono u dwóch chorych (duszność oraz zmęczenie) w ramieniu B, częstość tego zdarzenia wyniosła więc 2,7% (95% CI: 0,3%; 9,3%). Zaznaczyć jednak należy, że jedna z tych dwóch pacjentek doświadczyła zdarzenia podczas pierwszych 3 cykli, w których podawano samą chemioterapię bez pertuzumabu. Oba stwierdzone przypadki ustąpiły po wycofaniu leczenia i zastosowaniu odpowiednich leków dla danego zdarzenia.

Częstość LVSD w okresie leczenia adjuwantowego była nieco wyższa niż w okresie terapii neoadjuwantowej i wyniosła od 4,5% do 7,7%, natomiast w dalszym okresie obserwacji zdarzenia LVSD obserwowano tylko w pojedynczych przypadkach (1,4%-2,7%). Objawowe LVSD były bardzo rzadkie – stwierdzono je u 1 chorej w trakcie leczenia adjuwantowego, oraz u 1 w dalszym okresie obserwacji.

W doniesieniu konferencyjnym *Schneeweiss 2016* przedstawiono dane z dłuższego okresu obserwacji, niż w głównej publikacji (mediana około 60 miesięcy). Zdarzenia LVSD ogółem stwierdzono u 2/72 (2,8%) kobiet z ramienia A, 3/75 (4,0%) kobiet w ramieniu B, oraz u 4/76 (5,3%) pacjentek z ramienia C. Wśród tych chorych, tylko jedna pacjentka doświadczyła objawowego LVSD.

Zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF). W badaniu *TRYPHAENA* jako jeden z głównych punktów końcowych rozpatrywano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) o ≥ 10 punktów procentowych w porównaniu do wartości wyjściowej, do $< 50\%$. W trakcie leczenia neoadjuwantowego opisywane zdarzenie niepożądane występowało rzadko – najmniejszy odsetek chorych ze zmniejszeniem LVEF o ≥ 10 p.p. do $< 50\%$ odnotowano w ramieniu C, w którym wyniósł 3,9% (95% CI: 0,8%; 11,1%). W pozostałych ramionach odsetek ten był zbliżony i wyniósł 5,6% (95% CI: 1,5%; 13,6%) w ramieniu A oraz 5,3% (95% CI: 1,5%; 13,1%) w ramieniu B.

W dalszych okresach leczenia częstość występowania opisywanego zdarzenia niepożądanego pozostawała niska, z częstością 2,7% do około 6%, jedynie w grupie B podczas leczenia adjuwantowego odnotowano wyższą wartość tego odsetka, która wyniosła 12,3% (95% CI: 5,5%; 22,8%). W dłuższym okresie obserwacji (*Schneeweiss 2016*, mediana około 60 miesięcy) opisywane zmniejszenie LVEF odnotowano łącznie u 8 (11,1%) kobiet z ramienia A, 12 (16,0%) chorych z ramienia B oraz 9 (11,8%) kobiet z ramienia C.

Ciężkie zdarzenia niepożądane. W trakcie leczenia neoadjuwantowego ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowywano najczęściej w ramieniu C (35,5%), w dalszej kolejności w ramieniu A (27,8%) oraz w ramieniu B (20,0%). Najczęściej obserwowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna (13,9% w ramieniu A, 5,3% w ramieniu B oraz 14,5% w ramieniu C), przy czym w ramieniu B występowała znacznie rzadziej niż w pozostałych ramionach. Neutropenia oraz biegunka klasyfikowane jako SAEs występowały u 1,3-5,3% kobiet.

Autorzy publikacji podali, że w trakcie leczenia adjuwantowego ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ≤ 2 pacjentek w każdym z ramion.

Zgony. W trakcie leczenia neoadjuwantowego w ramach badania *TRYPHAENA* nie stwierdzono żadnego zgonu. Jedna pacjentka (ramię A) zmarła w fazie dalszej obserwacji z powodu progresji choroby na etapie leczenia adjuwantowego. Kolejne 5 zgonów odnotowano w fazie dalszego leczenia, wszystkie w wyniku nawrotu choroby (1 w ramieniu A, 2 w ramieniu B oraz 2 w ramieniu C).

Poszczególne zdarzenia niepożądane. Wśród zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień ciężkości, najczęściej obserwowano biegunkę, łysienie, nudności oraz neutropenię – każde z nich stwierdzano u więcej niż połowy pacjentek w jednym z ocenianych ramion. Niedokrwistość oraz zaparcia występowały wyraźnie rzadziej w grupie C (8% dla obu zdarzeń vs 19-37% w pozostałych ramionach).

Spośród zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu ciężkości lub wyższym, najczęściej obserwowano neutropenię (> 50% pacjentek), gorączkę neutropeniczną oraz leukopenię. Ogółem można stwierdzić większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 . stopniu ciężkości lub wyższym w ramieniu C, w porównaniu do pozostałych ramion – częstość występowania biegunki, niedokrwistości, trombocytopenii, wymiotów, nadwrażliwości na leki, zmęczenia oraz wzrostu aktywności ALT wynosiła od 3,9% do 11,8% w tym ramieniu, podczas gdy w pozostałych ramionach zdarzenia obserwowano rzadko (1-2 przypadków niedokrwistości oraz nadwrażliwości na leki).

W trakcie leczenia adjuwantowego najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były urazy skóry w wyniku napromieniowania oraz bóle stawów, które wystąpiły u > 10% chorych. Wśród zdarzeń niepożądanych w stopniu ciężkości ≥ 3 ., najczęściej odnotowywano neutropenię (< 5%).

Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach i karboplatynie, lub taksanach i antracyklinach (badanie *TRAIN-2*)

Badanie 3 fazy *TRAIN-2* (*van Ramshort 2016*) było wieloośrodkową próbą kliniczną prowadzoną w populacji kobiet chorych na raka piersi HER2-dodatniego, w stadium zaawansowania klinicznego II lub III, wcześniej nieleczonych. Miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pertuzuma-

bu dodanego do trastuzumabu, wraz z dwoma różnymi schematami chemioterapii, zawierającymi taksany lub antracykliny i cyklofosfamid. Zaplanowano porównanie skuteczności (pierwszorzędowy punkt końcowy – całkowita odpowiedź patologiczna pCR) i bezpieczeństwa w dwóch grupach, w których stosowano 9 cykli leczenia neoadjuwantowego, które różniły się schematem w pierwszych 3 cyklach leczenia:

- C. łącznie 9 cykli P +T+Px Cp (paklitaksel, karboplatyna, trastuzumab [T+Px Cp] i pertuzumab [P]),
- D. 3 cykle P +T+FEC oraz 6 cykli P+T+Px Cp (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid, trastuzumab [T+FEC] i pertuzumab [P]).

W publikacji *van Ramshort 2016* przedstawiono wyłącznie wyniki analizy bezpieczeństwa dla pierwszych 110 pacjentek poddanych operacji po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego (*pre-specified safety analysis*).

Bezpieczeństwo

Hematologiczne zdarzenia niepożądane. Najczęstszym hematologicznym AE 3-4. stopnia była neutropenia, którą stwierdzono u połowy wszystkich chorych. Niedokrwistość 3. stopnia wystąpiła u 19% chorych, nie odnotowano niedokrwistości 4. stopnia. Trombocytopenię 3-4. stopnia raportowano u 15% pacjentek. Gorączka neutropeniczna wystąpiła tylko w ramieniu B u 9% pacjentek, głównie w czasie pierwszych 3 cykli z chemioterapią FEC.

U jednej pacjentki po 3 cyklach terapii P+T+FEC oraz 2 cyklach terapii P+T+Px Cp rozpoznano ostrą białaczkę szpikową, którą uznano za potencjalnie związaną z leczeniem.

Kardiotoksyczność. Zdarzenia niepożądane związane z sercem i układem krążenia raportowano rzadko. Najniższe wartości LVEF w ramieniu A wyniosły 32%-72% i 45%-76% w ramieniu B. Poza jednym przypadkiem, u chorych nie odnotowano zdarzeń kardiotoksycznych ≥ 3 . stopnia.

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane. Najczęstszym raportowanym AEs 3-4. stopnia była biegunka – wystąpiła u 12% chorych, przeważnie na wczesnym etapie leczenia (nie stwierdzono biegunki o nasileniu 4. stopnia). Neuropatia obwodowa 3. stopnia wystąpiła ogółem u 9% chorych (2. stopnia u 52%), głównie na późniejszym etapie leczenia. Ogółem ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, wymagające hospitalizacji raportowano u 24% chorych – ich częstość nie różniła się między grupami. Większość z nich była związana z gorączką neutropeniczną lub biegunką.

Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na karboplatynie – ocena w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie *Tiwari 2016*)

Próba *Tiwari 2016* była retrospektywnym badaniem obserwacyjnych bez grupy kontrolnej i zaślepienia; została wykonana była na podstawie elektronicznej dokumentacji medycznej pacjentek zidentyfikowanych w rejestrze chorych na raka. Głównym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii neoadjuwantowej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią opartą na antracyklinach u kobiet chorych na nieprzerzutowego raka piersi HER2-dodatniego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania włączono 70 kobiet.

Skuteczność kliniczna

Całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) stwierdzono u 53% chorych z populacji ogólnej.

Zmniejszenie zaawansowania klinicznego odnośnie pachowych węzłów chłonnych stwierdzono u 53% pacjentek.

Jedną z korzyści terapii neoadjuwantowej jest zmniejszenie wielkości guza, co umożliwia wykonanie operacji oszczędzającej piersi. U 67% kobiet wykonano pełną mastektomię, a u 33% lumpektomię.

Bezpieczeństwo

Terapia neoadjuwantowa pertuzumabem i trastuzumabem wraz z chemioterapią była dobrze tolerowana. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była biegunka i zmęczenie, odnotowane odpowiednio u 47% i 42,8% chorych. Z powodu AEs związanych z chemioterapią 5,7% pacjentek było hospitalizowanych. Większość odnotowanych AEs miała łagodne nasilenie. Spośród poważnych AEs odnotowano: cytopenie u 2 chorych (2,8%), biegunkę i nudności/wymioty u pojedynczych pacjentek (1,4%).

Częstość występowania gorączki neutropenicznej była niska (2,8%), co wynikało z profilaktycznego podawania pegfilgrastimu drugiego dnia każdego cyklu terapii.

Przed rozpoczęciem leczenia LVEF > 55% wartości oczekiwanej stwierdzono u 94% chorych. U żadnej pacjentki nie stwierdzono objawowych zaburzeń czynności skurczowej lewej komory serca w czasie terapii P+T+CTH. Bezobjawowe zmniejszenie LVEF o > 10% stwierdzono u 4% chorych, które w dalszym okresie wróciło do normy.

Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na antracyklinach i taksanach (badanie *Singh 2017*)

Do analizy klinicznej włączono także retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, *Singh 2017*. W próbie oceniono 57 chorych na HER2-dodatniego raka piersi, leczonych terapią neoad-

juwantową zawierającą antracykliny: gęstą dawką (*dose-dense*) doksorubicyny [Dox] i cyklofosfamidem [C], a następnie paklitakselem, trastuzumabem i pertuzumabem [PxTP].

Skuteczność kliniczna

Całkowita odpowiedź patologiczna. Odpowiedź na leczenie rozumianą jako nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie makroskopowej, przy dopuszczalnych zmianach *in situ* (ypT0/is) stwierdzono u 72% pacjentek. U takiego samego odsetka chorych odnotowano także odpowiedź według bardziej restrykcyjnej definicji ypT0/is ypN0. Mniej pacjentek (53%) uzyskało odpowiedź po terapii neoadjuwantowej definiowaną jako ypT0 i ypT0 ypN0. Brak komórek raka w węzłach chłonnych stwierdzono u 85% pacjentek (w ocenie uwzględniono 26 kobiet).

Bezpieczeństwo

W badaniu nie podano informacji na temat bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, z wyjątkiem informacji o zakończeniu terapii paklitakselem u 6 chorych. Powodem przerwania tej chemioterapii było: zapalenie płuc (n = 2), reakcja alergiczna (n = 2), nawracające zapalenie tkanki łącznej ręki po wynaczynieniach spowodowanych wcześniejszym stosowaniem antracyklin (n = 1) oraz preferencji pacjentki (n = 1). Ponadto, u jednej pacjentki po pierwszym cyklu dd DoxC rozwinął się zespół *Stevens-Johnson'a*, pacjentka nie otrzymała powtórnego leczenia. U jednej chorej po 3 cyklach wystąpił obrzęk i złuszczenie naskórka palców rąk, które doprowadziło do zakończenia terapii dd DoxC.

Pertuzumab z trastuzumabem i chemioterapią opartą na taksanach oraz antracyklinach (badanie *GeparSepto*)

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną próbę z randomizacją *GeparSepto* (*Untch 2016*), w którym chore na pierwotnego inwazyjnego wczesnego, nieleczzonego raka piersi otrzymywały terapię neoadjuwantową paklitakselem lub nab-paklitakselem, po której następowało leczenie epirubicyną i cyklofosfamidem. Do badania włączono 1229 pacjentek, z których u 402 zidentyfikowano HER2-dodatniego raka piersi – w tej właśnie podgrupie pacjentki otrzymywały dodatkowo pertuzumab i trastuzumab, a więc schematy leczenia oceniane w niniejszym raporcie. Informacje na temat wyników skuteczności i bezpieczeństwa w tej subpopulacji odnaleziono w dodatkowej publikacji *Loibl 2016* oraz abstrakcie konferencyjnym *Loibl 2016a*. W niniejszym raporcie badanie opisano zatem jako próbę bez grupy kontrolnej.

Skuteczność

Całkowitą odpowiedź patologiczną rozumianą jako nieobecność raka inwazyjnego i nieinwazyjnego w piersi i węzłach chłonnych pachowych uzyskało blisko 58% pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi. U jeszcze więcej chorych stwierdzono brak tylko raka inwazyjnego w piersiach i węzłach chłonnych pachowych – około 66%.

Bezpieczeństwo

Ogółem jakiegokolwiek AEs odnotowano u wszystkich pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, natomiast zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia stwierdzono u 85,4% chorych. Ciężkie AEs zaobserwowano u 26,3% pacjentek. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były niedokrwistość (94,2%), leukopenia (92,9%) i neutropenia (85,9%). Z kolei w co najmniej 3. stopniu najczęściej odnotowano neutropenię (63,9%), leukopenię (48,2%) i biegunkę (7,6%). W podgrupie chorych z rakiem piersi HER2-dodatnim odnotowano 1 zgon na skutek obniżenia wartości LVEF do zakresu 30-40%.

Tabela 89. Podsumowanie wyników badań uwzględnionych w analizie klinicznej.

	NeoSphere	TRYPHAENA	TRAIN-2	Tiwari 2016	Singh 2017	GeparSepto
Metodyka						
Rodzaj badania	RCT	RCT	RCT	retrospektywne	retrospektywne	podgrupa RCT
Cel badania	Ocena efektywności terapii neoadjuwantowej opartej na pertuzumabie, w tym porównanie terapii pertuzumabem, trastuzumabem oraz chemioterapią do terapii opartej tylko na trastuzumabie oraz chemioterapii (opisano 2 z 4 przedstawionych ramion, umożliwiające porównanie wspomnianych schematów)	Ocena głównie bezpieczeństwa (w szczególności kardiotoksyczności) i skuteczności pertuzumabu podawanego wraz z trastuzumabem i chemioterapią opartą na antracyklinach lub karboplatynie (trzy ramiona, w każdym pertuzumab)	Porównanie głównie bezpieczeństwa skojarzenia pertuzumabu i trastuzumabu z chemioterapią opartą na taksanach i karboplatynie, lub taksanach i antracyklinach (włączając kardiotoksyczność, nowotwory wtórne i bezpłodność); w obu ramionach obecny był pertuzumab	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii neoadjuwantowej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią opartą na karboplatynie u kobiet chorych na nieprzerzutowego raka piersi HER2-dodatniego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii neoadjuwantowej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią opartą taksanie, antracyklinie (doksorubicyna) oraz cyklofosfamidzie u kobiet chorych na nieprzerzutowego raka piersi HER2-dodatniego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	Porównanie leczenia neoadjuwantowego opartego na chemioterapii z antracyklinami i dwóch rodzajach paklitakselu; w badaniu przedstawiono wyniki dla podgrupy chorych otrzymujących również dodatkowo pertuzumab i trastuzumab w ramach leczenia neoadjuwantowego, która została opisana w niniejszej analizie
Hipoteza	Superiority	brak	Superiority	brak	brak	brak
Ramiona terapii neoadjuwantowej uwzględniane w analizie, N	4 × P+T+Dx (ramię interwencji) 107 4 × T+Dx (ramię kontrolne) 107	3 × P+T+FEC → 3 × P+T+Dx (ramię A) 73 3 × FEC → 3 × P+T+Dx (ramię B) 75 6 × P+T+DxCp (ramię C) 77	3 × P+T+PxCp → 6 × P+T+PxCp (ramię A) 55 3 × P+T+FEC → 6 × P+T+PxCp (ramię B) 55	6 × P+T+CpDx 70	4 cykle dd DoxC q2w → 12 tygodni Px q1w + TP q3w 57	4 × P+T+Px/nab-Px → 4 × P+T+EC 396
Terapia adjuwantową po etapie neoadjuwantowym i zabiegu chirurgicznym	3 × FEC+T do 12 miesięcy W analizie przedstawiono wyniki z okresu adjuwantowego i dalszej obserwacji	T do 12 miesięcy + terapia adjuwantowa według praktyki danego ośrodka W analizie przedstawiono wyniki z okresu adjuwan-	T do 12 miesięcy + terapia adjuwantowa według praktyki danego ośrodka W analizie przedstawiono jedynie wyniki dla okresu	T do 12 miesięcy + terapia adjuwantowa według praktyki danego ośrodka W analizie przedstawiono jedynie wyniki dla okresu	bd.	T do 12 miesięcy W analizie przedstawiono jedynie wyniki dla okresu neoadjuwantowego

	<i>NeoSphere</i>	<i>TRYPHAENA</i>	<i>TRAIN-2</i>	<i>Tiwari 2016</i>	<i>Singh 2017</i>	<i>GeparSepto</i>
		towego i dalszej obserwacji	neoadjuwantowego	neoadjuwantowego		
Okres leczenia neoadjuwantowego	12 tygodni (4 cykle × 3 tyg.)	18 tygodni (6 cykli × 3 tyg.) W ramieniu B pertuzumab podawany przez 9 tygodni (3 cykle)	27 tygodni (9 cykli × 3 tyg.)	18 tygodni (6 cykli × 3 tyg.)	ok. 20 tygodni (4 cykle dd DoxC × 2 tyg. + 12 tygodni Px × 1 tyg + TP × 3 tyg)	24 tygodnie (8 cykli × 3 tyg.)
Okres obserwacji ogółem	mediana (IQR) [mies.] P+T+Dx: 61,2 (59-63); T+Dx: 60,5 (53-62)	Główna publikacja: mediana 20-21 m-cy Doniesienie konferencyjne: 61,1 m-cy w ramieniu A, 61,8 m-cy w ramieniu B oraz 60,9 m-cy w ramieniu C	bd.	mediana ok. 14 miesięcy (od diagnozy raka piersi)	bd.	bd.
Ocena jakości badań	Jadad: 3 (R2; B0; W1)	Jadad: 3 (R2;B0;W1)	Jadad: 2 (R1;B0;W1)	NICE: 6/8	NICE: 6/8	NICE: 8/8
Liczba ośrodków	59 (16 krajów, w tym Polska)	44 ośrodki z 19 krajów	wieloośrodkowe (Holandia)	1 (USA)	1 (USA)	69 (Niemcy)
Punkty końcowe	Pierwszorządowe: • bpCR Dodatkowe: • odpowiedź na leczenie • czas do uzyskania klinicznej odpowiedzi • odsetek zabiegów oszczędzających • przeżycie bez wznowy (DFS) • przeżycie wolne od progresji (PFS) • ocena bezpieczeństwa	Pierwszorządowe: • pogorszenie czynności skurczowej lewej komory serca (LVSD) • zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) 0 ≥ 10 p.p. od wartości wyjściowej do < 50% Dodatkowe: • pCR • odpowiedź na leczenie • czas do uzyskania klinicznej odpowiedzi • odsetek zabiegów osz-	Pierwszorządowe: • tpCR Dodatkowe: • ocena bezpieczeństwa	Pierwszorządowe: • tpCR • zmniejszenie zaawansowania klinicznego odnośnie pachowych węzłów chłonnych Dodatkowe: • bezpieczeństwo, w tym kardiotoxyczność	Pierwszorządowe: • bpCR (ypT0/is) Dodatkowe: • bpCR (ypT0) • tpCR (ypT0/is ypN0) • GBG tpCR (ypT0 ypN0) • pCR w węzłach (ypN0) • bezpieczeństwo	Pierwszorządowe: • pCR Dodatkowe: • bezpieczeństwo

	<i>NeoSphere</i>	<i>TRYPHAENA</i>	<i>TRAIN-2</i>	<i>Tiwari 2016</i>	<i>Singh 2017</i>	<i>GeparSepto</i>
		czędzających • przeżycie bez wznowy (DFS) • przeżycie wolne od progresji (PFS) • przeżycie całkowite (OS)				
Sponsor	F Hoffmann-La Roche	Hoffmann-La Roche Ltd	Roche Netherlands	bd.	bd.	Celgene, Roche
Kryteria włączenia pacjentek						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> dorośle kobiety (≥18 lat) potwierdzone centralnie rozpoznanie raka piersi HER2-dodatniego (IHC: 3+/2+ i dodatni wynik FISH lub CISH) stopień zaawansowania: <ul style="list-style-type: none"> operacyjny (T2–3, N0–1, M0) miejscowo-zaawansowany (T2-3, N2-3, M0 lub T4a-c, dowolne N, M0) zapalny (T4d, dowolne N, M0) średnica guza pierwotnego >2 cm pacjentki dotychczas nieleczone onkologicznie wyjściowy stan sprawności: ECOG 0-1 LVEF (MUGA lub echokardiogram) ≥55% 	<ul style="list-style-type: none"> kobiety w wieku ≥ 18 lat rak piersi HER2+ > 2 cm: <ul style="list-style-type: none"> operacyjny (T2-3, N0-1, M0) miejscowo zaawansowany (T2-3, N2 lub N3, M0; T4a-c, każdy N, M0) zapalny (T4d, każdy N, M0) stan sprawności ECOG 0 lub 1 wyjściowy LVEF ≥ 55% 	<ul style="list-style-type: none"> noworozpoznany, histologicznie potwierdzony naciekający rak piersi nadekspresja i/lub amplifikacja receptora HER2: <ul style="list-style-type: none"> – 30% komórek inwazyjnych w metodzie immunohistochemicznej (IHC 3+) – amplifikacja genu HER2 > 6 kopii na jądro w hybrydyzacji <i>in situ</i> stan zaawansowania klinicznego II lub III; stan węzłów chłonnych zbadany w USG, biopsji cienkoigłowej, biopsji węzła wartowniczego lub skanu FDG-PET wiek ≥ 18 lat brak wcześniejszego leczenia brak diagnozy innego 	<ul style="list-style-type: none"> rak piersi HER2-dodatni, dodatni status guza określany za pomocą metody immunohistochemicznej (IHC 3+) lub w przypadku fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (wskaźnik FISH ≥ 2,0 lub liczba kopii genu HER2 ≥ 6,0) wg wytycznych ASCO/CAP 2013 w stadium zaawansowania klinicznego I-III terapia neoadjuwantowa wg schematu P+T+CpDx 	<ul style="list-style-type: none"> rak piersi HER2-dodatni, dodatni status guza określany za pomocą metody immunohistochemicznej (IHC 3+) lub fluorescencyjną hybrydyzacją <i>in situ</i> (wskaźnik FISH ≥ 2,0) terapia neoadjuwantowa w okresie od 1.09.2013 do 1.03.2015 z zastosowaniem pertuzumabu i trastuzumabu 	<ul style="list-style-type: none"> wcześnie nieleczonego raka piersi z rozmiarami guza > 2 cm (cT2 – cT4a-d) bez dodatkowych czynników ryzyka; lub > 1 cm z klinicznym lub patologicznym zajęciem węzłów chłonnych, lub HR-, lub HER2+ lub Ki67 > 20% (w niniejszej analizie opisano tylko chore na HER2-dodatniego raka) LVEF ≥ 55%

	NeoSphere	TRYPHAENA	TRAIN-2	Tiwari 2016	Singh 2017	GeparSepto
			<p>nowotworu w wywiadzie</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności wg WHO (ECOG) 0-1 • LVEF \geq 50% na początku badania (echokardiogram lub MUGA) • prawidłowa czynność wątroby (ALT, AST i bilirubina $< 2,5 \times$ GGN), nerek (CCr > 50 ml/min) i szpiku kostnego (ANC $> 1,5 \times 10^9/l$, PC $> 100 \times 10^9/l$) 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • przerzutowy rak piersi (stadium IV) • obustronny rak piersi • obecność innego nowotworu złośliwego • nieprawidłowa funkcja szpiku kostnego lub nerek • zaburzenia funkcji wątroby • zaburzenia funkcji serca • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze • ciąża lub odmowa stosowania antykoncepcji 	<ul style="list-style-type: none"> • przerzutowy rak piersi (stadium IV) • obustronny rak piersi • inne nowotwory, z wyjątkiem raka <i>in situ</i> szyjki macicy, raka podstawnokomórkowego lub raka kolczystokomórkowego skóry • upośledzona czynność szpiku kostnego, wątroby lub nerek • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze • wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe (miejscowe lub systemowe) • zawał serca w wywiadzie w ciągu 6 	<ul style="list-style-type: none"> • przerzutowy rak piersi (stadium IV, ocena wg lokalnych procedur) • obustronny, naciekający rak piersi • inny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem raka <i>in situ</i>, leczonego ≥ 5 lat wcześniej z intencją leczenia, bez stosowania chemioterapii lub radioterapii • wcześniejsza radioterapia lub chemioterapia • aktualne leczenie przeciwnowotworowe lub terapia lekiem będących w trakcie badań • ciąża lub karmienie piersią 	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> • przerzutowy rak piersi (stadium IV) • rozpoznana lub podejrzana choroba serca • wcześniejsze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe lub neuropatia sensoryczna w stopniu ≥ 2 • istotne schorzenie układu pokarmowego

	<i>NeoSphere</i>	<i>TRYPHAENA</i>	<i>TRAIN-2</i>	<i>Tiwari 2016</i>	<i>Singh 2017</i>	<i>GeparSepto</i>
		miesiące poprzedzających włączenie do badania				
Charakterystyka wyjściowa pacjentek						
Wiek, mediana (zakres) [lata]	P+T+Dx: 50 (32-74) T+Dx: 50 (32-74)	Ramię A: 49,0 (27-77) Ramię B: 49,0 (24-75) Ramię C: 50,0 (30-81)	Ramię A: 47 (32-73) Ramię B: 48 (32-65)	52,5 (bd.)	46 (26-68)	bd.
Rak operacyjny, n (%)	P+T+Dx: 65 (61%) T+Dx: 64 (60%)	Ramię A: 53 (72,6%) Ramię B: 54 (72,0%) Ramię C: 49 (63,6%)	bd.	bd.	53 (93%)	bd.
Rak miejscowo-zaawansowany, n (%)	P+T+Dx: 32 (30%) T+Dx: 36 (34%)	Ramię A: 15 (20,5%) Ramię B: 17 (22,7%) Ramię C: 24 (31,2%)	bd.	bd.	3 (5,3%)	bd.
Rak zapalny, n (%)	P+T+Dx: 10 (9%) T+Dx: 7 (7%)	Ramię A: 5 (6,8%) Ramię B: 4 (5,3%) Ramię C: 4 (5,2%)	bd.	bd.	1 (1,7%)	bd.
Rozmiar guza, mediana (zakres) [mm]	P+T+Dx: 55 (20–150) T+Dx: 50 (20–200)	Ramię A: 53 (10-220) Ramię B: 49 (19-120) Ramię C: 50 (15-200)	Ramię A: 37 (12-120) Ramię B: 39 (10-95)	bd.	bd.	bd.
Rak hormononiezależny (Er- i Pgr-)	P+T+Dx: 57 (53%) T+Dx: 57 (53%)	Ramię A: 34 (46,6%) Ramię B: 40 (53,3%) Ramię C: 37 (48,1%)	Ramię A: 21(38%) Ramię B: 20 (36%)	bd.	13 (23%)	bd.
Skuteczność kliniczna						
bpCR (ypT0/is), n (%)	P+T+Dx vs T+Dx N = 107 vs N = 107 RB = 1,58 (1,10; 2,27) NNH = 6 (4; 25),	Ramię a (N = 73): 45 (61,5%) Ramię B (N = 75): 43 (57,3%) Ramię C (N = 77): 51	bd.	bd.	41 (72%)	bd.

	<i>NeoSphere</i>	<i>TRYPHAENA</i>	<i>TRAIN-2</i>	<i>Tiwari 2016</i>	<i>Singh 2017</i>	<i>GeparSepto</i>
	p = 0,0130	(66,2%)				
tpCR (ypT0/is ypN0), n (%)	P+T+Dx vs T+Dx N = 107 vs N = 107 42 (39,3%) vs 23 (21,5%) RB = 1,83 (1,19; 2,81) NNH = 6 (4; 18), p = 0,0063	Ramię a (N = 73): 41 (56,2%) Ramię B (N = 75): 41 (54,7%) Ramię C (N = 77): 49 (63,6%)	bd.	bd.	41 (72%)	262 /396(66,2%)
GBG tpCR (ypT0 ypN0), n (%)	P+T+Dx vs T+Dx N = 107 vs N = 107 35 (32,7%) vs 13 (12,1%) RB = 2,69 (1,51; 4,80) NNH = 5 (4; 11), p = 0,0008	Ramię a (N = 73): 37 (50,7%) Ramię B (N = 75): 34 (45,3%) Ramię C (N = 77): 40 (51,9%)	bd.	37/70 (53%)	30 (53%)	229/396 (57,8%)
odpowiedź kliniczna ogółem^^ (uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej), n (%)	P+T+Dx vs T+Dx N = 101 vs N = 99 89 (88,1%) vs 79 (79,8%) RB = 1,10 (0,98; 1,25) p = 0,1119	Ramię a (N = 73): 67 (91,8%) Ramię B (N = 75): 71 (94,7%) Ramię C (N = 77): 69 (89,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.
czas do uzyskania odpowiedzi, mediana (zakres) [tygodnie]	P+T+Dx vs T+Dx N = 101 vs N = 99 6,3 (3-13) vs 6,3 (3-13)	Ramię a (N = 73): 3,6 (bd.) Ramię B (N = 75): 6,9 (bd.) Ramię C (N = 77): 4,9 (bd.)	bd.	bd.	bd.	bd.
OS, %	bd.	3-letnie: Ramię a (N = 73): 94% (89%; 100%) Ramię B (N = 75): 94% (89%; 100%) Ramię C (N = 77): 93% (87%; 99%)	bd.	bd.	bd.	bd.
PFS, %	P+T+Dx vs T+Dx	3-letnie:	bd.	bd.	bd.	bd.

	<i>NeoSphere</i>	<i>TRYPHAENA</i>	<i>TRAIN-2</i>	<i>Tiwari 2016</i>	<i>Singh 2017</i>	<i>GeparSepto</i>
	N = 107 vs N = 107 3-letnie: 90% vs 86% 5-letnie: 86% vs 81% HR = 0,69 (0,34; 1,40)	Ramię a (N = 73): 89% (81%; 96%) Ramię B (N = 75): 89% (81%; 96%) Ramię C (N = 77): 87% (80%; 95%)				
DFS, % (95% CI)	P+T+Dx vs T+Dx N = 101 vs N = 103 3-letnie: 92% vs 85% 5-letnie: 84% vs 81% HR = 0,60 (0,28; 1,27)	3-letnie: Ramię a (N = 73): 87% (79%; 95%) Ramię B (N = 75): 88% (80%; 96%) Ramię C (N = 77): 90% (82%; 97%)	bd.	bd.	bd.	bd.
zabieg oszczędzający, n (%)	P+T+Dx vs T+Dx N = 56 vs N = 62 13 (23,2%) vs 14 (22,6%) RB = 1,03 (0,53; 1,99) p = 0,9348	Ramię a (N = 73): 10 (21,7%) Ramię B (N = 75): 6 (16,7%) Ramię C (N = 77): 10 (27,0%)	bd.	33% wszystkich chorych	29 (51%) wszystkich chorych	bd.
Bezpieczeństwo** (leczenie neoadjuwantowe)						
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane, n (%)	P+T+Dx vs T+Dx N = 107 vs N = 107 11 (10,3%) vs 18 (16,8%) RR = 0,61 (0,30; 1,23) p = 0,1683	Ramię a (N = 72): 20* (27,8%) Ramię B (N = 75): 15* (20,0%) Ramię C (N = 76): 27* (35,5%)	bd.	bd.	bd.	104*/396 (26,3%)
Zgony	P+T+Dx vs T+Dx N = 107 vs N = 107 1 (0,9%) vs 0 (0,0%) RR = 3,00 (0,12; 72,83) p = 0,4996	Ramię a (N = 72): 0 (0,0%) Ramię B (N = 75): 0 (0,0%) Ramię C (N = 76): 0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.

	<i>NeoSphere</i>	<i>TRYPHAENA</i>	<i>TRAIN-2</i>	<i>Tiwari 2016</i>	<i>Singh 2017</i>	<i>GeparSepto</i>
Łysienie	<p>P+T+Dx vs T+Dx N = 107 vs N = 107</p> <p><u>Bez względu na stopień:</u> 68 (63,6%) vs 70 (65,4%) RR = 0,97 (0,80; 1,19) p = 0,7752</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u> bd.</p>	<p><u>Bez względu na stopień:</u> Ramię a (N = 72): 35 (48,6%) Ramię B (N = 75): 39 (52,0%) Ramię C (N = 76): 41 (53,9%)</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u> bd.</p>	bd.	bd.	bd.	<p><u>Bez względu na stopień:</u> 374/396 (92,8%)</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u> bd.</p>
Neutropenia	<p>P+T+Dx vs T+Dx N = 107 vs N = 107</p> <p><u>Bez względu na stopień:</u> 54 (50,5%) vs 67 (62,6%) RR = 0,81 (0,64; 1,02) p = 0,0757</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u> 48 (45%) vs 61 (57%) RR = 0,79 (0,60; 1,03) p = 0,0783</p>	<p><u>Bez względu na stopień:</u> Ramię a (N = 72): 37 (51,4%) Ramię B (N = 75): 35 (46,7%) Ramię C (N = 76): 37 (48,7%)</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u> Ramię a (N = 72): 34 (47,2%) Ramię B (N = 75): 32 (42,7%) Ramię C (N = 76): 35 (46,1%)</p>	<p><u>Bez względu na stopień:</u> bd.</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u> Ramię a (N = 55): 28 (51,0%) Ramię B (N = 55): 29 (52,7%)</p>	bd.	bd.	<p><u>Bez względu na stopień:</u> 340/396 (85,9%)</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u> 253/396 (63,9%)</p>
Biegunka	<p>P+T+Dx vs T+Dx N = 107 vs N = 107</p> <p><u>Bez względu na stopień:</u> 49 (45,8%) vs 36 (33,6%) RR = 1,36 (0,97; 1,91) p = 0,0726</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u> 6 (6%) vs 4 (4%) RR = 1,50 (0,44; 5,17)</p>	<p><u>Bez względu na stopień:</u> Ramię a (N = 72): 44 (61,1%) Ramię B (N = 75): 46 (61,3%) Ramię C (N = 76): 55 (72,4%)</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u></p>	<p><u>Bez względu na stopień:</u> bd.</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u> Ramię a (N = 55): 10 (18,0%) Ramię B (N = 55): 3 (5,0%)</p>	<p><u>Bez względu na stopień:</u> 33/70 (47%)</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u> bd.</p>	bd.	<p><u>Bez względu na stopień:</u> 319/396 (80,6%)</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u> 30/396 (7,6%)</p>

	<i>NeoSphere</i>	<i>TRYPHAENA</i>	<i>TRAIN-2</i>	<i>Tiwari 2016</i>	<i>Singh 2017</i>	<i>GeparSepto</i>
	p = 0,5204	Ramię a (N = 72): 3 (4,2%) Ramię B (N = 75): 4 (5,3%) Ramię C (N = 76): 9 (11,8%)				
Nudności	P+T+Dx vs T+Dx N = 107 vs N = 107 Bez względu na stopień: 41 (38,3%) vs 39 (36,4%) RR = 1,05 (0,74; 1,49) p = 0,7776 3 lub 4 stopień: bd.	Bez względu na stopień: bd. Ramię a (N = 72): 38 (52,8%) Ramię B (N = 75): 40 (53,3%) Ramię C (N = 76): 34 (44,7%) 3 lub 4 stopień: bd.	bd.	bd.	bd.	Bez względu na stopień: 290/396 (73,2%) 3 lub 4 stopień: 12/396 (3,0%)
Gorączka neutropeniczna	P+T+Dx vs T+Dx N = 107 vs N = 107 Bez względu na stopień: bd. 3 lub 4 stopień: 9 (8,0%) vs 8 (7,0%) RR = 1,13 (0,45; 2,81) p = 0,8006	Bez względu na stopień: bd. 3 lub 4 stopień: Ramię a (N = 72): 13 (18%) Ramię B (N = 75): 7 (9,3%) Ramię C (N = 76): 13 (17,1%)	Bez względu na stopień: bd. 3 lub 4 stopień: Ramię a (N = 55): 0 (0,0%) Ramię B (N = 55): 5 (9,0%)	Bez względu na stopień: bd. 3 lub 4 stopień: 2/70 (2,8%)	bd.	bd.
Leukopenia	P+T+Dx vs T+Dx N = 107 vs N = 107 Bez względu na stopień: bd. 3 lub 4 stopień: 5 (5,0%) vs 13 (12%) RR = 0,38 (0,14; 1,04) p = 0,0601	Bez względu na stopień: bd. 3 lub 4 stopień: Ramię a (N = 72): 14 (19,4%) Ramię B (N = 75): 9 (12,0%) Ramię C (N = 76): 9 (11,8%)	bd.	bd.	bd.	Bez względu na stopień: 368/396 (92,9%) 3 lub 4 stopień: 191/396 (48,2%)

	<i>NeoSphere</i>	<i>TRYPHAENA</i>	<i>TRAIN-2</i>	<i>Tiwari 2016</i>	<i>Singh 2017</i>	<i>GeparSepto</i>
Niedokrwistość	bd.	<p><u>Bez względu na stopień:</u></p> <p>Ramię a (N = 72): 14 (19,4%)</p> <p>Ramię B (N = 75): 6 (8,0%)</p> <p>Ramię C (N = 76): 28 (36,8%)</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u></p> <p>Ramię a (N = 72): 1 (1,4%)</p> <p>Ramię B (N = 75): 2 (2,7%)</p> <p>Ramię C (N = 76): 13 (17,1%)</p>	<p><u>Bez względu na stopień:</u></p> <p>bd.</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u></p> <p>Ramię a (N = 55): 7 (13,0%)</p> <p>Ramię B (N = 55): 14 (25,0%)</p>	bd.	bd.	<p><u>Bez względu na stopień:</u></p> <p>373/396 (94,2%)</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u></p> <p>10/396 (2,5%)</p>
Zmęczenie	<p>P+T+Dx vs T+Dx N = 107 vs N = 107</p> <p><u>Bez względu na stopień:</u></p> <p>28 (26%) vs 29 (27%)</p> <p>RR = 0,97 (0,62; 1,51)</p> <p>p = 0,8771</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u></p> <p>bd.</p>	<p><u>Bez względu na stopień:</u></p> <p>Ramię a (N = 72): 26 (36,1%)</p> <p>Ramię B (N = 75): 27 (36,0%)</p> <p>Ramię C (N = 76): 32 (42,1%)</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u></p> <p>Ramię a (N = 72): 0 (0,0%)</p> <p>Ramię B (N = 75): 0 (0,0%)</p> <p>Ramię C (N = 76): 3 (3,9%)</p>	<p><u>Bez względu na stopień:</u></p> <p>bd.</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u></p> <p>Ramię a (N = 55): 4 (7,0%)</p> <p>Ramię B (N = 55): 2 (4,0%)</p>	<p><u>Bez względu na stopień:</u></p> <p>30*/70 (42,8%)</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u></p> <p>0/70 (0,0%)</p>	bd.	bd.
Wymioty	bd.	<p><u>Bez względu na stopień:</u></p> <p>Ramię a (N = 72): 29 (40,3%)</p> <p>Ramię B (N = 75): 27 (36,0%)</p> <p>Ramię C (N = 76): 30 (39,5%)</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u></p> <p>Ramię a (N = 72): 0 (0,0%)</p>	bd.	bd.	bd.	<p><u>Bez względu na stopień:</u></p> <p>90/396 (22,7%)</p> <p><u>3 lub 4 stopień:</u></p> <p>6/396 (1,5%)</p>

	<i>NeoSphere</i>	<i>TRYPHAENA</i>	<i>TRAIN-2</i>	<i>Tiwari 2016</i>	<i>Singh 2017</i>	<i>GeparSepto</i>
		Ramię B (N = 75): 2 (2,7%) Ramię C (N = 76): 4 (5,3%)				
Bezpieczeństwo** (leczenie adjuwantowe^)						
Nudności	P+T+Dx vs T+Dx N = 102 vs N = 103 Bez względu na stopień: 55 (53,9%) vs 51 (49,5%) RR = 1,09 (0,84; 1,42) p = 0,5282 3 lub 4 stopień: 1 (1,0%) vs 2 (1,9%) RR = 0,50 (0,05; 5,48) p = 0,5744	bd.	-	-	-	-
Neutropenia	P+T+Dx vs T+Dx N = 102 vs N = 103 Bez względu na stopień: 38 (37,3%) vs 42 (40,8%) RR = 1,09 (0,84; 1,42) p = 0,5282 3 lub 4 stopień: 25 (24,5%) vs 23 (22,3%) RR = 1,10 (0,67; 1,80) p = 0,7127	Bez względu na stopień: bd. 3 lub 4 stopień: Ramię a (N = 68): 3 (4,4%) Ramię B (N = 65): 3 (4,6%) Ramię C (N = 67): 1 (1,5%)	-	-	-	-
Wymioty	P+T+Dx vs T+Dx N = 102 vs N = 103 Bez względu na stopień: 31 (30,4%) vs 21 (20,4%) RR = 1,49 (0,92; 2,41) p = 0,1042 3 lub 4 stopień:	bd.	-	-	-	-

	NeoSphere	TRYPHAENA	TRAIN-2	Tiwari 2016	Singh 2017	GeparSepto
	0 (0,0%) vs 3 (2,9%) RR = 0,14 (0,01; 2,76) p = 0,1984					
Zmęczenie	P+T+Dx vs T+Dx N = 102 vs N = 103 Bez względu na stopień: 16 (15,7%) vs 21 (20,4%) RR = 0,77 (0,43; 1,39) p = 0,3838 3 lub 4 stopień: bd.	Bez względu na stopień: Ramię a (N = 68): 6 (8,8%) Ramię B (N = 65): 4 (6,2%) Ramię C (N = 67): 5 (7,5%) 3 lub 4 stopień: bd.	-	-	-	-
Popromienne uszkodzenie skóry	P+T+Dx vs T+Dx N = 102 vs N = 103 Bez względu na stopień: 19 (18,6%) vs 21 (20,4%) RR = 0,91 (0,52; 1,59) p = 0,7506 3 lub 4 stopień: 2 (2,0%) vs 2 (1,9%) RR = 1,01 (0,15; 7,03) p = 0,9921	Bez względu na stopień: Ramię a (N = 68): 11 (16,2%) Ramię B (N = 65): 14 (21,5%) Ramię C (N = 67): 7 (10,4%) 3 lub 4 stopień: bd.	-	-	-	-
Gorączka neutropeniczna	P+T+Dx vs T+Dx N = 102 vs N = 103 Bez względu na stopień: bd. 3 lub 4 stopień: 3 (2,9%) vs 3 (2,9%) RR = 1,01 (0,21; 4,89) p = 0,9903	bd.	-	-	-	-
Leukopenia	P+T+Dx vs T+Dx N = 102 vs N = 103	bd.	-	-	-	-

	<i>NeoSphere</i>	<i>TRYPHAENA</i>	<i>TRAIN-2</i>	<i>Tiwari 2016</i>	<i>Singh 2017</i>	<i>GeparSepto</i>
	<u>Bez względu na stopień:</u>					
	bd.					
	<u>3 lub 4 stopień:</u>					
	2 (2,0%) vs 1 (1,0%)					
	RR = 2,02 (0,19; 21,93)					
	p = 0,5635					
Ból stawów	bd.	<u>Bez względu na stopień:</u> Ramię a (N = 68): 11 (16,2%) Ramię B (N = 65): 12 (18,5%) Ramię C (N = 67): 6 (9,0%) <u>3 lub 4 stopień:</u> bd.	-	-	-	-
Uderzenia gorąca	bd.	<u>Bez względu na stopień:</u> Ramię a (N = 68): 9 (13,2%) Ramię B (N = 65): 6 (9,2%) Ramię C (N = 67): 4 (6,0%) <u>3 lub 4 stopień:</u> bd.	-	-	-	-
Biegunka	P+T+Dx vs T+Dx N = 102 vs N = 103 <u>Bez względu na stopień:</u> 16 (15,7%) vs 17 (16,5%) RR = 0,95 (0,51; 1,78) p = 0,8733 <u>3 lub 4 stopień:</u> 1 (1,0%) vs 0 (0,0%) RR = 3,03 (0,12; 73,50)	<u>Bez względu na stopień:</u> Ramię a (N = 68): 7 (10,3%) Ramię B (N = 65): 5 (7,7%) Ramię C (N = 67): 6 (9,0%) <u>3 lub 4 stopień:</u> bd.	-	-	-	-

	<i>NeoSphere</i>	<i>TRYPHAENA</i>	<i>TRAIN-2</i>	<i>Tiwari 2016</i>	<i>Singh 2017</i>	<i>GeparSepto</i>
	p = 0,4958					
Ból głowy	bd.	<p><u>Bez względu na stopień:</u> Ramię a (N = 68): 9 (13,2%) Ramię B (N = 65): 5 (7,7%) Ramię C (N = 67): 3 (4,5%) <u>3 lub 4 stopień:</u> bd.</p>	-	-	-	-
Zapalenie płuc	bd.	<p><u>Bez względu na stopień:</u> bd. <u>3 lub 4 stopień:</u> Ramię a (N = 68): 2 (2,9%) Ramię B (N = 65): 0 (0,0%) Ramię C (N = 67): 0 (0,0%)</p>	-	-	-	-
Rumień	bd.	<p><u>Bez względu na stopień:</u> bd. <u>3 lub 4 stopień:</u> Ramię a (N = 68): 2 (2,9%) Ramię B (N = 65): 0 (0,0%) Ramię C (N = 67): 0 (0,0%)</p>	-	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w podsumowaniu przedstawiono ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony oraz wybrane poszczególne zdarzenia niepożądane (wybrano 5 najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w badaniach *NeoSphere* oraz *TRYPHAENA* [zarówno ogółem, jak i stopnia 3. lub 4.]);

^ terapia adjuwantowa w badaniu *TRYPHAENA* była prowadzona według lokalnych praktyk danego ośrodka, więc poszczególne pacjentki w ocenianych ramionach mogły otrzymywać różne, poza trastuzumabem, schematy stosowane w terapii adjuwantowej, co mogło przekładać się na częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych; dla porównania, w badaniu *NeoSphere* leczenie adjuwantowe stosowano według takiego samego schematu w obu grupach uwzględnianych w niniejszej analizie;

^^ przedstawione dane dotyczą oceny odpowiedzi w piersi, w badaniu fizykalnym;

P – pertuzumab, T – trastuzumab, Dx – docetaksel, Px- paklitaksel, nab-Px – nab-paklitaksel, Cp – karboplatyna, F – 5-fluorouracyl, E – epirubicyna, C – cyklofosfamid .

1.17. Dyskusja

Prezentowaną analizę kliniczną przeprowadzono w celu dokonania porównawczej oceny efektywności klinicznej i praktycznej neoadjuwantowego leczenia pertuzumabem, wymaganej jako merytoryczne uzasadnienie przedkładanego wniosku o refundację produktu leczniczego Perjeta, 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (średnica guza > 2 cm). Pertuzumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, ukierunkowanym na zewnętrzną domenę receptora HER2. Łączenie standardowej terapii trastuzumabem z pertuzumabem wzmacnia jej działanie przeciwnowotworowe, ze względu na różne miejsca wiązania tych dwóch substancji czynnych (tzw. podwójna blokada receptora HER2). Produkt leczniczy Perjeta został dopuszczony do obrotu przez Europejską Agencję Leków w 2013 r. i od 2015 r. jest zalecany do stosowania u chorych na HER2-dodatniego raka piersi bez przerzutów odległych. W Polsce pertuzumab jest obecnie finansowany wyłącznie jako leczenie paliatywne, w terapii rozsialego lub miejscowo-zaawansowanego, nieresekcyjnego, HER2-dodatniego raka piersi. Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentek, u których planowana jest terapia radykalna raka piersi, tj. leczenie chirurgiczne po uprzednim leczeniu neoadjuwantowym, prowadzone z założeniem wyleczenia. Przedmiotowy program lekowy jest kierowany do pacjentek obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu raka piersi, ze względu na agresywny podtyp nowotworu (rak HER2-dodatni) oraz stadium zaawansowania choroby – guzy pierwotnie operacyjne o dużych rozmiarach (>2 cm) lub rak miejscowo zaawansowany, w tym szczególnie źle rokujący rak zapalny.

Analizę kliniczną przeprowadzono w metodyce przeglądu systematycznego. Przegląd systematyczny poprzedzono analizą problemu decyzyjnego (APD), w której zdefiniowano kluczowe elementy przeglądu zgodnie ze schematem PICOS. Ocenianą interwencję zdefiniowano zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Perjeta oraz wnioskowanym programem lekowym, jako przedoperacyjne leczenie pertuzumabem, w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią. Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz obowiązujące Wytyczne oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Jako komparator dla ocenianej interwencji wybrano chemioterapię neoadjuwantową stosowaną w skojarzeniu z trastuzumabem, bez udziału pertuzumabu. Tak zdefiniowana interwencja stanowi aktualną praktykę kliniczną, finansowaną ze środków publicznych u chorych na HER2-dodatniego raka piersi bez przerzutów odległych w ramach programu „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Zakres poszukiwanych dowodów naukowych obejmował, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, najlepsze dostępne dowody naukowe efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*) i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Analizę bezpieczeństwa wnioskowanej terapii

poszerzono o dane z monitoringu i okresowej oceny bezpieczeństwa prowadzonej po wprowadzeniu leku do obrotu przez urzędy rejestracji produktów leczniczych oraz inne źródła informacji zalecane w Wytycznych AOTMiT.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej poszukiwano, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, punktów końcowych „istotnych klinicznie”, tj. odnoszących się do śmiertelności i przebiegu choroby, jakości życia pacjentek i bezpieczeństwa terapii. Z uwagi na specyfikę rozpatrywanego problemu decyzyjnego za zasadne uznano jednak oparcie analizy klinicznej w pierwszym rzędzie na wynikach oceny punktu końcowego stosowanego w ocenie skuteczności terapii neoadjuwantowych raka piersi przez EMA i FDA, tj. na ocenie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR – *pathological complete response*; EMA Guideline 2015, FDA Guideline 2014). Jak podaje EMA, dynamiczny postęp w terapii chorych na wczesnego raka piersi doprowadził do sytuacji, w której punkty końcowe takie jak DFS i OS wymagają długotrwałej, wieloletniej oceny. Jednocześnie w interesie chorych na raka piersi obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu choroby pozostaje podejmowanie oceny i udostępniania nowych, skuteczniejszych terapii w możliwie krótkim okresie czasu. Taką możliwość daje ocena na podstawie pCR, tj. stwierdzenia braku pozostałości nowotworu w piersi i regionalnych węzłach chłonnych w materiale operacyjnym (tj. po usunięciu piersi i węzłów chłonnych po ukończeniu leczenia neoadjuwantowego). Prawdopodobieństwo wystąpienia pCR, jak i związek pCR z długoterminowym wynikiem terapii raka piersi jest zależny od podtypu tego nowotworu i jest silniejszy w agresywnych rakach piersi. W związku z tym według EMA wartość pCR jako wyniku surogatowego może być ograniczona w przypadku nowotworów o mniejszej agresywności. Natomiast u chorych na wczesnego raka piersi (stadium I-III) z wysokim ryzykiem nawrotu, pCR jest punktem końcowym akceptowanym przez EMA w procedurze rejestracji leków stosowanych jako terapia dodana, o znanym mechanizmie działania i związanych z nieznacznym wzrostem toksyczności (EMA Guideline 2015). Analogiczną argumentację prezentuje FDA, podkreślając, że stosowanie pCR jako punktu końcowego umożliwi udostępnianie nowych terapii neoadjuwantowych w procedurze przyspieszonej rejestracji (*accelerated approval*), dając szansę na zaspokojenie potrzeb klinicznych w populacjach wysokiego ryzyka w czasie znacznie krótszym niż w konwencjonalnym podejściu, wymagającym badań wieloletnich i wydłużającym czas do rejestracji leku w raku nieprzerzutowym do ponad dziesięciu lat (FDA Guideline 2014). Z perspektywy wewnętrznej wiarygodności oceny efektywności klinicznej, zaletą pCR jako punktu końcowego jest ponadto możliwość bezpośredniego powiązania obserwowanych wyników z zastosowaną terapią neoadjuwantową (bezpośrednia ocena po ukończeniu terapii – w materiale operacyjnym), podczas gdy wynik długoterminowy jest narażony na wpływ szeregu dodatkowych czynników zakłócających, przede wszystkim możliwych różnic pomiędzy grupą eksperymentalną i kontrolną w postępowaniu pooperacyjnym (leczeniu adjuwantowym, które poza chemio-

terapią i leczeniem celowanym może obejmować napromienianie i leczenie hormonalne) oraz ewentualnych kolejnych liniach leczenia.

W analizie własnej, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przeprowadzono walidację surogatowego punktu końcowego poprzez wykazanie związku pomiędzy pCR a klinicznie istotnymi punktami końcowymi (APD). Walidację przeprowadzono w oparciu o wyszukane systematycznie, wiarygodne metaanalizy (Kong 2011, Berruti 2014, Cortazar 2014, Broglio 2016), w tym metaanalizę CTneoBC, na którą powołano się w wytycznych EMA i FDA (Cortazar 2014) oraz badanie stanowiące aktualizację metaanalizy FDA dla subpopulacji chorych na raka HER2-dodatniego (Broglio 2016). Wnioski z walidacji własnej były spójne z wcześniejszymi obserwacjami, wskazującymi na większą siłę związku pomiędzy pCR a wynikiem długoterminowym u chorych na raka piersi o bardziej agresywnym podtypie. W metaanalizie opartej na najbardziej aktualnym przeglądzie systematycznym (Broglio 2016) wykazano, że w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi, wystąpienie pCR w wyniku leczenia neoadjuwantowego, w porównaniu do braku pCR, związane jest ze zwiększeniem prawdopodobieństwa przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS – *event free survival*) o 63% [HR = 0,37 (95% PI: 0,32; 0,43)] i przeżycia całkowitego o 66% [HR = 0,34 (95% PI: 0,26; 0,42)].

W wyniku selekcji, przeprowadzonej systematycznie w oparciu o predefiniowane kryteria, do analizy klinicznej włączono cztery pierwotne badania kliniczne z randomizacją, dwa badania obserwacyjne i serię przypadków. Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do porównawczej oceny efektywności klinicznej pertuzumabu względem samej chemioterapii z trastuzumabem włączono badanie z randomizacją *NeoSphere*. Pozostałe badania, ze względu na brak poszukiwanego komparatora, uwzględniono w ramach analiz uzupełniających. Badanie *NeoSphere* stanowiło poprawnie zaprojektowaną, kontrolowaną próbę kliniczną z randomizacją (IIA w klasyfikacji AOTMiT). Ocena jakości za pomocą *Cochrane Risk of Bias Tool* wykazała niskie ryzyko błędów systematycznych w większości wyróżnionych domen, w tym w odniesieniu do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (pCR). Ocena skuteczności na podstawie badania *NeoSphere* charakteryzują się zatem wysoką wiarygodnością wewnętrzną. Badania *TRYPHAENA* i *TRAIN-2* były ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa i główne ograniczenie tej oceny stanowił brak zaślepienia. Badania *GeparSepto*, *Tiwari 2016* i *Singh 2017* zostały ocenione w skali NICE (w badaniu *GeparSepto* porównywano interwencje różniące się formulacją paklitakselu i wyniki leczenia chorych na raka HER2-dodatniego opisano jako badanie kohortowe) na, odpowiednio 8/8, 6/8 i 6/8 punktów, czyli wnioski z nich pochodzące charakteryzują się wiarygodnością niższą niż badań RCT ale stosunkowo wysoką, jak na badania jednoramienne. Badania *Tiwari 2016* i *Singh 2017* zostały przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w związku z czym charakteryzują się wyższą od pozostałych badań wiarygodnością zewnętrzną. Bio-

rac pod uwagę jakość, metodykę i zakres (liczbę badań) dostępnych dowodów naukowych, siłę dowodów dla głównego punktu końcowego skuteczności (pCR) można określić jako wysoką oraz jako umiarkowaną dla wyników długoterminowych (EFS, PFS), a także jako wysoką w odniesieniu do oceny bezpieczeństwa (dostępne różnorodne dane, z badań eksperymentalnych i dane z praktyki klinicznej, w tym badania ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa) – z pewnymi ograniczeniami związanymi z brakiem zaślepienia.

Analiza kliniczna wykazała, że zastosowanie 4 cykli terapii neoadjuwantowej pertuzumabem, w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią związane jest z istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej, w porównaniu do leczenia wyłącznie trastuzumabem i chemioterapią (RCT *NeoSphere*). Przewaga terapii z udziałem pertuzumabu nad komparatorem została wykazana w przypadku każdej z trzech definicji pCR, w tym definicji zalecanych przez EMA i FDA, tj. braku inwazyjnego nowotworu w piersi i węzłach chłonnych po leczeniu neoadjuwantowym (tpCR: ypT0/is ypN0), a także braku raka inwazyjnego i *in situ* (GBG tpCR: ypT0 ypN0). Wartości NNT w odniesieniu do oceny pCR wg każdej z definicji były niskie (6 lub 5), wskazując na wysoką istotność kliniczną efektu dodania pertuzumabu do standardowego leczenia przedoperacyjnego. Wysoka częstość pCR obserwowana u leczonych pertuzumabem w badaniu *NeoSphere* (bpCR: 46%; tpCR: 39%; GBG tpCR: 33%) została potwierdzona w innych badaniach, dla zróżnicowanej liczby cykli i stosowanych leków cytotoksycznych – w RCT *TRYPHAENA* dla 3 i 6 cykli pertuzumabu, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą docetaksel i antracyklinę (bpCR >57%; tpCR >54%; GBG tpCR >45%) lub zawierającą karboplatynę (bpCR: 66%; tpCR: 64%; GBG tpCR: 52%); w RCT *GeparSepto* – dla 8 cykli pertuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią paklitakselem i antracykliną (tpCR: 66%; GBG tpCR: 58%). Z zestawienia rezultatów poszczególnych badań wynika, że w badaniach włączonych do analiz uzupełniających częstość pCR u leczonych pertuzumabem była nawet wyższa niż w RCT *NeoSphere*. Różnicę pomiędzy częstością pCR w badaniu *NeoSphere*, a pozostałymi badaniami można przypisywać przesunięciu części chemioterapii (schemat FEC) w tym badaniu na okres leczenia adjuwantowego (pooperacyjnie – po ocenie pCR) oraz różnicom w charakterystyce prób (większy udział chorych w stadium miejscowo-zaawansowanym w badaniu *NeoSphere*). Aktualnie wytyczne kliniczne zalecają podanie całości chemioterapii w okresie przedoperacyjnym (*PTOK/PUO 2014*) – jak w pozostałych badaniach włączonych do analizy, w związku z czym można oczekiwać, że w praktyce klinicznej, w przypadku stosowania od 3 do 6 cykli pertuzumabu (zgodnie z wnioskowanym programem i ChPL), skuteczność pertuzumabu może sięgać poziomu zbliżonego do obserwowanego w badaniu *TRYPHAENA* (wyższego niż w RCT *NeoSphere*). Co istotne, wysoki odsetek pCR u leczonych pertuzumabem, bardzo zbliżony do częstości w RCT *TRYPHAENA*, stwierdzano u pacjentek leczonych w badaniach obserwacyjnych: *Tiwari 2016* (GBG tpCR: 53% - 6. cykli pertuzumabu, chemioterapia z udziałem kar-

boplatyny) i *Singh 2017* (bpCR: 72%; tpCR: 72%; GBG tpCR: 53% – mediana cykli pertuzumabu – 6, chemioterapia z udziałem taksanów i antracyklin). Obserwacja ta potwierdza, że wniosek o skuteczności klinicznej neoadjuwantowego pertuzumabu, wykazanej w badaniach eksperymentalnych, zyskuje konsekwentne potwierdzenie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Częstość występowania odpowiedzi klinicznej – całkowitej (CR) i co najmniej częściowej (ORR) w badaniu *NeoSphere* była generalnie wyższa u chorych leczonych pertuzumabem ale różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Rozbieżność pomiędzy wyraźną korzyścią z dodania pertuzumabu w postaci zwiększonego prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej a brakiem istotnych różnic pomiędzy terapiami w częstości odpowiedzi klinicznej jest spójna z zastrzeżeniem dotyczącym klinicznej oceny odpowiedzi zawartym m.in. w wytycznych FDA, w których podkreślono, że u chorych z całkowitą odpowiedzią kliniczną (brak guza wyczuwalnego w badaniu palpacyjnym) rezydua inwazyjnego nowotworu są niejednokrotnie wykrywane w ocenie patologicznej, wobec czego wystąpienie CR nie jest równoznaczne z uzyskaniem pCR (*FDA Guideline*, za: *von Minckwitz 2001*). W związku z tym jedynie stwierdzona mikroskopowo całkowita odpowiedź patologiczna stanowi podstawową miarę oceny skuteczności terapii neoadjuwantowej, natomiast odpowiedź kliniczna, jako miara mniej wiarygodna, ma znaczenie uzupełniające.

Badania włączone do analizy klinicznej zostały zaprojektowane pod kątem oceny zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia pCR oraz oceny bezpieczeństwa, nie miały natomiast mocy wystarczającej do statystycznej weryfikacji wpływu na wyniki długoterminowe, takie jak przeżycie bez zdarzeń chorobowych lub całkowite. Niemniej trendy obserwowane w badaniu *NeoSphere* były zgodne z oczekiwaniami, tj. spójne z wynikiem oceny pierwszorzędnego punktu końcowego (pCR). Opisowa analiza 5-letniego przeżycia bez progresji (PFS) wskazywała na zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 31% w związku z zastosowaniem pertuzumabu w porównaniu z interwencją kontrolną, a analiza 5-letniego przeżycia bez wznowy raka piersi (DFS) – na zmniejszenie ryzyka wznowy o 40% w porównaniu z interwencją kontrolną (HR odpowiednio 0,69 i 0,60; różnice nieistotne statystycznie). Estymacja 3-letnich PFS i DFS została również przeprowadzona w badaniu *TRYPHAENA* (PFS: 87-89%; DFS: 87-90%) i uzyskane oszacowania były porównywalne do uzyskanych w próbie *NeoSphere* (PFS: 90%; DFS: 92%). W badaniu *TRYPHAENA* dokonano ponadto estymacji całkowitego przeżycia (OS) chorych leczonych neoadjuwantowo pertuzumabem. W każdej z grup (bez względu na liczbę cykli pertuzumabu i stosowaną chemioterapię) 3-letnie OS było bardzo wysokie i wynosiło 93-94%. W 5-letniej obserwacji w badaniu *NeoSphere* w obu analizowanych grupach odnotowano niewielką liczbę zgonów, zbyt niską do przeprowadzenia bezpośredniej oceny wpływu wnioskowanej terapii na OS. Omówione wyniki są spójne z przytoczonymi już stanowiskami urzędów rejestracji leków, tj. wskazu-

ją, że nawet 5-letni okres obserwacji jest terminem niewystarczającym do oceny skuteczności leków u chorych na raka piersi bez przerzutów odległych i uzależnienie oceny wartości nowych terapii od uzyskania bezpośredniego, statystycznego dowodu wpływu na przeżycie pozostawałoby ze szkodą dla pacjentek, w szczególności należących do grup z wysokim ryzykiem wznowy - populacji wciąż identyfikowanych jako obszar *significant unmet medical need* (EMA Guideline 2015, FDA Guideline 2014). Na potrzeby oceny farmakoekonomicznej wpływ wnioskowanej terapii na długoterminowe wyniki istotne klinicznie może zostać oszacowany metodami modelowania, na podstawie związku pCR z przeżyciem bez zdarzeń związanych z chorobą, wykazany w opublikowanych metaanalizach. Podejście takie w odniesieniu do oceny efektywności neoadjuwantowego pertuzumabu zostało zweryfikowane i zaakceptowane przez brytyjską agencję NICE (NICE 2016) i zostało przyjęte również we własnej analizie ekonomicznej.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie prowadzono bezpośredniej oceny jakości życia za pomocą skal lub kwestionariuszy. W dotyczącej neoadjuwantowego pertuzumabu rekomendacji NICE (NICE 2016) podkreślono jednak, że opinie pacjentek i ekspertów klinicznych wskazują na znaczące korzyści psychologiczne dla pacjentek, u których doszło do uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadjuwantowym. Korzystny wpływ uzyskania pCR na dobrostan pacjentki i związaną z nim jakość życia wynika z uzyskania bezpośredniego potwierdzenia aktywności stosowanego leczenia systemowego. Powołani przez NICE eksperci kliniczni podkreślali również, że wystąpienie pCR jest indykatorem nie tylko odpowiedzi komórek nowotworowych znajdujących się w piersi i węzłach chłonnych, ale również potencjalnych, niewykrywalnych mikroprzerzutów do narządów odległych i krążących komórek raka. Komisja NICE uznała, że HER2-dodatni rak piersi wpływa negatywnie na jakość życia chorych a pacjentki, ponadto prowadzący leczenie klinicyści bardzo wysoko wartościują możliwość wdrożenia skutecznej terapii we wczesnym (tj. nieprzerzutowym) stadium choroby (NICE 2016).

Rozpatrując charakterystykę populacji chorych uwzględnionych w analizie klinicznej w kontekście populacji docelowej, która zostanie objęta wnioskowanym programem lekowym można stwierdzić, że przedstawione dowody naukowe charakteryzują się wysoką wiarygodnością zewnętrzną. Zgromadzone dowody naukowe pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zarówno w populacji leczonej w warunkach kontrolowanego badania klinicznego (4 badania RCT) jak i w populacji leczonej w rzeczywistej praktyce klinicznej (2 badania obserwacyjne). Badania włączone do analizy obejmowały łączną populację 1097 pacjentek. We wszystkich włączonych badaniach uwzględniono chore na HER2-dodatniego raka piersi, bez przerzutów odległych (stopień zaawansowania klinicznego I-III), u których planowano przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego po wstępnym leczeniu systemowym.

Populacje badań *NeoSphere* i *TRYPHAENA* obejmowały chore w stadium miejscowo-zaawansowanym (w tym rak zapalny) i wczesnym – operacyjnym, u których średnica guza pierwotnego przekraczała 2 cm. Populacja tych dwóch badań ściśle odpowiada charakterystyce populacji wnioskowanej. W badaniu *GeparSepto* uwzględniono także pacjentki z guzem mniejszym niż 2 cm (>1 cm), obciążonych innymi czynnikami ryzyka niż wielkość guza, takimi jak zajęcie węzłów chłonnych, hormononiezależność lub indeks Ki67 >20%. Populacje tych trzech badań RCT w całości obejmują chore obciążone wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Populacje badań *TRAIN-2*, *Tiwari 2016* i *Singh 2017* obejmują natomiast szerszą populację chorych na raka HER2-dodatniego bez przerzutów odległych. Można zatem stwierdzić, że przedstawione badania pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii zarówno w populacji ściśle odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu (*NeoSphere* i *TRYPHAENA* – populacje wysokiego ryzyka, rozpoznania wg TNM ściśle odpowiadające kryteriom włączenia do programu), jak i w szerszej populacji – uzupełniająco (inaczej zdefiniowana populacja wysokiego ryzyka – *GeparSepto*; populacja w stadiach I-III leczona neoadjuwantowo bez precyzyjnego określenia dodatkowych czynników ryzyka – *TRAIN-2*, *Tiwari 2016*, *Singh 2017*), z uwzględnieniem populacji leczonej w rzeczywistej praktyce klinicznej (*Tiwari 2016*, *Singh 2017*). W badaniach RCT uczestniczyły pacjentki wyselekcjonowane pod względem braku obciążeń kardiologicznych (LVEF \geq 50% w RCT *TRAIN-2* i LVEF \geq 55% w pozostałych RCT) – co odpowiada kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (LVEF \geq 50%). Ponadto podmiot odpowiedzialny udostępnił wyniki niepublikowanego badania obserwacyjnego, [REDACTED]

Opisana struktura kliniczna polskiej kohorty pacjentek była zbliżona do charakterystyki próby *TRYPHAENA* (rak pierwotnie operacyjny >2 cm: ok. 70%, LABC+IBC: ok. 30%), natomiast w próbie *NeoSphere* odnotowano nieco wyższy udział chorych na raka miejscowo-zaawansowanego (rak pierwotnie operacyjny >2 cm: ok. 60%, LABC+IBC: ok. 40%). Przy czym, rozpatrując strukturę kliniczną docelowej populacji programu należy mieć na uwadze, że wzrastająca popularyzacja przesiewowej mammografii, finansowanej także w Polsce w ramach populacyjnego programu wczesnego wykrywania raka piersi, będzie prowadzić do stałego wzrostu częstości rozpoznawania raka piersi w mniej zaawansowanych stadiach, przy zmniejszającym się udziale rozpoznań w stopniu miejscowo-zaawansowanym. Przyjmując zatem, że za wyższą częstość pCR w badaniach włączonych do analiz uzupełniających (względem *NeoSphere*), mógł częściowo odpowiadać niższy przeciętnie stopień zaawansowania raka piersi w tych badaniach, można oczekiwać, że skuteczność wnioskowanej terapii

w polskiej populacji pacjentek może przewyższyć obserwowaną w RCT *NeoSphere* i zbliżyć się, lub przekraczać, poziom uzyskany w próbie *TRYPHAENA*.

Wysoka wiarygodność zewnętrzna przedstawionych dowodów naukowych wynika ponadto ze zróżnicowania charakterystyk interwencji ocenionych w odnalezionych badaniach klinicznych. Zgodnie z ChPL i opisem wnioskowanego programu lekowego pertuzumab w leczeniu neoadjuwantowym będzie stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią. Badania *NeoSphere* i *TRYPHAENA* stanowiły badania rejestracyjne dla produktu Perjeta w rozpatrywanym wskazaniu i oceniały wyniki pertuzumabu stosowanego w zakresie liczby cykli zalecanym w ChPL – 4 cykle w badaniu *NeoSphere* oraz 3 lub 6 cykli w badaniu *TRYPHAENA*. W badaniach *TRAIN-2* i *GeparSepto* stosowano wyższą liczbę cykli pertuzumabu (odpowiednio 9 i 8), co umożliwiło dokonanie poszerzonej oceny toksyczności, w przypadku zastosowania wyższej dawki całkowitej. Aktualne wytyczne kliniczne zalecają stosowanie w ramach wstępnej chemioterapii systemowej u chorych na HER2-dodatniego raka piersi taksanów i antracyklin lub taksanów i karboplatyny oraz trastuzumabu (przy czym, ze względu na ryzyko kardiotoxyczności, trastuzumab nie powinien być stosowany jednocześnie z antracyklinami, lecz sekwencyjnie). Zgromadzone dowody naukowe obejmują zatem szerokie spektrum schematów chemioterapii, z którymi pertuzumab może być łączony w praktyce klinicznej – uwzględniających, zgodnie z aktualnymi wytycznymi (*PTOK/PUO 2014*) – taksany i antracykliny (*NeoSphere* – antracykliny zastosowano w fazie adjuwant, *TRYPHAENA*, *GeparSepto*, *Singh 2017*) oraz schematy bez udziału antracyklin – z taksanem i karboplatyną (*TRYPHAENA*, *GeparSepto*, *Tiwari 2016*).

Przeprowadzona w ramach analizy klinicznej ocena bezpieczeństwa nie wskazuje na istotny wzrost toksyczności terapii w związku z dodaniem pertuzumabu do trastuzumabu i chemioterapii. W badaniu *NeoSphere* nie stwierdzono zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego w okresie leczenia, ani całym, długoterminowym okresie obserwacji, w porównaniu z grupą kontrolną. W całym okresie leczenia (neoadjuwant + adjuwant) zdarzenia niepożądane w 3. lub wyższym stopniu nasilenia w okresie leczenia w grupie kontrolnej występowały nawet nieco częściej w grupie bez pertuzumabu, częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona, a całościowy profil toksyczności w badaniu był spójny ze znanym profilem toksyczności zastosowanej chemioterapii (w tym docetakselu, związanego ze znaną toksycznością hematologiczną i przypadkami śmiertelnego zapalenia wątroby). Toksyczność kardiologiczna, stanowiąca ryzyko o szczególnym znaczeniu w ocenie terapii anty-HER2 (trastuzumab, pertuzumab), została poddana pogłębionej ocenie w próbie *NeoSphere* oraz stanowiła główny przedmiot badania *TRYPHAENA*. W badaniu *NeoSphere* obserwowano nieznaczne (wyniki na granicy istotności statystycznej) zwiększenie częstości zdarzeń zdefiniowanych jako „upośledzenie czynności lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca” oraz „obniżenie LVEF do <50%

i o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej”. Obserwowane upośledzenie czynności lewej komory zostało jednak, poza jednym przypadkiem, sklasyfikowane jako łagodne lub umiarkowane (1-2 stopień nasilenia), a obniżenie LVEF przebiegało w każdym przypadku bezobjawowo i czynność skurczowa powróciła do poziomu LVEF $\geq 50\%$ u każdej z pacjentek w analizowanych grupach, bez podejmowania dodatkowych interwencji terapeutycznych. Akceptowalne bezpieczeństwo kardiologiczne wnioskowanej terapii potwierdzają także wyniki ukierunkowanego na ocenę bezpieczeństwa badania *TRYPHAENA*, w którym stwierdzono dobrą tolerancję leczenia i niską częstość przypadków upośledzenia czynności skurczowej lewej komory serca, przy jednoczesnym stosowaniu pertuzumabu z antracyklinami, a także w schemacie sekwencyjnym, bądź w terapii bez udziału antracyklin (z karboplatyną). W badaniu obserwacyjnym *Tiwari 2016* nie stwierdzono objawowych zaburzeń czynności skurczowej lewej komory w trakcie terapii z udziałem pertuzumabu (z chemioterapią opartą na karboplatynie), a w nielicznych przypadkach zmniejszenia LVEF (bezobjawowych) wyrównanie do normy nastąpiło w dalszej obserwacji. Na istotne zwiększenie kardiotoxyczności u leczonych neoadjuwantowo pertuzumabem nie wskazywały także wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniach klinicznych, w których stosowano liczbę cykli pertuzumabu przekraczającą aktualne wskazania ChPL, tj. badania *TRAIN-2* (9 cykli pertuzumabu; przypadki klinicznej manifestacji kardiotoxyczności „bardzo rzadkie”) i badania *GeparSepto* (8 cykli pertuzumabu; niskie odsetki zmniejszenia LVEF i zastoinowej niewydolności serca). Z dodatkowej oceny bezpieczeństwa opracowanej na podstawie materiałów udostępnianych przez urzędy rejestracji leków wynika, że w ocenie URPL, EMA i FDA korzyści uzyskiwane ze stosowania pertuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi przeważają nad ryzykiem zdrowotnym związanym z występującymi działaniami niepożądanymi. Analogiczne wnioski wynikają z udostępnionych przez podmiot odpowiedzialny raportów PSUR, [REDACTED]. Wyniki analizy klinicznej, z uwzględnieniem danych z badań eksperymentalnych i danych z praktyki klinicznej, wskazują zatem, że – przy zachowaniu właściwej selekcji chorych do programu, zgodnie z kryteriami wykluczenia dotyczącymi obciążeń kardiologicznych i przestrzeganiu zasad monitorowania – leczenie neoadjuwantowe z udziałem pertuzumabu nie będzie się wiązało ze zwiększonym ryzykiem istotnych medycznie zagrożeń związanych z działaniami niepożądanymi terapii.

W opublikowanych przeglądach systematycznych nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających kryteria włączenia, które nie zostałyby włączone do analizy własnej – co potwierdza czułość zastosowanej strategii i poprawność selekcji badań do prezentowanej analizy klinicznej. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pertuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym HER2-dodatniego raka piersi potwierdzały korzyść kliniczną w postaci ok. dwukrotnego zwiększenia prawdopodobieństwa

uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej, przy nie pogorszonej profilu bezpieczeństwa terapii, pod warunkiem konieczności adekwatnego monitorowania działań niepożądanych, w szczególności - kardiologicznych. W większości wnioski dotyczące neoadjuwantowego pertuzumabu wyprowadzono na podstawie pierwszej publikacji z badania *NeoSphere* (*Gianni 2012*), a w niektórych badaniach także z uwzględnieniem badania *TRYPHAENA*. Prace włączone do przeglądu badań wtórnych opublikowano w latach 2012-2014, w związku z czym obejmowały one węższy zakres dowodów naukowych, niż analiza własna. Przede wszystkim autorzy opublikowanych przeglądów nie dysponowali wynikami obserwacji 5-letniej z badania *NeoSphere*, opublikowanymi w 2016 roku (*Gianni 2016*), wnioski z opublikowanych badań wtórnych są jednak w pełni spójne z wynikami analizy własnej. Uwzględnione wyłącznie w analizie własnej wyniki oceny długoterminowej, badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii dodatkowo wzmacniają siłę wnioskowania o wykazanej skuteczności i akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa ocenianej terapii.

1.18. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Ograniczenia prezentowanej analizy klinicznej wynikają głównie z ograniczeń dostępnych danych.

Ograniczenia dostępnych danych:

- Odnaleziono tylko jedno badanie porównujące ocenianą interwencję bezpośrednio z wybranym komparatorem (RCT *head-to-head NeoSphere*). Jak zauważono w rekomendacji NICE (NICE 2016) możliwość dalszej oceny pertuzumabu w ramach badań eksperymentalnych została w praktyce ograniczona wczesną rejestracją tej terapii. Jednocześnie dzięki wczesnej rejestracji w czasie opracowywania niniejszej analizy były już dostępne badania obserwacyjne, opisujące skuteczność i bezpieczeństwo neoadjuwantowego pertuzumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej, jak również raporty PSUR obejmujące dużą populację chorych leczonych w rzeczywistej praktyce – co w znacznym stopniu równoważy niepewność wynikającą z rozpatrywanego ograniczenia.
- Tylko 2 na 4 grupy, do których randomizowano pacjentki w badaniu *NeoSphere* spełniły kryteria włączenia do analizy klinicznej, w związku z czym wyniki i wnioski z analizy porównawczej opierają się na próbie chorych o relatywnie niskiej liczebności.
- Analizowane badania różniły się liczbą cykli leczenia neoadjuwantowego, co może utrudniać porównanie wyników między nimi, niemniej jednak w większości przypadków liczba cykli terapii pertuzumabu mieściła się w zalecanym przez ChPL zakresie (3 do 6 cykli) – wyjątek stanowiły badania *TRAIN-2* i *GeparSepto*, gdzie pertuzumab był podawany w sposób niezgodny z zaleceniami ChPL – w pierwszym przez 9 cykli, a w drugim przez 8 cykli. Wyniki z tych badań należy zatem traktować jako konserwatywne w kontekście oceny bezpieczeństwa, gdyż pacjentki były narażone przez dłuższy niż w pozostałych badaniach czas na potencjalną toksyczność terapii.
- W analizowanych badaniach z randomizacją nie zastosowano zaślepienia stosowanych interwencji, a także nie zastosowano formalnego zaślepienia oceny poszczególnych punktów końcowych, co w przypadku niektórych (w szczególności opartych na subiektywnej ocenie, jak np. progresja lub odpowiedź na leczenie) mogło wpływać na wiarygodność wyników, choć nie jest jasne w jakim stopniu; wpływ braku zaślepienia zastosowanej interwencji na możliwość wystąpienia błędu systematycznego również nie jest jednoznaczny, szczególnie że w większości odnalezionych badań (poza *NeoSphere*) formalnie nie prowadzono porównania grup i wszystkie oceniane ramiona zawierały pertuzumab.
- W analizowanych badaniach stosowano różne schematy chemioterapii, co z jednej strony stanowi ograniczenie, bo utrudnia precyzyjną ocenę czystego efektu dodania pertuzumabu

do standardowego leczenia przedoperacyjnego (dodatkowe źródło heterogeniczności), z drugiej jednak strony pozwala ocenić jak zmienia się efektywność oraz bezpieczeństwo terapii w zależności od zastosowanej chemioterapii – zwiększając wiarygodność zewnętrzną wyników.

- W badaniach *NeoSphere* oraz *TRYPHAENA* przedstawiono wyniki zarówno w okresie neoadjuwantowym, jak również w okresie adjuwantowym – w szczególności, oceny przeżycia czy też bezpieczeństwa przeprowadzono w dłuższym okresie obserwacji; niemniej jednak tylko w próbie *NeoSphere* zaznaczono, że zastosowane leczenie adjuwantowe było takie samo w obu rozpatrywanych grupach; w próbie *TRYPHAENA* chore otrzymywały leczenie adjuwantowe zgodnie z praktyką danego ośrodka, więc poszczególne chore z analizowanych grup mogły otrzymać różne schematy leczenia, co wprowadzało dodatkowe źródło heterogeniczności do oceny bezpieczeństwa w ocenie długoterminowej, jak również do oceny przeżycia (choć zaznaczyć należy, że większość pacjentek, ponad 90%, uzyskała 3-letnie przeżycie).
- Ograniczeniami dwóch uwzględnionych w analizie badań obserwacyjnych (*Tiwari 2016, Singh 2017*) były retrospektywność prowadzonej obserwacji (możliwość niekompletnej dokumentacji zdarzeń niepożądanych) oraz uwzględnienie danych z pojedynczych ośrodków (mniejsza możliwość generalizacji niż w przypadku badań wieloośrodkowych).

Ograniczenia analizy:

- Z uwagi na znaczną heterogeniczność badań pierwotnych, z których tylko RCT *NeoSphere* obejmowało porównanie *head-to-head* z właściwym komparatorem, analiza kliniczna nie obejmuje ilościowej metaanalizy wyników. Jak wykazano w dyskusji wyników, różnice w wartościach pCR uzyskiwanych w poszczególnych badaniach są jednak logicznie spójne ze stwierdzonymi różnicami w charakterystykach interwencji i prób (większy odsetek chorych na raka pierwotnie operacyjnego, wyższa liczba cykli pertuzumabu i zastosowanie antracyklin przed operacją, zamiast samego taksanu związane było z wyższymi odsetkami pCR). Wydaje się zatem, że heterogeniczność i brak metaanalizy nie stanowi istotnego utrudnienia w całościowej interpretacji wyników analizy klinicznej. W analizie i syntezie wyników zastosowano standardowe metody zalecane przez aktualne wytyczne AOTMiT.
- Z uwagi na specyfikę ocenianej interwencji (leczenie neoadjuwantowe, po którym następuje operacja) główny wniosek z analizy klinicznej oparty jest na wynikach surogatowego punktu końcowego (pCR). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w takim przypadku konieczne jest wiarygodne wykazanie związku wyniku surogatowego z istotnymi klinicznymi punktami końcowymi, czego dopełniono. Systematyczny przegląd metaanaliz przeprowadzono w ramach analizy problemu decyzyjnego wykazał, że w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi pCR

wykazuje istotny związek ze zwiększeniem prawdopodobieństwa przeżycia bez zdarzeń związanych z chorobą (EFS), jak i z wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS). Ponadto pCR jest punktem końcowym zalecanym do oceny efektywności klinicznej neoadjuwantowych terapii raka piersi o wysokim ryzyku nawrotu m.in. przez EMA i FDA.

Ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków:

Przegląd badań wtórnych potwierdziło kompletność wyszukiwania własnego. Zakres danych uwzględnionych w analizie własnej był bardzo szeroki i obejmował zarówno dane kliniczne, jak i pozakliniczne (w tym 2 najnowsze raporty PSUR). Do analizy włączano badania opublikowane, których opis uzupełniano (w razie potrzeby) danymi pozyskanymi z materiałów konferencyjnych i dokumentów publikowanych przez EMA. W związku z tym ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków w analizie własnej oceniono jako niskie.

1.19. Wnioski końcowe

Przedoperacyjne leczenie pertuzumabem, w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią jest związane z podwojeniem prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej, stanowiącej uznaną miarę skuteczności leczenia neoadjuwantowego u chorych na HER2-dodatniego raka piersi bez przerzutów odległych, obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu. Niskie wartości NNT wskazują na znaczną siłę interwencji i dużą istotność kliniczną obserwowanych efektów dodania pertuzumabu do leczenia przedoperacyjnego. Wnioski z oceny efektywności klinicznej, dokonanej na podstawie badań klinicznych z randomizacją, są spójne w wynikami badań obserwacyjnych, w których pertuzumab podawano w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wyniki 5-letniej obserwacji wskazują także na korzystne dla pertuzumabu trendy w przeżyciu bez progresji choroby oraz przeżyciu bez wznowy nowotworu. Jednocześnie w populacji programu lekowego, wyselekcjonowanej pod kątem braku istotnych obciążeń kardiologicznych, dodanie pertuzumabu do standardowego leczenia trastuzumabem i chemioterapią nie generuje dodatkowych, istotnych zagrożeń związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych, w tym z kardiotoxycnością.

2. Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- Bianchini 2015** Bianchini G, Pusztai L, Pienkowski T, Im YH, Bianchi GV, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Galeota E, Magazzù D, de la Haba-Rodríguez J, Oh DY, Poirier B, Pedrini JL, Semiglazov V, Valagussa P, Gianni L. Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the NeoSphere trial. *Ann Oncol.* 2015;26(12):2429-36.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- ChPL Perjeta 2016** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.02.2017.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Dent 2013** Dent S, Oyan B, Honig A, Mano M, Howell S. HER2-targeted therapy in breast cancer: a systematic review of neoadjuvant trials. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(6):622-631
- Dent 2013** Dent S, Oyan B, Honig A, Mano M, Howell S. HER2-targeted therapy in breast cancer: a systematic review of neoadjuvant trials. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(6):622-631
- EMA 2016a** European Medicines Agency (EMA). 2015 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission. Reporting period: 1 January to 31 December 2015. 17 March 2016, EMA/34490/2016 Corr. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp, odnośnik: *2015 annual report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission*.
Data ostatniego dostępu: 21.02.2017 r.
- EMA 2016b** European Medicines Agency (EMA). Perjeta. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Last updated: 20/10/2016. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002547/human_med_001628.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, odnośnik: *Perjeta : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation*.
Data ostatniego dostępu: 21.02.2017 r.
- EMA Guideline 2015** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 17 December 2015, EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2. Dokument dostępny online: www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500201945
Ostatni dostęp w dniu 27.02.2017 r.
- EMA-CHMP 2015a** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. International non-proprietary name: PERTUZUMAB. Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010125/201412. Period covered by the PSUR: 8 June 2014 to 7 December 2014. 23 July 2015. EMA/667576/2015. Dostępne online pod adresem: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002>

- 547/human_med_001628.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, odnośnik: *Perjeta-H-C-PSUSA-00010125-201412 : EPAR - Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation.*
Data ostatniego dostępu: 21.02.2017 r.
- EMA-CHMP 2015b** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Opinions on safety variations/PSURs. Adopted at the CHMP meeting of 20-23 July 2015. 24 July 2015, EMA/38584/2015. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002373.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, odnośnik: *Opinions on safety variations.*
Data ostatniego dostępu: 21.02.2017 r.
- EMA-PRAC 2015a** European Medicines Agency (EMA), Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 6-9 July 2015. 10 September 2015, EMA/PRAC/269153/2015. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf, odnośnik: *Minutes of the PRAC meeting 04-08 July 2016.*
Data ostatniego dostępu: 21.02.2017 r.
- EMA-PRAC 2015b** European Medicines Agency (EMA), Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 08-11 June 2015. 9 July 2015, EMA/PRAC/443961/2015. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000415.jsp&mid=WC0b01ac0580a3caae, odnośnik: *Minutes of the PRAC meeting 8-11 June 2015.*
Data ostatniego dostępu: 21.02.2017 r.
- EMA-PRAC 2015c** European Medicines Agency (EMA), Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC recommendations on signals. Adopted at the PRAC meeting of 8-11 June 2015. 25 June 2015, EMA/PRAC/383371/2015. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c, odnośnik: *PRAC recommendations on signals adopted at the PRAC meeting of 8-11 June 2015.*
Data ostatniego dostępu: 21.02.2017 r.
- EMA-PRAC 2017** European Medicines Agency (EMA), Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). List of signals discussed at PRAC since September 2012. 26 styczeń 2017, EMA/PRAC/530804/2013. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c, odnośnik: *List of signals discussed at the PRAC since September 2012.*
Data ostatniego dostępu: 21.02.2017 r.
- EPAR Perjeta** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Perjeta, International non-proprietary name: pertuzumab. EMA/CHMP/285991/2015, 25 June 2015.
Dokument elektroniczny *Perjeta-H-C-2547-II-0010 : EPAR - Assessment Report – Variation.pdf*, data pierwszej publikacji: 14/08/2015, dostępny online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002547/human_med_001628.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 17 lutego 2017 r.
- EudraVigilance 2017a** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>
Data ostatniego dostępu: 22.02.2017 r.
- EudraVigilance 2017b** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Wyłączenie odpowiedzialności.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html>

Data ostatniego dostępu: 22.02.2017 r.

- Faggion 2015** Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. BMC Medical Research Methodology. 2015;15:63.
- FDA Guideline 2014** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. October 2014. Dokument dostępny online: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm305501.pdf>
Ostatni dostęp w dniu 27.02.2017 r.
- Gianni 2012** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012; 13(1):25-32
- Gianni 2015** Gianni L, Pienkowski T, Im Y.-H, Tseng L.-M, Liu M.-C, Lluch A, Staroslawska E, De La Haba-Rodriguez J, Im S.-A, Pedrini J.L, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G.V, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl 1; abstr 505).
- Gianni 2016** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzu D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol 2016; 17(6):791-800
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
Data ostatniego dostępu: 20 lutego 2017 r.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
- Kumler 2014** Kumler I, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. Cancer Treat Rev 2014; 40(2):259-270
- Kumler 2014** Kumler I, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. Cancer Treat Rev 2014; 40(2):259-270
- Loibl 2016a** Loibl S, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, Schem C, Wiebringhaus H, Kummel S, Lubbe K, Warm M, Just M, Hanusch C, Hackmann J, Blohmer JU, Clemens M, Costa SD, Gerber B, Engels K, Nekljudova V, von Minckwitz G, Untch M. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial. Poster presented at San Antonio Breast Cancer Symposium, December 6-10, 2016.
Dostępne online pod adresem: http://www.gbg.de/wAssets/docs/SABCS-2016_G7_subgroups_Submitted.pdf. Data ostatniego dostępu: 27 luty 2017 r.
- Loibl 2016** Loibl S, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, Wiebringhaus H, Kummel S, Warm M, Paepke S, Just M, Hanusch C, Hackmann J, Blohmer JU, Clemens M, Costa SD, Gerber B, Engels K, Nekljudova V, von Minckwitz G, Untch M. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial. Ann Oncol 2016

- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- Mortimer 2014** Mortimer J, Jung J, Yuan Y, Kruper L, Stewart D, Chung S, Yu KW, Mendelsohn M, D'Apuzzo M, Tegtmeier B, Dadwal S. Skin/nail infections with the addition of pertuzumab to trastuzumab-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148(3):563-570
- Mortimer 2015** Mortimer JE, Jung JJ, Yuan Y, Kruper L, Stewart D, Chung S, Mendelsohn M, D'Apuzzo M, Tegtmeier B, Dadwal S. Skin, nail, and staphylococcal infections associated with the addition of pertuzumab to trastuzumab-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl; abstr e11610).
Dostępne online pod adresem: <http://meetinglibrary.asco.org/content/150188-156>, data ostatniego dostępu: 24 luty 2017.
- MZ 02/04/2012** 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 żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Nagayama 2014** Nagayama A, Hayashida T, Jinno H, Takahashi M, Seki T, Matsumoto A, Murata T, Ashrafian H, Athanasiou T, Okabayashi K, Kitagawa Y. Comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(9)
- Nagayama 2014** Nagayama A, Hayashida T, Jinno H, Takahashi M, Seki T, Matsumoto A, Murata T, Ashrafian H, Athanasiou T, Okabayashi K, Kitagawa Y. Comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(9)
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- NICE 2016** The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer (TA424). Technology appraisal guidance. Published: 21 December 2016. Dokument dostępny online: nice.org.uk/guidance/ta424. Ostatni dostęp w dniu 27.02.2017 r.
- PSUR 6** Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report 1067218. PSUR (PBRER) pertuzumab - 8th Jun. 2015 to 7th Dec. 2015 - F. Hoffmann-La Roche Ltd [dokument poufny, dostarczony przez Zleceniodawcę analizy]
- PSUR 7** Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report 1069305. PSUR (PBRER) pertuzumab - 8th Dec. 2015 to 7th Jun. 2016 - F. Hoffmann-La Roche Ltd. [dokument poufny, dostarczony przez Zleceniodawcę analizy]
- PTOK/PUO 2014** Jassem J, Krzekowski M. Rak Piersi. W: Jassem J. i in. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Aktualizacja na dzień 03.12.2014, dostępna online: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
Ostatni dostęp w dniu 27.02.2017 r.
- Schneeweiss 2011a** Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: a randomized phase II study (TRYPHAENA). *Cancer Res* 2011;7(S):112s. Abstract S5-S6.
- Schneeweiss 2013** Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortes J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24(9):2278-2284

- Schneeweiss 2013** Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortes J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24(9):2278-2284
- Schneeweiss 2016** Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldorn-Lynch M, Eng-Wong J, Kirk S, Cortes J. Pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: Efficacy analysis of a phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium, publication number: P4-21-02.
- Sendur 2012** Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Pertuzumab in HER2-positive breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(10):1709-1716
- Sendur 2012** Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Pertuzumab in HER2-positive breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(10):1709-1716
- Sharif 2013** Sharif M, Janjua Sharif FN, Hesham A, et al. Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to Tell the Good From the Bad and the Ugly. *Oral Health And Dental Management*. 2013;12(1):9-13.
- Shea 2007** Shea B, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the metodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7(10).
- Shea 2007a** Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, et al. External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). *PLoS ONE*. 2007;2(12):e1350.
- Shea 2009** Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009;62:1013-1020.
- Singh 2017** Singh JC, Mamtani A, Barrio A, Morrow M, Sugarman S, Jones LW, Yu AF, Argolo D, Smyth LM, Modi S, Schweber S, Boafco C, Patil S, Norton L, Baselga J, Hudis CA, Dang C. Pathologic Complete Response with Neoadjuvant Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel with Trastuzumab and Pertuzumab in Patients with HER2-Positive Early Stage Breast Cancer: A Single Center Experience. *Oncologist* 2017; 22(2):139-143.
- Tiwari 2015** Tiwari SR, Calhoun B, Abraham J et al. Efficacy and safety of neoadjuvant docetaxel, carboplatin, trastuzumab/pertuzumab [TCH-P] in non-metastatic HER2+ breast cancer: The Cleveland Clinic experience. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 531).
Dostępne on-line pod adresem:
<http://meetinglibrary.asco.org/content/144994-156>
Data ostatniego dostępu: 15.02.2017.
- Tiwari 2016** Tiwari SR, Mishra P, Raska P, Calhoun B, Abraham J, Moore H, Budd GT, Fanning A, Valente S, Stewart R, Grobmyer SR, Montero AJ. Retrospective study of the efficacy and safety of neoadjuvant docetaxel, carboplatin, trastuzumab/pertuzumab (TCH-P) in nonmetastatic HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158(1):189-193
- van Ramshorst 2016** van Ramshorst MS, van Werkhoven E, Honkoop AH, Dezentje VO, Oving IM, Mandjes IA, Kemper I, Smorenburg CH, Stouthard JM, Linn SC, Sonke GS. Toxicity of dual HER2-blockade with pertuzumab added to anthracycline versus non-anthracycline containing chemotherapy as neoadjuvant treatment in HER2-positive breast cancer: The TRAIN-2 study. *Breast* 2016; 29:153-159
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem:
http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- WHO-UMC 2017** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for Interna-

tional Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>

Data ostatniego dostępu: 22.02.2017 r.

- Zagouri 2013** Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Zografos CG, Filipits M, Bartsch R, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Pertuzumab in breast cancer: a systematic review. Clin Breast Cancer 2013; 13(5):315-324
- Zagouri 2013** Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Zografos CG, Filipits M, Bartsch R, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Pertuzumab in breast cancer: a systematic review. Clin Breast Cancer 2013; 13(5):315-324
- Zhang 2014** Zhang X, Zhang XJ, Zhang TY, Yu FF, Wei X, Li YS, He J. Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. BMC Cancer 2014; 14:625
- Zhang 2014** Zhang X, Zhang XJ, Zhang TY, Yu FF, Wei X, Li YS, He J. Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. BMC Cancer 2014; 14:625

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.1.1. Narzędzie „risk of bias”

Narzędzie „risk of bias” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doбором próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (*Higgins 2011*).

Tabela 90. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?				

[^] ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

3.1.2. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 91. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

3.1.3. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 92. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

3.1.4. Skala AMSTAR

Skala AMSTAR jest narzędziem służącym do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych badań RCT. Ocena dokonywana jest za pomocą odpowiedzi na 11 pytań, które można wybierać spośród : tak, nie, nie można ocenić, nie ma zastosowania. Odpowiedź twierdząca (tak) uprawnia do

przyznania 1 punktu, w pozostałych przypadkach punktu nie przyznaje się – łączny, całkowity wynik może wynieść 11 punktów (*Faggion 2015, Sharif 2013, Shea 2007, Shea 2009*). Walidacja narzędzia została przeprowadzona przez kanadyjską agencję HTA CADTH (*Shea 2007a*).

Wynik całkowity w skali AMSTAR pozwala na przypisanie ocenianego przeglądu systematycznego do jednej z kategorii:

- 11-8 punktów – przegląd systematyczny wysokiej jakości,
- 7-4 punktów – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości,
- ≤ 3 punktów – przegląd systematyczny niskiej jakości (*Sharif 2013*).

Tabela 93. Ocena przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR.

1	<p>Czy przegląd systematyczny przeprowadzono według określonego protokołu?</p> <ul style="list-style-type: none"> o określono a priori pytanie badawcze i kryteria selekcji publikacji 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
2	<p>Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych przebiegały w prawidłowy sposób?</p> <ul style="list-style-type: none"> o selekcja publikacji i ekstrakcja danych zostały przeprowadzone przez co najmniej dwie niezależnie pracujące osoby; niezgodności rozwiązywano na drodze konsensusu, z udziałem trzeciej osoby 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
3	<p>Czy proces wyszukiwania obejmował wszystkie właściwe źródła danych?</p> <ul style="list-style-type: none"> o przeszukano co najmniej 2 bazy danych (np. Central, EMBASE, MEDLINE) o przedstawiono zakres czasowy wyszukiwania, zastosowane słowa kluczowe/hasła MESH, oraz całą strategię wyszukiwania (jeżeli możliwe) o przegląd systematyczny powinien być uzupełniony o: wyszukiwanie referencji odnalezionych publikacji, dodatkowe dane pozyskane od ekspertów klinicznych, dane odnalezione w innych opracowaniach wtórnych (<i>reviews</i>) lub pozycjach książkowych (<i>textbooks</i>), oraz przegląd „szarej literatury” i doniesień konferencyjnych 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
4	<p>Czy w kryteriach włączenia uwzględniono status publikacji (np. „szara literatura”)?</p> <ul style="list-style-type: none"> o przegląd <i>powinien</i> uwzględniać wszystkie prace spełniające kryteria włączenia, niezależnie od statusu ich publikacji (dane opublikowane, szara literatura) o autorzy przeglądu <i>powinni</i> zaznaczyć, że włączali lub wykluczali prace na podstawie statusu ich publikacji lub na podstawie języka publikacji 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
5	<p>Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?</p> <ul style="list-style-type: none"> o przedstawiono informacje na temat liczby badań włączonych i wykluczonych (np. lista, tabela, wykres), z podaniem przyczyn wykluczeń 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
6	<p>Czy przedstawiono charakterystykę włączonych badań?</p> <ul style="list-style-type: none"> o przedstawiono wyjściową charakterystykę chorych, opis interwencji i ocenę punktów końcowych we włączonych badaniach klinicznych o przedstawiono zakresy danych dla wyjściowych charakterystyk chorych łącznie dla wszystkich włączonych badań 	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA

7

Czy przeprowadzono ocenę jakości włączonych badań?

- o jakość włączonych badań klinicznych oceniono za pomocą określonych wcześniej narzędzi, z uwzględnieniem punktów metodologicznych istotnych dla poszczególnych rodzajów badań (np. ocena utajenia alokacji w badaniach RCT)

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

8

Czy ocena jakości wyników badań została uwzględniona we wnioskach przeglądu?

- o dokonano krytycznej oceny wpływu jakości metodologicznej i naukowej włączonych badań na uzyskane wyniki i formułowane wnioski
- o przedstawiono klarowną ocenę jakości włączonych badań w kontekście formułowanych zaleceń

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

9

Czy zastosowano odpowiednią metodę agregacji danych włączonych badań?

- o metaanalizę danych poprzedzono oceną homogeniczności danych z włączonych badań klinicznych (np. za pomocą testu chi-kwadrat)
- o w przypadku stwierdzenia heterogeniczności w metaanalizie zastosowano model efektów losowych, przeprowadzono dyskusję na temat możliwości/zasadności agregacji danych

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

10

Czy dokonano oceny ryzyka wystąpienia błędu publikacji?

- o przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji za pomocą odpowiednich metod statystycznych (np. wykres lejkowy [funnel plot], regresja Eggera)
- o błąd publikacji (*publication bias*) – publikacja badania uzależniona od uzyskanych w nim wyników (większe prawdopodobieństwo publikacji badań wykazujących istotny statystycznie, korzystny efekt ocenianej interwencji, niż badań z negatywnymi wynikami lub niewykazujących istotnego efektu)

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

** należy przydzielić odpowiedź TAK jeżeli w przeglądzie zaznaczono informację o braku możliwości oceny ryzyka błędu publikacji z powodu liczby włączonych badań (< 10)*

11

Czy oceniono możliwość wystąpienia konfliktu interesów?

- o przedstawiono informacje na temat konfliktu interesów
- o podano informacje o źródłach finansowania przeglądu systematycznego, jak również źródła finansowania włączonych badań klinicznych

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

3.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Gianni 2012 (NeoSphere)** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1):25-32
- Gianni 2015 (doniesienie konferencyjne, NeoSphere)** Gianni L. Pienkowski T. Im Y.-H. Tseng L.-M. Liu M.-C. Lluch A. Staroslawska E. De La Haba-Rodriguez J. Im S.-A. Pedrini J.L. Poirier B. Morandi P. Semiglazov V. Srimuninnimit V. Bianchi G.V. McNally V. Douthwaite H. Ross G. Valagussa P. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 1; abstr 505).
- Gianni 2016 (NeoSphere)** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzu D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6):791-800
- Liobl 2016a (doniesienie/poster GeparSepto)** Loibl S, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, Schem C, Wiebringhaus H, Kummel S, Lubbe K, Warm M, Just M, Hanusch C, Hackmann J, Blohmer JU, Clemens M, Costa SD, Gerber B, Engels K, Nekljudova V, von Minckwitz G, Untch M. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial. Poster presented at San Antonio Breast Cancer Symposium, December 6-10, 2016.
Dostępne online pod adresem: http://www.gbg.de/wAssets/docs/SABCS-2016_G7_subgroups_Submitted.pdf. Data ostatniego dostępu: 27 luty 2017 r.
- Liobl 2016 (GeparSepto)** Loibl S, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, Wiebringhaus H, Kummel S, Warm M, Paepke S, Just M, Hanusch C, Hackmann J, Blohmer JU, Clemens M, Costa SD, Gerber B, Engels K, Nekljudova V, von Minckwitz G, Untch M. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial. *Ann Oncol* 2016
- Mortimer 2014** Mortimer J, Jung J, Yuan Y, Kruper L, Stewart D, Chung S, Yu KW, Mendelsohn M, D'Apuzzo M, Tegtmeier B, Dadwal S. Skin/nail infections with the addition of pertuzumab to trastuzumab-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148(3):563-570
- Mortimer 2015 (doniesienie konferencyjne, Mortimer 2014)** Mortimer JE, Jung JJ, Yuan Y, Kruper L, Stewart D, Chung S, Mendelsohn M, D'Apuzzo M, Tegtmeier B, Dadwal S. Skin, nail, and staphylococcal infections associated with the addition of pertuzumab to trastuzumab-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl; abstr e11610).
Dostępne online pod adresem: <http://meetinglibrary.asco.org/content/150188-156>, data ostatniego dostępu: 24 luty 2017.
- Schneeweiss 2013 (TRYPHAENA)** Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortes J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24(9):2278-2284
- Schneeweiss 2016 (doniesienie konferencyjne, TRYPHAENA)** Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldorn-Lynch M, Eng-Wong J, Kirk S, Cortes J. Pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: Efficacy analysis of a phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium, publication number: P4-21-02.
- Singh 2017** Singh JC, Mamtani A, Barrio A, Morrow M, Sugarman S, Jones LW, Yu AF, Argolo D, Smyth LM, Modi S, Schweber S, Boafu C, Patil S, Norton L, Baselga J, Hudis CA, Dang C. Pathologic Complete Response with Neoadjuvant Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by

Paclitaxel with Trastuzumab and Pertuzumab in Patients with HER2-Positive Early Stage Breast Cancer: A Single Center Experience. *Oncologist* 2017; 22(2):139-143.

Tiwari 2016

Tiwari SR, Mishra P, Raska P, Calhoun B, Abraham J, Moore H, Budd GT, Fanning A, Valente S, Stewart R, Grobmyer SR, Montero AJ. Retrospective study of the efficacy and safety of neoadjuvant docetaxel, carboplatin, trastuzumab/pertuzumab (TCH-P) in nonmetastatic HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158(1):189-193

van Ramshorst 2016 (TRAIN-2)

van Ramshorst MS, van Werkhoven E, Honkoop AH, Dezentje VO, Oving IM, Mandjes IA, Kemper I, Smorenburg CH, Stouthard JM, Linn SC, Sonke GS. Toxicity of dual HER2-blockade with pertuzumab added to anthracycline versus non-anthracycline containing chemotherapy as neoadjuvant treatment in HER2-positive breast cancer: The TRAIN-2 study. *Breast* 2016; 29:153-159

3.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Bianchini G, Kiermaier A, Bianchi GV, Im YH, Pienkowski T, Liu MC, Tseng LM, Dowsett M, Zabaglo L, Kirk S, Szado T, Eng-Wong J, Amler LC, Valagussa P, Gianni L. Biomarker analysis of the NeoSphere study: pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab plus docetaxel for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2017; 19(1):16

Bianchini G, Pusztai L, Pienkowski T, Im YH, Bianchi GV, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Galeota E, Magazzo D, Poirier B, Pedrini JL, Semiglazov V, Valagussa P, Gianni L. Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the NeoSphere trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015; 26(12):2429-2436

Fujii T, Kogawa T, Wu J, Sahin AA, Liu DD, Chavez-MacGregor M, Giordano SH, Raghavendra A, Murthy RK, Tripathy D, Shen Y, Yamal JM, Ueno NT. Nomogram to predict pathologic complete response in HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy. *Br J Cancer* 2017

Niikura N, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T, Kawai M, Anan K, Hayashi N, Aogi K, Ishida T, Masuoka H, Iijima K, Masuda S, Tsugawa K, Kinoshita T, Nakamura S, Tokuda Y. Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21 755 patients from the Japanese breast cancer registry. *Ann Oncol* 2016; 27(3):480-487

Quartino AL, Li H, Jin JY, Wada DR, Benyunes MC, McNally V, Vigano L, Nijem I, Lum BL, Garg A. Pharmacokinetic and exposure-response analyses of pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel during neoadjuvant treatment of HER2+ early breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017

Schneeweiss A, Chia S, Hegg R, Tausch C, Deb R, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Kiermaier A, Corte's J. Evaluating the predictive value of biomarkers for efficacy outcomes in response to pertuzumab- and trastuzumab-based therapy: An exploratory analysis of the TRYPHAENA study. *Breast Cancer Res* 2014; 16(4)

Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, Eidtmann H, Wiebringhaus H, Kmmel S, Warm M, Paepke S, Just M, Hanusch C, Hackmann J, Blohmer JU, Clemens M, Darb-Esfahani S, Schmitt WD, Dan Costa S, Gerber B, Engels K, Nekljudova V, Loibl S, Minckwitz G. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-BG 69): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(3):345-356

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *NEOSPHERE*, w której oceniono zmiany wybranych biomarkerów jako czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *NEOSPHERE*, w której oceniono zmiany parametrów immunologicznych jako czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena czynników predykcyjnych odpowiedzi pCR w modelu regresji logistycznej, nie oceniono efektywności pertuzumabu a jedynie związek takiej terapii z prawdopodobieństwem uzyskania pCR

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie miało na celu ocenę częstości uzyskiwania pCR oraz ekspresji markerów nowotworowych u pacjentek poddanych różnym terapiom neoadjuwantowym, brak informacji o stosowaniu pertuzumabu lub wyników dla pacjentek otrzymujących terapię z pertuzumabem.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *NEOSPHERE*, w której oceniono farmakokinetykę terapii pertuzumabem i docetaksem, a także związek odpowiedzi na leczenie z ekspozycją na lek

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *TRYPHAENA*, w której oceniono związek obecności określonych biomarkerów z odpowiedzią na leczenie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie RCT porównujące terapię neoadjuwantową opartą na dwóch różnych formułach paklitakselu; wyniki dla podgrupy chorych na raka HER2+ przedstawiono w osobnej publikacji *Loibl 2016*

3.4. Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Dent 2013** Dent S, Oyan B, Honig A, Mano M, Howell S. HER2-targeted therapy in breast cancer: a systematic review of neoadjuvant trials. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(6):622-631
- Kumler 2014** Kumler I, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(2):259-270
- Nagayama 2014** Nagayama A, Hayashida T, Jinno H, Takahashi M, Seki T, Matsumoto A, Murata T, Ashrafian H, Athanasiou T, Okabayashi K, Kitagawa Y. Comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(9)
- Sendur 2012** Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Pertuzumab in HER2-positive breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(10):1709-1716
- Zagouri 2013** Zagouri F, Serghianis TN, Chrysikos D, Zografos CG, Filipits M, Bartsch R, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Pertuzumab in breast cancer: a systematic review. *Clin Breast Cancer* 2013; 13(5):315-324
- Zhang 2014** Zhang X, Zhang XJ, Zhang TY, Yu FF, Wei X, Li YS, He J. Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 2014; 14:625

3.5. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Abraham J, Stenger M. Pertuzumab in neoadjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer. *J Community Support Oncol* 2014; 12(3):84-86

Brown-Glaberman U, Dayao Z, Royce M. HER2-targeted therapy for early-stage breast cancer: A comprehensive review. *ONCOLOGY* 2014; 28(4)

Chung C, Lee R. Neoadjuvant chemotherapeutic and targeted therapies for early-stage, high-risk breast cancer. *Eur Oncol Haematol* 2014; 10(1):28-34

Gao J, Swain SM. Pertuzumab for the treatment of breast cancer: a safety review. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(6):853-863

Gollamudi J, Parvani JG, Schiemann WP, Vinayak S. Neoadjuvant therapy for early-stage breast cancer: the clinical utility of pertuzumab. *Cancer Manag Res* 2016; 8:21-31

Hubalek M, Brantner C, Marth C. Role of pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2012; 4:65-73

Jhaveri K, Esteva FJ. Pertuzumab in the treatment of HER2+ breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12(4):591-598

Loi S, De Azambuja E, Pugliano L, Sotiriou C, Piccart MJ. HER2-overexpressing breast cancer: Time for the cure with less chemotherapy?. *Curr Opin Oncol* 2011; 23(6):547-558

Mates M, Fletcher GG, Freedman OC, Eisen A, Gandhi S, Trudeau ME, Dent SF. Systemic targeted therapy for her2-positive early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Curr Oncol* 2015; 22(Suppl 1):S114-22

McCormack PL. Pertuzumab in HER2-positive breast cancer: a guide to its use. *Drugs Ther Perspect* 2016; 32(2):35-41

NIHR HSC. Pertuzumab (Perjeta) for HER2-positive locally advanced, inflammatory or early breast cancer ? neo-adjuvant in combination with trastuzumab and docetaxel (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2014 (4)

Richard S, Selle F, Lotz JP, Khalil A, Gligorov J, Soares DG. *An Acad Bras Cienc* 2016

Rocca A, Andreis D, Fedeli A, Maltoni R, Sarti S, Ceconetto L, Pietri E, Schirone A, Bravaccini S, Serra P, Farolfi A, Amadori D. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of pertuzumab in breast cancer therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11(10):1647-1663

Zhang B, Hurvitz S. Long-term outcomes of neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016; 14(7):520-530

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pertuzumabu w neoadjuwantowym leczeniu HER2+ raka piersi, jednak brak jakichkolwiek informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania opisywanych badań nie pozwala zakwalifikować jej jako przeglądu systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje terapie celowane na receptor HER2+ w leczeniu neoadjuwantowym oraz adjuwantowym, pomimo iż została opisana jako "comprehensive review", to brak informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu i zastosowanej strategii nie pozwala uznać jej za przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – przegląd opisujący chemioterapie i terapie celowane stosowane w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi; brak informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu nie pozwalał na sklasyfikowanie tej publikacji jako przeglądu systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego – przegląd opisujący bezpieczeństwo pertuzumabu w leczeniu raka piersi; brak informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu nie pozwalał na sklasyfikowanie tej publikacji jako przeglądu systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – przegląd opisujący użyteczność kliniczną pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym wczesnego raka piersi; brak informacji o procesie wyszukiwania nie pozwolił uznać pracy za przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja oceniająca pertuzumab w leczeniu HER2+ raka piersi, nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja oceniająca pertuzumab w leczeniu HER2+ raka piersi, nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu

Brak znamion przeglądu systematycznego – przegląd opisujący możliwe implikacje stosowania terapii celowanych na receptor HER2 oraz możliwość zmniejszenia dawkowania chemioterapeutyków; nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu

Przegląd systematyczny oceniający terapie systemowe stosowane w HER2+ raku piersi, przygotowany jako wytyczne na 2014 rok dla kanadyjskiej prowincji Ontario; nie przedstawiono informacji o pertuzumabie w leczeniu neoadjuwantowym (materiały dodatkowe do przeglądu nie są obecnie dostępne)

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje wytyczne odnośnie stosowania pertuzumabu w leczeniu HER2+ raka piersi, nie przedstawiono jednak informacji o przeprowadzonym procesie wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja prezentuje krótkie podsumowanie oceny pertuzumabu stosowanego w leczeniu HER2+ raka piersi, wykonane w oparciu o ograniczony przegląd literatury

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje mechanizmy działania oraz synergii trastuzumabu oraz pertuzumabu, nie podano żadnych informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu badań

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia opis farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz skuteczności klinicznej pertuzumabu w leczeniu raka piersi; nie przedstawiono informacji o procesie wyszukiwania informacji

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje długoterminowe efekty terapii neoadjuwantowej raka piersi HER2+, jednak nie podano informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu pozwalających uznać ją za przegląd systematyczny

3.6. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 10 marca 2017 r.

Tabela 94. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	pertuzumab[all]	621
2	neoadjuvant[all]	27868
3	(#1 AND #2)	120

Tabela 95. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'pertuzumab'/exp OR pertuzumab AND [embase]/lim	2894
2	neoadjuvant AND [embase]/lim	37447
3	#1 AND #2	339

Tabela 96. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	pertuzumab in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	155
2	neoadjuvant in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	3589
3	#1 and #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	37

3.7. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy

Tabela 97. Charakterystyka (critical appraisal) badania NeoSphere.

Metodyka	
NeoSphere (NCT00545688; publikacje: Gianni 2016, Gianni 2012; doniesienia konferencyjne: Gianni 2015; inne źródła: EPAR)	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, czteroramienne, w układzie równoległym, II fazy
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)
Liczba ośrodków	59 (16 krajów, w tym Polska)
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> bezpośrednia ocena skuteczności leczenia neoadjuwantowego: 12 tyg. (ocena odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe) + 3-4 tyg. (ocena odpowiedzi patologicznej – po ukończeniu podawania leczenia neoadjuwantowego i operacji) wyniki długoterminowe (ocena skuteczności pełnej terapii: neoadjuwant + operacja + adjuwant + obserwacja po leczeniu): 5 lat
Oszacowanie wielkości próby	Tak (≥80%): zaplanowano włączenie 400 pacjentek, do zapewnienia 80% mocy wykrycia bezwzględnej różnicy 15 p.p. w odsetku odpowiedzi patologicznej pomiędzy grupami. Włączono 417 chorych.
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> testowana hipoteza: <i>superiority</i> (przewaga grup B i C nad grupami A i D, oczekiwane odsetki odpowiedzi patologicznej wynosiły odpowiednio 40% i 40% oraz 25% i 25%) zaplanowano porównania grup: A vs B, A vs C i B vs D, przy poziomie istotności statystycznej $\alpha=0,2$ (obustronny test Cochrań-Mantela-Haenszla) porównania stratyfikowane pod względem: stopnia zaawansowania (rak operacyjny / miejscowo-zaawansowany / zapalny) i stanu receptora hormonalnego (ujemny / dodatni) analiza statystyczna dla drugorzędowych punktów końcowych została przedstawiona dla celów opisowych (nie szacowano wielkości próby dla zapewnienia mocy statystycznej wykrycia różnic dla wyników innych niż pierwszorzędowy, tj. odpowiedź patologiczna) do analizy skuteczności (ocena odpowiedzi patologicznej) włączono wszystkie pacjentki poddane randomizacji (ITT) do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentki, które otrzymały ≥ 1dawkę testowanego leku i zostały wyjściowo poddane ocenie bezpieczeństwa ≥ 1, zgodnie z rzeczywiście otrzymanym leczeniem (<i>per protocol</i>) <p>Główne (pierwszorzędowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>całkowita odpowiedź patologiczna</u> (bpCR – <i>pathological complete response in breast</i>, zdefiniowana jako ypT0/is – nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej, dopuszczalne zmiany <i>in situ</i>) <p>Dodatkowe (drugorzędowe i analiza eksploracyjna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>pełna całkowita odpowiedź patologiczna</u> (tpCR – <i>total pathological complete response</i>, zdefiniowana jako ypT0/is, ypN0 – nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej, dopuszczalne zmiany <i>in situ</i> oraz nieobecność komórek raka w węzłach chłonnych) <u>pełna całkowita odpowiedź patologiczna wg definicji GBG</u> (GBG pCR, zdefiniowana jako ypT0 ypN0 – nieobecność raka inwazyjnego w piersi w ocenie mikroskopowej, w tym raka <i>in situ</i> oraz nieobecność komórek raka w węzłach chłonnych) <u>odpowiedź kliniczna ogółem</u> (ORR – <i>objective response rate</i>) – uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi guza na leczenie w ocenie klinicznej wg RECIST 1.0, wg wyników badania fizykalnego (<i>clinical breast examination</i>) lub badania obrazowego (RTG lub
Punkty końcowe	

NeoSphere (NCT00545688; publikacje: *Gianni 2016, Gianni 2012*; doniesienia konferencyjne: *Gianni 2015*; inne źródła: EPAR)

mammografia)

- całkowita odpowiedź kliniczna (CR – complete response) – uzyskanie całkowitej odpowiedzi guza na leczenie w ocenie klinicznej wg RECIST 1.0
- czas do odpowiedzi klinicznej – czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadjuwantowe ogółem
- przeżycie bez progresji (PFS – progression-free survival) – czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu, równoważny przeżyciu wolnemu od zdarzeń związanych z chorobą (EFS – event-free survival)
- przeżycie bez wznowy (DFS – disease-free survival) – czas od pierwszego dnia bez choroby (dzień leczenia chirurgicznego) do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu
- zabieg oszczędzający (BCS – breast conserving surgery) – wykonanie zabiegu oszczędzającego pierś u pacjentki, u której zabiegiem wyjściowo planowanym była amputacja
- bezpieczeństwo – zdarzenia niepożądane, w tym zgony; po ukończeniu fazy neoadjuwantowej i długoterminowe

Interwencja i komparatory

- Pełna terapia w badaniu obejmowała etap leczenia neoadjuwantowego (przedoperacyjnego, wstępnego), zabieg chirurgiczny oraz leczenie adjuwantowe (uzupełniające, pooperacyjne).
- Pacjentki przydzielono do 4 grup (A, B, C, D).

	Grupa A	Grupa B	Grupa C	Grupa D
Leczenie neoadjuwantowe (4 cykle = 12 tygodni)	trastuzumab [T] q3w (8*→6 mg/kg i.v.) + docetaksel [Dx] q3w (75-100 [†] mg/m ² i.v.)	pertuzumab [P] q3w (840*→420 mg i.v.) + trastuzumab [T] q3w (8*→6mg/kg i.v.) + docetaksel [Dx] q3w (75-100 [†] mg/m ² i.v.)	pertuzumab [P] q3w (840*→420 mg i.v.) + trastuzumab [T] q3w (8*→6mg/kg i.v.)	pertuzumab [P] q3w (840*→420 mg i.v.) + docetaksel [Dx] q3w (75-100 [†] mg/m ² i.v.)
Leczenie chirurgiczne				<ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli możliwe, w ciągu 3-4 tygodni od podania ostatniej dawki leczenia neoadjuwantowego, zgodnie z miejscowymi procedurami. • Zabieg oszczędzający miał być, zgodnie z protokołem badania, preferowany u chorych na raka miejscowo-zaawansowanego, nie zapalnego. • U chorych na raka zapalnego lub guzem >5 cm w momencie diagnozy lub w przypadku obecności mikrozwąpień obejmujących >1 kwadrant piersi obowiązkowo było przeprowadzenie amputacji, niezależnie od wyniku oceny klinicznej i radiologicznej po leczeniu neoadjuwantowym. • Wycięcie węzłów chłonnych – preferowane do poziomu III; do poziomu II – możliwe do rozważenia; wyłącznie poziom I – nieakceptowalne.
Leczenie adjuwantowe	3 cykle FEC q3w (5-fluorouracyl 600 mg/m ² i.v., epirubicyna 90 mg/m ² i.v., cyklofosfamid 600 mg/m ² i.v.) + kontynuacja trastuzumabu (q3w, do ukończenia roku terapii, łącznie 17 cykli neo+adjuwant)		4 cykle docetakselu (75-100 [†] mg/m ² i.v.) → 3 cykle FEC q3w (leki i dawki jak w grupach A, B i D) + kontynuacja trastuzumabu (q3w, do ukończenia roku terapii, łącznie 17 cykli neo+adjuwant)	Jak w grupie A i B
Inne terapie	<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia – dopuszczona, zgodnie z miejscowymi procedurami; obowiązkowo po zabiegu oszczędzającym oraz po amputacji w przypadku guzów pT4. • Hormonoterapia – standardowa, u pacjentek z dodatnim stanem receptora estrogenowe- 			

NeoSphere (NCT00545688; publikacje: Gianni 2016, Gianni 2012; doniesienia konferencyjne: Gianni 2015; inne źródła: EPAR)

go, zgodnie z miejscowymi procedurami.

* dawka inicjująca (pierwszy cykl); † dawka 75 mg, zwiększana do 100 mg, pod warunkiem tolerancji; → - następnie; q3w – co 3 tygodnie

Zasady przerwania leczenia i zmian w podawaniu leków dopuszczone protokołem:

- **Pertuzumab i trastuzumab:**
 - redukcja dawki nie była dozwolona;
 - opóźnienie dawki było dopuszczalne w przypadku potrzeby oceny lub leczenia zdarzeń niepożądanych;
 - w fazie neoadjuwantowej dopuszczano opóźnienie 2 dawek, trwające ≤ 2 tygodnie; opóźnienie dawek trastuzumabu w fazie adjuwantowej było dozwolone w każdym wymaganym przypadku;
 - częstotliwość wlewów mogła zostać zmniejszona lub podawanie mogło zostać wstrzymane w związku z objawami związanymi z podaniem leku (np. gorączka lub dreszcze), a następnie wznowione, po złagodzeniu objawów.
- **Docetaksel:**
 - dawka mogła być zmniejszona ze 100 do 75 mg/m² a następnie do 60 mg/m² w przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej w stopniu >2 (z wyłączeniem łysienia), po czym wymagane było przerwanie leczenia;
 - dopuszczalne było opóźnienie dawki o 2 tygodnie na cykl (z powodu mielosupresji, zaburzeń czynności wątroby i innego rodzaju toksyczności możliwej do opanowania przy redukcji dawki);
 - jedno dodatkowe, 2-tygodniowe opóźnienie dawki było dozwolone przed podjęciem decyzji o przerwaniu leczenia;
 - częstotliwość wlewów mogła zostać zmniejszona lub wlewy mogły zostać wstrzymane z powodu pomniejszych objawów, jak zaczerwienienie lub miejscowe reakcje skórne i wznowione po złagodzeniu objawów.
- **FEC:** dozwolone redukcje dawek zgodne z zaleceniami charakterystyk stosowanych produktów leczniczych.
- Pacjentka mogła wycofać się z udziału w badaniu w dowolnym momencie, bez względu na przyczynę.
- Jeżeli w ocenie lekarza prowadzącego pacjentka nie odnosiła dalszej korzyści z udziału w badaniu, testowane leczenie mogło zostać przerwane niezależnie od wyników oceny progresji choroby wg kryteriów RECIST.
- Badacz mógł podjąć decyzję o wycofaniu pacjentki z badania w przypadku wystąpienia innej choroby, zdarzenia niepożądanego, progresji choroby, odstąpienia od protokołu badania, wyleczenia, z przyczyn administracyjnych lub innych.

Ekspozycja na leki w pełnym okresie terapii (populacja *safety*)

	Grupa A	Grupa B	Grupa C	Grupa D
N	107	107	108	94
Pertuzumab				
Liczba cykli, mediana (zakres)	-	4 (1-4)	4 (2-4)	4 (1-4)
Liczba pacjentek które ukończyły 4 cykle, n (%)	-	102 (95,3)	100 (92,6)	88 (93,7)
Liczba cykli opóźnionych, o zmniejszonej częstotliwości, wstrzymanych lub przerwanych, n (%)	-	31 (7,4)	42 (10,0)	28 (7,7)
Całkowita otrzymana dawka, mediana (zakres) [mg]	-	2100 (300-2940)*	2100 (1260-2100)*	2100 (840-2100)*
Trastuzumab				
Liczba cykli, mediana (zakres)	17 (2-17)	17 (1-18)†	17 (2-17)	17 (1-17)
Liczba pacjentek które ukończyły 17 cykli, n (%)	98 (91,6)	89 (83,2)	88 (81,5)	73 (77,7)
Liczba cykli opóźnionych, o zmniejszonej częstotliwości, wstrzymanych lub przerwanych, n (%) [mg]	82 (4,7)	88 (5,3)	75 (4,7)	76 (5,4)
Całkowita otrzymana dawka, mediana (zakres)	6968 (924-12680)	6534 (488-13899)	6774 (788-11376)	6185 (380-13362)
Docetaksel				
Liczba cykli, mediana (zakres)	4 (2-4)	4 (1-4)	4 (1-4)	4 (1-4)
Liczba pacjentek które ukończyły 4 cykle, n (%)	106 (99,1)	102 (95,3)	81 (75,0)	89 (94,7)

NeoSphere (NCT00545688; publikacje: Gianni 2016, Gianni 2012; doniesienia konferencyjne: Gianni 2015; inne źródła: EPAR)

Liczba cykli opóźnionych, o zmniejszonej częstotliwości, wstrzymanych lub przerwanych, n (%)‡	59 (13,8)	57 (13,7)	70 (19,6)	64 (17,5)
Liczba cykli opóźnionych, o zmniejszonej częstotliwości, wstrzymanych lub przerwanych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, n (%)‡	25 (5,9)	25 (6,0)	40 (11,2)	28 (7,7)
Intensywność dawki, mediana (zakres) [mg/m ² /tydzień]	30,3 (22-33)	30,3 (16-32)	29,6 (19-33)	29,6 (20-33)
Całkowita otrzymana dawka, mediana (zakres) [mg]	600 (300-764)*	600 (15-788)*	598 (128-760)§	580 (137-881)*
5-Fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid (FEC)	n=103	n=102	n=94	n=88
Liczba cykli, mediana (zakres)	3 (3-3)	3 (1-3)	3 (1-3)	3 (1-3)
Liczba pacjentek które ukończyły 3 cykle, n (%)	103 (100)	96 (94,1)	85 (90,4)	85 (96,6)

5-Fluorouracyl

Całkowita otrzymana dawka, mediana (zakres) [mg]	3078 (2260-3600)	2970 (825-3780)	3015 (1026-3600)	2952 (850-3600)
--	---------------------	--------------------	---------------------	--------------------

Epirubicyna

Całkowita otrzymana dawka, mediana (zakres) [mg]	465 (340-540)	450 (120-567)	451 (154-610)	436 (128-635)
--	---------------	---------------	---------------	---------------

Cyklofosfamid

Całkowita otrzymana dawka, mediana (zakres) [mg]	3078 (2260-3600)	2975 (825-3780)	3015 (1026-3600)	2952 (850-3600)
--	---------------------	--------------------	---------------------	--------------------

* W fazie neoadjuwantowej; † W wyniku pomyłki 1 pacjentka w grupie B otrzymała dodatkowy cykl trastuzumabu; ‡ Wlewy docetakselu mogły zostać opóźnione (o 2 tyg. na cykl, z jednym dodatkowym opóźnieniem dawki o 2 tygodnie dozwolonym przed przerwaniem udziału w badaniu), spowolnione (dozwolone zmniejszenie częstotliwości wlewów określone protokołem), wstrzymane (podawanie tymczasowo wstrzymane a następnie wznowione, zwykle w tym samym dniu) lub przerwane całkowicie (z powodu zdarzeń niepożądanych). Częstotliwość wlewów mogła również zostać zmniejszona w ośrodkach preferujących dłużej trwające infuzje. Opóźnienie dawki mogło również nastąpić z innych przyczyn niż wystąpienie zdarzenia niepożądanego (np. wakacje pacjentki; przyczyna związana z ośrodkiem, niezwiązana z toksycznością); § W fazie adjuwantowej.

Dodatkowe uwagi dotyczące leczenia:

- W wyniku pomyłki jedna pacjentka przypisana do grupy D otrzymała leczenie A, jedna pacjentka przypisana do grupy D otrzymała leczenie B, jedna pacjentka przypisana do grupy B otrzymała leczenie C.
- Planowe leczenie chirurgiczne przeprowadzono u 94% (392/417) pacjentek – u każdej z nich dokonano potwierdzonej oceny odpowiedzi patologicznej.
- Ekspozycja na pertuzumab była zbliżona we wszystkich grupach, w których lek ten był stosowany (B, C i D).
- W całym okresie leczenia systemowego (neoadjuwant + adjuwant) ekspozycja na trastuzumab, docetaksel i schemat z udziałem antracykliny (FEC) była we wszystkich grupach zbliżona, z jednym wyjątkiem: grupa C charakteryzowała się niższym niż w pozostałych grupach odsetkiem pacjentek, które przyjęły 4 planowane cykle docetakselu (75% vs >94%).

Dodatkowe uwagi dotyczące obserwacji:

- Większość pacjentek pozostawała w obserwacji przez ≥ 48 miesięcy – 84 (79%) pacjentek w grupie A; 88 (82%) – B; 86 (80%) – C oraz 69 (72%) – D.
- W momencie odcięcia danych do analizy (*final clinical cutoff*: 20 października 2014 r.) mediana czasu obserwacji w badaniu (z uwzględnieniem okresu *follow-up* po ukończeniu leczenia) wynosiła ok. 60 miesięcy (grupa A: 60,5 mies. [IQR 53-62]; grupa B: 61,2 mies. [59-63]; grupa C: 60,5 mies. [52-62]; grupa D: 62,3 mies. [46-64]).

Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • dorosłe kobiety (≥18 lat) • potwierdzone centralnie rozpoznanie raka piersi HER2-dodatniego (IHC: 3+/2+ i dodatni wynik FISH lub CISH) • rak wczesny: operacyjny (T2-3, N0-1, M0), miejscowo-zaawansowany (T2-3, N2-3, M0 lub T4a-c, dowolne N, M0) lub zapalny (T4d, dowolne N, M0) • średnica guza pierwotnego >2 cm • pacjentki dotychczas nieleczone onkologicznie • wyjściowy stan sprawności: ECOG 0-1

NeoSphere (NCT00545688; publikacje: Gianni 2016, Gianni 2012; doniesienia konferencyjne: Gianni 2015; inne źródła: EPAR)

Charakterystyka populacji	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Rasa biała, n (%)	Stopień zaawansowania			HR-†	Stan węzłów chłonnych				Rozmiar guza, mediana (zakres) [mm]‡
				operacyjny	LABC	zapalny		N0	N1	N2	N3	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> LVEF (MUGA lub echokardiogram) ≥55% przerzutowy rak piersi (stopień IV) obustronny rak piersi obecność innego nowotworu złośliwego nieprawidłowa czynność szpiku kostnego lub nerek zaburzenia czynności wątroby zaburzenia czynności serca niekontrolowane nadciśnienie tętnicze ciąża lub odmowa stosowania antykoncepcji 											
Grupa A	107	50 (32-74)	80 (75)	64 (60)	36 (34)	7 (7)	57 (53)	32 (30)	48 (45)	22 (21)	5 (5)	50 (20-200)
Grupa B	107	50 (28-77)	77 (72)	65 (61)	32 (30)	10 (9)	57 (53)	31 (29)*	53 (50)*	22 (21)*	0	55 (20-150)
Grupa C	107	49 (22-80)	79 (74)	65 (61)	35 (33)	7 (7)	55 (52)*	32 (30)	46 (43)	24 (22)	5 (5)	50 (20-200)
Grupa D	96	49 (27-70)	61 (64)	60 (63)	31 (32)	5 (5)	50 (52)	28 (29)	41 (43)	22 (23)	5 (5)	50 (0-180)

* brak danych dla 1 pacjentki; † ER- i PR- ; ‡ w ocenie klinicznej

Wyjściowe różnice między grupami	Według autorów badania grupy były dobrze zbalansowane pod względem wyjściowych cech klinicznych i demograficznych. Nie raportowano różnic istotnych statystycznie.					
Liczba chorych (%)*:	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia neoadjuwantowego	Leczenie chirurgiczne i potwierdzona ocena pCR	Rozpoczęcie leczenia adjuwantowego	Ukończenie leczenia adjuwantowego	Rozpoczęcie obserwacji po leczeniu
Grupa A	107 (100%)	107** (100%)	104 (97,2%)	103 (96,3%)	98 (91,6%)	98 (91,6%)
Grupa B	107 (100%)	107† (100%)	102 (95,3%)	102 (95,3%)	94 (87,9%)	102 (95,3%)
Grupa C	107 (100%)	108‡ (100,9%)	96 (89,7%)	94 (87,9%)	90 (84,1%)	98 (91,6%)
Grupa D	96†,‡ (100%)	94 (97,9%)	90 (93,8%)	88 (91,7%)	74 (77,1%)	87 (90,6%)
Łącznie*	417 (100%)	416 (99,8%)	392 (94,0%)	387 (92,8%)	356 (85,4%)	385 (92,3%)

* Obliczenia własne; ** Jedna pacjentka przydzielona do grupy D otrzymała leczenie A, w związku z czym w analizie bezpieczeństwa została uwzględniona w grupie A; † Jedna pacjentka została przydzielona do grupy D ale otrzymała leczenie B; ‡ Jedna pacjentka została przydzielona do grupy B ale otrzymała leczenie C

Liczba pacjentek, u których wycofano leczenie lub obserwację; przyczyny

Grupa	Po randomizacji	Leczenie neoadjuwantowe (wycofanie z leczenia w badaniu)	Leczenie adjuwantowe (wycofanie z leczenia w badaniu)	Obserwacja po leczeniu (wycofanie z obserwacji)
A	1	Ogółem: 4§ <ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo: 0 Inne niż bezpieczeństwo: 4 <ul style="list-style-type: none"> o odstępstwo od protokołu: 1 	Ogółem: 5 <ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo: 0 Inne niż bezpieczeństwo: 5 <ul style="list-style-type: none"> o progresja choroby: 3 	Ogółem: 21 <ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo: 4 <ul style="list-style-type: none"> o zgon: 4 Inne niż bezpieczeństwo: 17

NeoSphere (NCT00545688; publikacje: Gianni 2016, Gianni 2012; doniesienia konferencyjne: Gianni 2015; inne źródła: EPAR)

		o odmowa leczenia: 1 o utrata z obserwacji: 1 o inne: 1	o odmowa leczenia: 1 o utrata z obserwacji: 1	o progresja choroby: 6 o odmowa leczenia: 6 o utrata z obserwacji: 3 o inne: 2
B	0	Ogółem: 5 • Bezpieczeństwo: 1 o zgon: 1 • Inne niż bezpieczeństwo: 4 o odstępstwo od protokołu: 2 o odmowa leczenia: 1 o progresja choroby: 1	Ogółem: 8 • Bezpieczeństwo: 3 o AE: 3 • Inne niż bezpieczeństwo: 5 o progresja choroby: 3 o odmowa leczenia: 1 o inne: 1	Ogółem: 19 • Bezpieczeństwo: 2 o zgon: 2 • Inne niż bezpieczeństwo: 17 o progresja choroby: 5 o odmowa leczenia: 2 o utrata z obserwacji: 3 o inne: 5
C	0	Ogółem: 14§ • Bezpieczeństwo: 2 o AE: 2 • Inne niż bezpieczeństwo: 12 o odstępstwo od protokołu: 1 o odmowa leczenia: 4 o progresja choroby: 7	Ogółem: 4 • Bezpieczeństwo: 2 o AE: 2 • Inne niż bezpieczeństwo: 2 o odmowa leczenia: 1 o utrata z obserwacji: 1	Ogółem: 20 • Bezpieczeństwo: 2 o zgon: 2 • Inne niż bezpieczeństwo: 18 o progresja choroby: 9 o utrata z obserwacji: 3 o inne: 6
D	0	Ogółem: 4§,£ • Bezpieczeństwo: 2 o AE: 2 • Inne niż bezpieczeństwo: 4 o odstępstwo od protokołu: 1 o odmowa leczenia: 1 o progresja choroby: 2	Ogółem: 14 • Bezpieczeństwo: 2 o AE: 2 • Inne niż bezpieczeństwo: 12 o progresja choroby: 7 o odmowa leczenia: 5	Ogółem: 27 • Bezpieczeństwo: 6 o zgon: 6 • Inne niż bezpieczeństwo: 21 o progresja choroby: 9 o odmowa leczenia: 2 o utrata z obserwacji: 1 o inne: 8

§ U pacjentki wycofano leczenie neoadjuwantowe w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego – dysfunkcji lewej komory, zgłoszonego nieprawidłowo jako wstrzymanie leczenia; £ Zmiana w publikacji Gianni 2016 względem Gianni 2012 w związku z błędem w zgłoszeniu w fazie neoadjuwantowej.

Wyniki

Skuteczność kliniczna, grupa A / B / C / D

- całkowita odpowiedź patologiczna (bpCR): 31 (29,0%) / 49 (45,8%), p=0,0141 vs A / 18 (16,8%), p=0,0198 vs A / 23 (24,0%), p=0,003 vs B
- pełna całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR): 23 (21,5%) / 42 (39,3%) / 12 (11,2%) / 17 (17,7%)
- pełna całkowita odpowiedź patologiczna wg definicji GBG (GBG tpCR) : 13 (12,1%) / 35 (32,7%) / 6 (5,6%) / 13 (13,5%)
- odpowiedź kliniczna ogółem (ORR) – badanie fizykalne:
 - o ocena guza pierwotnego: 79 (79,8%) / 89 (88,1%) / 69 (67,6%) / 65 (71,4%)
 - o ocena wszystkich zmian w piersi i węzłów chłonnych: 79 (81,4%) / 88 (88,0%) / 65 (66,3%) / 65 (73,9%)
- całkowita odpowiedź kliniczna (CR) – badanie fizykalne:
 - o ocena guza pierwotnego: 23 (23,2%) / 31 (30,7%) / 17 (16,7%) / 19 (20,9%)
 - o ocena wszystkich zmian w piersi i węzłów chłonnych: 21 (21,6%) / 25 (25,0%) / 11 (11,2%) / 14 (15,9%)
- odpowiedź kliniczna ogółem (ORR) – badanie obrazowe:
 - o ocena guza pierwotnego: 48 (67,6%) / 38 (65,5%) / 30 (49,2%) / 31 (66,0%)
 - o ocena wszystkich zmian w piersi i węzłów chłonnych: 48 (67,6%) / 36 (67,9%) / 26 (47,3%) / 28 (65,1%)
- całkowita odpowiedź kliniczna (CR) – badanie obrazowe:
 - o ocena guza pierwotnego: 13 (18,3%) / 11 (19,0%) / 8 (13,1%) / 9 (19,1%)
 - o ocena wszystkich zmian w piersi i węzłów chłonnych: 13 (18,3%) / 10 (18,9%) / 7 (12,7%) / 8 (18,6%)
- czas do odpowiedzi klinicznej – mediana: 6,3 (80% CI: 6; 7) / 6,3 (4; 7) / 6,9 (6; 9) / 7,3 (6; 9) tyg.
- przeżycie bez progresji (PFS – 5 lat): 81% (95% CI: 71; 87) / 86% (77; 91), HR=0,69 (95% CI: 0,34; 1,40) vs A / 73% (64; 81), HR=1,25 (0,68; 2,30) vs A / 73% (63; 81), HR=2,05 (1,07; 3,93) vs B
- przeżycie bez wznowy (DFS – 5 lat): 81% (95% CI: 72; 88) / 84% (72; 91), HR=0,60 (0,28; 1,27) vs A / 80% (70; 86), HR=0,83 (0,42; 1,64) vs A / 75% (64; 83), HR=2,16 (1,08; 4,32) vs B
- przeżycie bez progresji (PFS – 3 lata): 86% / 90% / 81% / 82%

NeoSphere (NCT00545688; publikacje: Gianni 2016, Gianni 2012; doniesienia konferencyjne: Gianni 2015; inne źródła: EPAR)

- przeżycie bez wznowy (DFS – 3 lata): 85% / 92% / 88% / 84%
- zabieg oszczędzający zamiast wyjściowo planowanej mastektomii (guzy T2-T3): 14 (22,6%) / 13 (23,2%) / 11 (18,0%) / 19 (31,7%)

Bezpieczeństwo, grupa A / B / C / D

Zdarzenia niepożądane w okresie leczenia (adjuwant + neoadjuwant):

- ≥ 1 zdarzenie niepożądane (dowolne): 107 (100%) / 105 (98%) / 103 (95%) / 94 (100%)
- ≥ 1 zdarzenie niepożądane w stopniu ≥ 3 : 87 (81%) / 78 (73%) / 65 (60%) / 74 (79%)
- ≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane: 21 (20%) / 22 (21%) / 19 (18%) / 21 (22%)
- zgon: 0 / 1 (1%), przyczyna: nadostre zapalenie wątroby o możliwym związku z leczeniem / 0 / 0
- przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego: 0 / 5 (5%) / 8 (7%) / 5 (5%)
- najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w stopniu ≥ 3 :
 - neutropenia: 71 (66%) / 59 (55%) / 40 (37%) / 60 (64%)
 - gorączka neutropeniczna: 10 (9%) / 12 (11%) / 5 (5%) / 15 (16%)
 - leukopenia: 13 (12%) / 6 (6%) / 4 (4%) / 8 (9%)
- najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane:
 - gorączka neutropeniczna: 10 (9%) / 8 (7%) / 4 (4%) / 12 (13%)
 - neutropenia: 1 (1%) / 6 (6%) / 3 (3%) / 6 (6%)

Zdarzenia kardiologiczne w fazie neoadjuwantowej:

- dysfunkcja lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca: 1 (1%) / 3 (3%) / 1 (1%) / 1 (1%)
- dysfunkcja lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca w stopniu ≥ 3 : 0 / 0 / 1 (1%) / 0
- obniżenie LVEF do $<50\%$ i o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej: 1 (1%) / 3 (3%) / 1 (1%) / 1 (1%)

Zdarzenia kardiologiczne w fazie adjuwantowej:

- dysfunkcja lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca: 1 (1%) / 5 (5%) / 2 (2%) / 5 (6%)
- dysfunkcja lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca w stopniu ≥ 3 : 0 / 1 (1%) / 0 / 0
- obniżenie LVEF do $<50\%$ i o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej: 1 (1%) / 6 (6%) / 0 / 5 (6%)

Zdarzenia kardiologiczne w okresie obserwacji po leczeniu (post-treatment follow-up):

- dysfunkcja lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca: 0 / 3 (3%) / 2 (2%) / 2 (2%)
- dysfunkcja lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca w stopniu ≥ 3 : 0 / 0 / 0 / 0
- obniżenie LVEF do $<50\%$ i o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej: 0 / 3 (3%) / 2 (2%) / 2 (2%)

Zdarzenia kardiologiczne w pełnym okresie obserwacji (neoadjuwant + adjuwant + post-treatment follow-up):

- dysfunkcja lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca: 2 (2%) / 9 (8%) / 4 (4%) / 7 (7%)
- dysfunkcja lewej komory lub zastoinowa niewydolność serca w stopniu ≥ 3 : 0 / 1 (1%) / 1 (1%) / 0
- obniżenie LVEF do $<50\%$ i o ≥ 10 p.p. względem wartości wyjściowej: 2 (2%) / 9 (8%) / 2 (2%) / 7 (7%)

Uwagi

- Badanie *NeoSphere* stanowiło jedno z dwóch (łącznie z badaniem *TRYPHAENA*) badań klinicznych, na podstawie których Europejska Agencja Leków (EMA) dopuściła do obrotu produkt leczniczy Perjeta w neoadjuwantowym leczeniu chorych na nieprzerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi.
- Kryteria włączenia do analizy spełniły publikacje *Gianni 2012* (ocena odpowiedzi klinicznej i patologicznej, krótkoterminowe bezpieczeństwo) i *Gianni 2016* (ocena wyników długoterminowych – PFS i DFS w 5-letniej obserwacji, bezpieczeństwo długoterminowe) oraz doniesienie konferencyjne *Gianni 2015* (estymatory 3-letnich PFS i DFS, niepodane w publikacjach).
- W analizie wykorzystano również sprawozdanie oceniające Europejskiej Agencji Leków (EPAR Perjeta) produktu leczniczego Perjeta, ze względu na zawartość wyników oceny dodatkowych, poszukiwanych punktów końcowych, nieujętych w publikacjach: wykonanie zabiegu oszczędzającego (u chorych z guzami T2-3, zamiast wyjściowo planowanej amputacji piersi), oceny pełnej całkowitej odpowiedzi patologicznej wg definicji *German Breast Group* (GBG tpCR), odpowiedzi klinicznej ogółem w badaniach obrazowych, całkowitej odpowiedzi klinicznej oraz czasu do wystąpienia odpowiedzi klinicznej. Wykorzystano również dodatkowe, bardziej precyzyjne niż w publikacjach, informacje dotyczące metodyki badania.
- Publikacja *Bianchini 2015* nie spełniała kryteriów włączenia do analizy, ponieważ dotyczyła subpopulacji niezdefiniowanej w protokole przeglądu systematycznego (*biomarker population* – pacjentki, dla których dostępne były dane do analizy biomarkerów; N=350) Celem tej pracy była analiza związku pomiędzy określonymi biomarkerami a odpowiedzią patologiczną.

NeoSphere (NCT00545688; publikacje: Gianni 2016, Gianni 2012; doniesienia konferencyjne: Gianni 2015; inne źródła: EPAR)

- W przypadku niezgodności danych zawartych w publikacjach z informacjami pochodzącymi z materiałów konferencyjnych lub EPAR, do analizy własnej ekstrahowano dane z publikacji.
- Spośród 4 grup badania *NeoSphere* kryteria włączenia spełniły 2 grupy: A (T+Dx) i B (P+T+Dx). Grupy C i D zostały wykluczone z analizy własnej (porównawczej analizy efektywności klinicznej) ze względu na nieprawidłową interwencję: brak chemioterapii neoadjuwantowej w grupie C i brak neoadjuwantowego trastuzumabu w grupie D.
- Randomizacja w stosunku 1:1:1:1, centralna (system IVRS), dynamiczna, ze stratyfikacją względem stopnia zaawansowania (rak operacyjny / miejscowo-zaawansowany / zapalny) i stanu receptora hormonalnego (ujemny / dodatni).
- Badanie typu *open-label*. Specjaliści dokonujący oceny patologicznej nie byli formalnie zaślepieni. W sprawozdaniu z oceny rejestracyjnej odnotowano jednak, że patolodzy dokonujący oceny odpowiedzi co do reguły nie byli informowani o wyniku alokacji do określonej grupy. Z badania ankietowego przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny wynika, że zastosowane leczenie neoadjuwantowe było znane specjalistom dokonującym oceny patologicznej w przypadku jedynie 19 (4,6%) pacjentek w badaniu *NeoSphere* – w związku z czym, wg EMA, fakt braku zaślepienia nie mógł zmienić wyników oceny pCR. Wyniki oceny tego punktu końcowego były również spójne w poszczególnych regionach geograficznych (*EPAR Perjeta*).

Tabela 98. Charakterystyka (critical appraisal) badania TRYPHAENA.

TRYPHAENA (publikacja Schneeweiss 2013, doniesienie Schneeweiss 2016, raport EPAR Perjeta ; NCT00976989)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie 2 fazy, z randomizacją, bez zaślepienia, wieloośrodkowe
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	3 (R2;B0;W1)
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (44 ośrodki z 19 krajów)
Okres obserwacji	mediana 20-21 miesięcy w zależności od ramienia; doniesienie Schneeweiss 2016: mediana 61,1 miesięcy w ramieniu A, 61,8 miesięcy w ramieniu B oraz 60,9 miesięcy w ramieniu C
Oszacowanie wielkości próby	nie
Analiza statystyczna	W badaniu nie przeprowadzono formalnego porównania analizowanych grup; uzyskane wyniki przedstawiono w sposób opisowy, w postaci odsetek wraz z 95% CI
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynność skurczowa lewej komory serca (LVSD) • zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) o ≥ 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej, do $< 50\%$ wartości oczekiwanej <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pCR • odpowiedź na leczenie • czas do uzyskania klinicznej odpowiedzi • odsetek zabiegów oszczędzających (BCS) • ocena przeżycia (OS, PFS, DFS)

TRYPHAENA (publikacja *Schneeweiss 2013*, doniesienie *Schneeweiss 2016*, raport EPAR Perjeta ; NCT00976989)

Interwencja i komparatory

Terapia neoadjuwantowa

FEC: chemioterapia 5-fluorouracyl 500 mg/m² pc., epirubicyna 100 mg/m² pc., cyklofosfamid 600 mg/m² pc.

T: trastuzumab 8 mg/kg (inicjująca), 6 mg/kg (kolejne)

P: pertuzumab 840 mg (inicjująca), 420 mg (kolejne)

Dx: docetaksel 75 mg/m² pc. z możliwością zwiększenia dawki do 100 mg/m² pc. przy braku toksyczności ograniczającej dawkowanie w 4. cyklu leczenia (tylko w ramionach A lub B)

Cp: karboplatyna: podawana w dawce pozwalającej uzyskać AUC 6 mg/ml × min

- Ramię A: 3 × P+T+FEC → 3 × P+T+Dx
- Ramię B: 3 × FEC → 3 × P+T+Dx
- Ramię C: 6 × P+T+Dx+Cp

Cykl leczenia trwa 21 dni

Dodatkowe leczenie: po terapii neoadjuwantowej chore otrzymywały:

- zabieg chirurgiczny, kontynuacja trastuzumabu do ukończenia 1 roku terapii
- leczenie adjuwantowe według praktyki danego ośrodka: radioterapia, chemioterapia, leczenie hormonalne

		Populacja					
Kryteria włączenia		<ul style="list-style-type: none"> • kobiety w wieku ≥ 18 lat • rak piersi HER2+ > 2 cm: <ul style="list-style-type: none"> – operacyjny (T2-3, N0-1, M0) – miejscowo zaawansowany (T2-3, N2 lub N3, M0; T4a-c, każdy N, M0) – zapalny (T4d, każdy N, M0) • stan sprawności ECOG 0 lub 1 • wyjściowy LVEF ≥ 55% <p>status HER2-dodatni potwierdzano centralnie badaniem immunohistochemicznym (wynik IHC3+) oraz metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH), wynik IHC2+ obowiązkowo wymagał potwierdzenia metodą FISH, by uznać nowotwór za HER2-dodatni</p>					
		Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • choroba przerzutowa (stadium IV) lub obustronny rak piersi • wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe (miejscowe lub systemowe) • inne nowotwory, z wyjątkiem raka <i>in situ</i> szyjki macicy, raka podstawnokomórkowego lub raka kolczystokomórkowego skóry • upośledzona czynność szpiku kostnego, wątroby lub nerek • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze • zawał serca w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania 				
Charakterystyka populacji	N (ITT)		Stan sprawności ECOG, n (%)	Rodzaj nowotworu, n (%)	Status HER2 (według FISH)	Główny wymiar wyjściowy guza w ocenie klinicznej piersi, mediana (zakres) [mm]	
grupa A	73	0	66 (90,4%)	OP: 53 (72,6%)	+	69 (94,5%)	53 (10-220)
		1	6 (8,2%)	LZ: 15 (20,5%)	-	0 (0,0%)	
		NZ	1 (1,4%)	ZAP: 5 (6,8%)	NZ	4 (5,5%)	
grupa B	75	0	66 (88,0%)	OP: 54 (72,0%)	+	69 (92,0%)	49 (19-120)

TRYPHAENA (publikacja *Schneeweiss 2013*, doniesienie *Schneeweiss 2016*, raport EPAR Perjeta ; NCT00976989)

	1	9 (12,0%)	LZ:	17 (22,7%)	-	1 (1,3%)		
	NZ	0 (0,0%)	ZAP:	4 (5,3%)	NZ	5 (6,7%)		
	0	68 (88,3%)	OP:	49 (63,6%)	+	73 (94,8%)		
grupa C	77	1	9 (11,7%)	LZ:	24 (31,2%)	-	2 (2,6%)	50 (15-200)
	NZ	0 (0,0%)	ZAP:	4 (5,2%)	NZ	2 (2,6%)		

NZ: nieznan, OP: rak operacyjny, LZ: rak lokalnie zaawansowany, ZAP: rak zapalny

Wyjściowe różnice między grupami
 charakterystyki wyjściowe pacjentek były dobrze zbalansowane między ocenianymi ramionami, z wyjątkiem większej liczby białych kobiet przydzielonych do ramienia „C”, oraz większego odsetka kobiet z lokalnie zaawansowaną chorobą w tym ramieniu. Ponadto, w ramieniu „C” odsetek chorych z operacyjnym nowotworem był niższy niż w pozostałych ramionach. Z kolei w ramieniu „B” obserwowano nieco wyższy niż w pozostałych ramionach odsetek kobiet z nowotworem ER-/PgR-, a w ramieniu „A” – z nowotworem HER2-dodatnim w ocenie IHC (amplifikacja 2+).

Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania	Chorzy poddani randomizacji	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Ukończenie badania (chore w dalszej obserwacji)
grupa A		73	73	72	70
grupa B		75	75	75	75
grupa C	300	77	77	76	74
łącznie		225 (75%)	225 (75%)	223 (74%)	219 (73%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (ramię A vs ramię B vs ramię C)

- 3-letnie przeżycie, % (95% CI):
 - OS: 94% (89%; 100%) vs 94% (89%; 100%) vs 93% (87%; 99%)
 - PFS: 89% (81%; 96%) vs 89% (81%; 96%) vs 87% (80%; 95%)
 - DFS: 87% (79%; 95%) vs 88% (80%; 96%) vs 90% (82%; 97%)
- pCR, n (%):
 - bpCR (ypT0/is): 45 (61,6%) vs 43 (57,3%) vs 51 (66,2%)
 - tpCR (ypT0/is ypN0): 41 (56,2%) vs 41 (54,7%) vs 49 (63,6%)
 - ypT0 vs 41 (56,2%): 36 (48,0%) vs 41 (53,2%)
 - GBG tpCR (ypT0 ypN0): 37 (50,7%) vs 34 (45,3%) vs 40 (51,9%)
- odpowiedź na leczenie ogółem (całkowita lub częściowa), n (%): 67 (91,8%) vs 71 (94,7%) vs 69 (89,6%)
- czas do uzyskania klinicznej odpowiedzi, mediana [tygodnie]: 3,6 vs 6,9 vs 4,9
- odsetek zabiegów oszczędzających (BSC) u chorych z planowaną mastektomią, n (%): 10 (21,7%) vs 6 (16,7%) vs 10 (27,0%)

Bezpieczeństwo, ramię A vs ramię B vs ramię C, okres leczenia neoadjuwantowego

- LVSD, n (%) [95% CI]: 4 (5,6%) [1,5%; 13,6%] vs 3 (4,0%) [0,8%; 11,2%] vs 2 (2,6%) [0,3%; 9,2%]
- objawowe LVSD, n (%) [95% CI]: 0 (0,0%) [0,0%; 5,0%] vs 2 (2,7%) [0,3%; 9,3%] vs 0 (0,0%) [0,0%; 4,7%]
- zmniejszenie LVEF \geq 10 p.p do < 50%, n (%) [95% CI]: 4 (5,6%) [1,5%; 13,6%] vs 4 (5,3%) [1,5%; 13,1%] vs 3 (3,9%) [0,8%; 11,1%]
- ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%): 20 (27,8%) vs 15 (20,0%) vs 27 (35,5%)
- najczęstsze AEs, %: biegunka (61,1% vs 61,3% vs 72,4%), łysienie (48,6% vs 52,0% vs 53,9%), nudności (52,8% vs 53,3% vs 44,7%)

TRYPHAENA (publikacja *Schneeweiss 2013*, doniesienie *Schneeweiss 2016*, raport EPAR Perjeta ; NCT00976989)

- najczęstsze AEs w 3. lub 4. stopniu ciężkości, %: neutropenia (47,2% vs 42,7% vs 46,1%), gorączka neutropeniczna (18,1% vs 9,3% vs 17,1%), leukopenia (19,4% vs 12,0% vs 11,8%)

Uwagi

- badanie opisano jako próbę z randomizacją bez zaślepienia, przydzielając chore do 3 grup leczenia różniących się liczbą cykli z pertuzumabem oraz zastosowaną chemioterapią
- w badaniu nie wykonano formalnego porównania między analizowanymi grupami, a wyniki przedstawiono w sposób opisowy, więc brak zaślepienia nie wpływał znacząco na ocenę
- badanie miało na celu głównie ocenę bezpieczeństwa kardiologicznego terapii neoadjuwantowej opartej na pertuzumabie
- w doniesieniu konferencyjnym *Schneeweiss 2016* przedstawiono informacje odnośnie 3-letniego przeżycia (OS, PFS, DFS), z materiałów EPAR Perjeta wykorzystano z kolei dane odnośnie czasu do uzyskania obiektywnej odpowiedzi klinicznej, które nie zostały zaprezentowane w głównej publikacji

Tabela 99. Charakterystyka (critical appraisal) badania TRAIN-2.

TRAIN-2 (publikacja *van Ramshorst 2016*; NCT01996267)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	2 (R1; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Holandia)	Sponsor	Roche Netherlands
Okres obserwacji	<u>ramy czasowe badania</u> : grudzień 2013 do listopad 2014		
Oszacowanie wielkości próby	wykonanie analizy bezpieczeństwa zaplanowano (<i>pre-specified safety analysis</i>) po wykonaniu operacji u pierwszych 110 chorych (po zakończeniu terapii neoadjuwantowej), która obejmuje 25% całkowitej zaplanowanej do włączenia populacji (N = 437)		
Analiza statystyczna	dla poszczególnych ramion przedstawiono statystyki opisowe		
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pCR (z ang. <i>pathologic Complete Response</i>) – brak jakichkolwiek resztkowych inwazyjnych komórek nowotworowych w obrębie piersi i pachy <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo – odsetek chorych z AEs ≥ 3. stopnia, lub ≥ 2. stopnia w przypadku kardiotoksyczności i neuropatii 		

Interwencja i komparatory

- **P+T+Px Cp (ramię A)** – 3 cykle: paklitaksel (80 mg/m² w 1 i 8 dniu), trastuzumab (6 mg/kg mc., dawka inicjująca 8 mg/kg mc.), karboplatyna (w dawce pozwalającej uzyskać AUC = 6 mg/ml × min) [T+Px Cp] + pertuzumab [P] (420 mg, dawka inicjująca 840 mg)
- **P+T+FEC (ramię B)** – 3 cykle – 3 razy w tygodniu 5-fluorouracyl (500 mg/m²), epirubicyna (90 mg/m²), cyklofosfamid (500 mg/m²) i trastuzumab (6 mg/kg mc., dawka inicjująca 8 mg/kg mc.) [T+FEC] + pertuzumab [P] (420 mg, dawka inicjująca 840 mg)

Następnie w obu ramionach 6 cykli: 3 razy w tygodniu P+T+Px Cp.

TRAIN-2 (publikacja van Ramshorst 2016; NCT01996267)

Operacja: przeprowadzona w ciągu 6 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii; wykonana ocena odpowiedzi patologicznej (wg holenderskich wytycznych).

Dodatkowe leczenie po operacji: trastuzumab w terapii adjuwantowej kontynuowany do ukończenia pełnego roku stosowania. Dalsza terapii adjuwantowa stosowana zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Dostosowanie dawki:

Hematologiczna toksyczność

- neutropenia (ANC < 1,0 × 10⁹/l)
- trombocytopenia (PC < 75 × 10⁹/l)
- neutropenia i trombocytopenia

Opóźnienie cyklu terapii do momentu ustąpienia toksyczności¹, maksymalnie do 2 tygodni²

- wprowadzenie G-CSF (kontynuacja do ostatniego cyklu)
- w trakcie G-CSF: 25% redukcja dawki CTH
- ramię B: 25% redukcja dawki FEC
- ramię A: 25% redukcja dawki karboplatyny
- ramię B: 25% redukcja dawki FEC
- ramię A: wprowadzenie G-CSF i 25% redukcja dawki karboplatyny

Niehematologiczna toksyczność

- niehematologiczna toksyczność ≥ 3 stopnia
- polineuropatia ≥ 2 stopnia

Opóźnienie cyklu terapii do momentu ustąpienia toksyczności³, maksymalnie do 2 tygodni⁴

- ramię B: 25% redukcja dawki FEC⁴
- ramię A: 25% redukcja dawki paklitakselu i karboplatyny⁴
- ramię B: 25% redukcja dawki FEC⁴
- ramię A: 25% redukcja dawki paklitakselu i karboplatyny⁴

Kardiotoksyczność

- zmniejszenie LVEF o ≥ 15 p.p. w stos. do wartości początkowej
- zmniejszenie LVEF o ≥ 10 p.p. przy LVEF < DGN

- zachować trastuzumab i pertuzumab i powtórzyć pomiar LVEF po 3 tyg.⁵ (wznowić jeśli spełnione są kryteria do kontynuacji)

¹ ustąpienie hematologicznej toksyczności zdef. jako ANC ≥ 1,0 × 10⁹/l i PC ≥ 75 × 10⁹/l;

² w przypadku opóźnienia terapii o > 2 tyg. (pod rząd lub łącznie wszystkich opóźnień) należy indywidualnie rozważyć postępowanie;

³ ustąpienie niehematologicznej toksyczności zdef. jako toksyczność max 2 stopnia, a dla polineuropatii max 1 stopnia;

⁴ chyba że toksyczność może być jednoznacznie powiązana z konkretnym lekiem i dostosowanie dawki tego leku wprowadzone;

⁵ całkowite zakończenie trastuzumabu i pertuzumabu jeśli w 2 kolejnych pomiarach wartość utrzymuje się lub wystąpią 3 pomiary tej wielkości.

Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • noworozpoznany, histologicznie potwierdzony naciekający rak piersi* • nadekspresja i/lub amplifikacja receptora HER2: <ul style="list-style-type: none"> – > 30% komórek inwazyjnych w metodzie immunohistochemicznej (IHC 3+) – amplifikacja genu HER2 > 6 kopii na jądro w hybrydyzacji <i>in situ</i>* • stan zaawansowania klinicznego II lub III; stan węzłów chłonnych zbadany w USG, biopsji cienkoigłowej, biopsji węzła wartowniczego lub skanu FDG-PET* 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • brak wcześniejszego leczenia • brak diagnozy innego nowotworu w wywiadzie • stan sprawności wg WHO (ECOG) 0-1 • LVEF ≥ 50% na początku badania (echokardiogram lub MUGA) • prawidłowa czynność wątroby (ALT, AST i bilirubina < 2,5 × GGN), nerek (klirens kreatyniny > 50 ml/min) i szpiku kostnego (ANC > 1,5 × 10⁹/l, płytki krwi > 100 × 10⁹/l)* • wcześniejsza radioterapia lub chemioterapia* • inny nowotwory złośliwe, z wyjątkiem raka <i>in situ</i>, leczonego ≥ 5 lat wcześniej z intencją wyleczenia, bez stosowania chemioterapii lub radioterapii* • obustronny, naciekający rak piersi* • przerzuty odległe (ocena wg lokalnych procedur) • aktualne leczenie przeciwnowotworowe lub terapia lekiem będących w trakcie badań • ciąża lub karmienie piersią 				
Charakterystyka populacji	* szczegóły na podstawie informacji w clinicaltrials.gov .				
	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Status sprawności wg WHO, n (%)	Zajęcie węzłów chłonnych	Stadium choroby, n (%)

TRAIN-2 (publikacja van Ramshorst 2016; NCT01996267)

ramię A	55	47 (32-73)	0: 49 (89%) 1: 6 (11%) nieznani: 0 (0%)	tak: 39 (71%) nie: 16 (29%)	II: 36 (65%) III: 19 (64%)
ramię B	55	48 (32-65)	0: 51 (93%) 1: 3 (5%) nieznani: 1 (2%)	tak: 36 (65%) nie: 19 (35%)	II: 23 (60%) III: 28 (40%)

Wyjściowe różnice między grupami

Nie podano informacji

Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania	Chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 cykl terapii	Ukończenie 9 cykli terapii	Operacja	Analiza
ramię A		55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)
ramię B		55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)
łącznie	110	110 (100%)	110 (100%)	110 (100%)	110 (100%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- w publikacji *van Ramshorst 2016* nie przedstawiono żadnych wyników dotyczących oceny skuteczności klinicznej

Bezpieczeństwo

	Ramię A (N = 55)		Ramię B (N = 55)		Ocena istotności dla AEs ≥ 3. st.
	3. st., n (%)	4. st., n (%)	3. st., n (%)	4. st., n (%)	
Hematologiczne AEs, ogółem					
niedokrwistość	7 (13%)	0 (0%)	14 (25%)	0 (0%)	p = 0,14
neutropenia	26 (47%)	2 (4%)	20 (36%)	9 (16%)	p = 1,00
trombocytopenia	6 (11%)	1 (2%)	7 (13%)	3 (5%)	p = 0,60
gorączka neutropeniczna	0 (0%)	0 (0%)	5 (9%)	0 (0%)	p = 0,06
W czasie cykli 1-3					
niedokrwistość	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 1,00
neutropenia	7 (13%)	1 (2%)	11 (20%)	7 (13%)	p = 0,04
trombocytopenia	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 0,50
gorączka neutropeniczna	0 (0%)	0 (0%)	4 (7%)	0 (0%)	p = 0,12
W czasie cykli 4-9¹					
niedokrwistość	7 (13%)	0 (0%)	14 (25%)	0 (0%)	p = 0,14
neutropenia	25 (46%)	1 (2%)	21 (38%)	2 (4%)	p = 0,57
trombocytopenia	5 (9%)	1 (2%)	7 (13%)	3 (5%)	p = 0,42
gorączka neutropeniczna	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	p = 1,00
Niehematologiczne AEs, ogółem					Ocena istotności dla AEs ≥ 3. st.
podwyższona aktywność ALT/AST	5 (9%)	0 (0%)	3 (5%)	0 (0%)	p = 0,72
reakcje nadwrażliwości	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 0,50
biegunka	10 (18%)	0 (0%)	3 (5%)	0 (0%)	p = 0,07
zmniejszenie frakcji wyrzutowej ²	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 1,00
zaburzenia elektrolitowe ³	3 (5%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	p = 0,36
zmęczenie	4 (7%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	p = 0,68
zakażenia (w jakimkolwiek miejscu) ⁴	2 (4%)	0 (0%)	4 (7%)	0 (0%)	p = 0,68
neuropatia obwodowa	3 (5%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	p = 1,00
omdlenie	4 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 0,12
W czasie cykli 1-3					
podwyższona aktywność ALT/AST	3 (5%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	p = 0,62

TRAIN-2 (publikacja van Ramshorst 2016; NCT01996267)

reakcje nadwrażliwości	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 0,50
biegunka	6 (11%)	0 (0%)	3 (5%)	0 (0%)	p = 0,49
zaburzenia elektrolitowe ³	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	p = 1,00
zmęczenie	2 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	p = 1,00
zakażenia (w jakimkolwiek miejscu) ⁴	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	p = 0,50
neuropatia obwodowa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 1,00
omdlenie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 1,00
W czasie cykli 4-9¹					
podwyższona aktywność ALT/AST	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	p = 1,00
reakcje nadwrażliwości	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 1,00
biegunka	5 (9%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	p = 0,11
zaburzenia elektrolitowe ³	3 (6%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 0,06
zmęczenie	4 (7%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	p = 0,21
zakażenia (w jakimkolwiek miejscu) ⁴	1 (2%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	p = 1,00
neuropatia obwodowa	3 (6%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	p = 0,68
omdlenie	4 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	p = 0,06

¹ w ramieniu A 4 cykl rozpoczęły 54 chore;

² frakcja wyrzutowa mierzona co 3 miesiące w trakcie terapii, a więc pierwszy pomiar wykonano w trakcie cyklu 4-9, o ile wcześniej nie wystąpiła taka konieczność;

³ zaburzenia elektrolitowe:: hipokalcemia (n = 1), hipokaliemia (n = 1), hipomagnezemia (n = 1), hiponatremia (n = 1), hipofosfatemia (n = 1)

⁴ zakażenia: dolnych dróg oddechowych (n = 1), górnych dróg oddechowych (n = 1), zęba (n = 1), dróg moczowych (n = 1), nieokreślonego miejsca (n = 1).

Uwagi

- w badaniu TRAIN-2 pacjentki otrzymały 9 cykli terapii pertuzumabem, co jest niezgodne z informacją w Charakterystyce Produktu Leczniczego, gdzie stwierdza się, że w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi pertuzumab powinien być podawany przez 3–6 cykli w skojarzeniu ze stosowanym w terapii neoadjuwantowej trastuzumabem i chemioterapią (ChPL Perjeta 2016); badanie włączono jedynie celem poszerzenia oceny bezpieczeństwa, można uznać, że wyniki odnośnie ryzyka zdarzeń niepożądanych mogą mieć charakter konserwatywny (ze względu na dłuższy okres terapii pertuzumabem)

Tabela 100. Charakterystyka (critical appraisal) badania Tiwari 2016.

Tiwari 2016			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia na podstawie danych z elektronicznego rejestru danych szpitalnych	Okres obserwacji	mediana około 14 miesięcy od momentu początkowej diagnozy raka piersi
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	1 (USA)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	w badaniu przedstawiono statystyki opisowe; do oceny różnic w podgrupach chorych HR+ i HR- zastosowano test Chi-kwadrat; w badaniu nie zaplanowano wielkości próby – włączono wszystkie dane z elektronicznego rejestru szpitalnego spełniające przyjęte kryteria selekcji		
Interwencja oraz komparatory	6 cykli P+T+CpDx <ul style="list-style-type: none"> Pertuzumab [P] (dawka inicjująca 840 mg, potem 420 mg w cyklach 2-6) + trastuzumab [T] (dawka inicjująca 8 mg/kg mc. w 1. cyklu, 6 mg/kg mc. w kolejnych cyklach) + chemioterapia: karboplatyna [Cp] (w dawce pozwalającej uzyskać AUC = 6 		

Tiwari 2016

<p>Kryteria włączenia</p>	<p>mg/ml × min) i docetaksel [Dx] (75 mg/m² pc.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki podawane 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu • po ukończeniu leczenia neoadjuwantowego: zabieg operacyjny (mastektomia lub lumpektomia) • Dodatkowe leczenie po operacji: radioterapia i hormonalna terapia adjuwantowa w razie konieczności; trastuzumab w terapii adjuwantowej kontynuowany do ukończenia pełnego roku stosowania. <p>Dodatkowe leczenie: 2. dnia każdego cyklu profilaktycznie podawano pegfilgrastim sc.; leki przeciwbiegunkowe nie były rutynowo przepisywane w ramach standardowej praktyki.</p> <p>Otrzymane leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaplanowane 6 cykli terapii neoadjuwantowej otrzymało 96% chorych ▪ 11% chorych wymagało ≥ 1 pominięcia dawki z powodu AEs ▪ 23% (16/70) wymagało redukcji dawki <ul style="list-style-type: none"> – redukcja dawki docetakselu i karboplatyny u 7,1% chorych – redukcja tylko dawki docetakselu u 5,7% <ul style="list-style-type: none"> • rak piersi HER2-dodatni, dodatni status guza określany za pomocą metody immunohistochemicznej (IHC 3+) lub w przypadku fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (wskaźnik FISH ≥ 2,0 lub liczba kopii genu HER2 ≥ 6,0) wg wytycznych ASCO/CAP 2013 • w stadium zaawansowania klinicznego I-III • terapia neoadjuwantowa wg schematu P+T+CpDx 				
<p>Kryteria wykluczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano 				
<p>Charakterystyka populacji</p>	<p>N</p>	<p>Mediana wieku [lata]</p>	<p>Status receptora HR</p>	<p>Stan sprawności wg ECOG</p>	<p>Stadium choroby</p>
<p>P+T+CTH</p>	<p>70</p>	<p>52,5</p>	<p>dodatni: 41 (58,5%) ujemny: 29 (41,4%)</p>	<p>0: 28 (40%) 1: 30 (42,8%)</p>	<p>I: 6 (8,5%) II: 48 (68,5%) III: 16 (22,8%)</p>
<p>Przeptyw chorych</p>	<p>wyniki przedstawiono dla wszystkich 70 chorych włączonych do badania</p>				
<p>Skuteczność kliniczna</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pCR: 37/70 (53%) <ul style="list-style-type: none"> – brak inwazyjnego lub nieinwazyjnego (DCIS/LCIS) guza w piersi i węzłach chłonnych [ypT0ypN0] <ul style="list-style-type: none"> ▪ w podgrupach HR- vs HR+: 20/29 (69%) vs 17/41 (41,4%), p = 0,02317 ▪ w podgrupie chorych z zajęciem węzłów chłonnych potwierdzonym w biopsji (15/36 [42%]): 60% • zabieg operacyjny: mastektomia 67%, lumpektomia 33% • zmniejszenie zaawansowania klinicznego odnośnie pachowych węzłów chłonnych (the rate of axillary downstaging): 19/36 (53%) w podgrupie pacjentek z zajęciem węzłami chłonnymi <ul style="list-style-type: none"> ▪ w podgrupach HR- vs HR+: 10/15 (66,6%) vs 9/21 (42,8%), p = 0,158 				
<p>Bezpieczeństwo N = 70</p>	<ul style="list-style-type: none"> • terapia była dobrze tolerowana • najczęstsze AEs: biegunka (47%) i zmęczenie (42,8%) • gorączka neutropeniczna: 2/70 (2,8%) • hospitalizacja z powodu AEs związanych z chemioterapią: 4/70 (5,7%) • nie stwierdzono objawowych zaburzeń czynności skurczowej lewej komory serca • bezobjawowe zmniejszenie LVEF o > 10%: u 4% chorych <p>nasilenie AEs było klasyfikowane wg CTCAE: CTCAE 1 stopnia: łagodne AEs, CTCAE 2-3 stopnia: umiarkowane AEs, CTCAE 4 stopnia: poważne (<i>severe</i>) AEs</p>				

Tiwari 2016

	<u>łagodne</u>	<u>umiarkowane</u>	<u>poważne</u>
biegunka	32,8%	12,8%	1,4%
zmęczenie	42,8%	2,8%	0%
bóle mięśniowe	15,7%	0%	0%
neuropatia	17,1%	9,9%	0%
cytopenie	2,8%	5,6%	2,8%
nudności/wymioty	27,1%	2,8%	1,4%
wysypka	8,5%	1,4%	0%
zapalenie błony śluzowej	4,2%	0%	0%

Uwagi

- odnaleziono doniesienie konferencyjne *Tiwari 2015*, w którym zaprezentowano wyniki badania przed jego publikacją pełnotekstową, abstrakt ten nie wnosi dodatkowych informacji, w związku z czym nie został włączony do raportu; w abstrakcie podano informację, że 71 chorych spełniło kryteria włączenia i dla takiej liczby chorych prezentowane są wyniki, natomiast w publikacji podano, że liczba chorych spełniających kryteria włączenia wynosi 70 i dla populacji tej wielkości prezentowane są wyniki; dodatkowo w streszczeniu na wstępie publikacji podano że 23% (16/71) chorych wymagało redukcji dawki, podczas gdy dalej w tekście wartość ta wynosiła 23% (16/70) – rozbieżność nie została nigdzie wyjaśniona i stanowi ograniczenie wiarygodności badania
- autorzy badania przedstawili ograniczenia własne badania:
 - relatywnie mała wielkość próby
 - możliwość niedoszacowania bezpieczeństwa terapii P+T+CTH w związku z retrospektywnym charakterem próby oraz brakami w dokumentacji AEs w elektronicznej bazie danych medycznych

Tabela 101. Charakterystyka (critical appraisal) badania Singh 2017.

Singh 2017			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia na podstawie danych z elektronicznego rejestru danych szpitalnych	Okres obserwacji	włączono dane z okresu: 1 września 2013 do 1 marca 2015
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	1 (USA)	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	w badaniu przedstawiono statystyki opisowe; w badaniu nie zaplanowano wielkości próby – włączono wszystkie dane z elektronicznego rejestru szpitalnego spełniające przyjęte kryteria selekcji		
Interwencja oraz komparatory	<p>4 cykle dd DoxC: gęsta dawka (<i>dose-dense</i>) doksorubicyny + cyklofosamid (60-600 mg/m²) co 2 tygodnie, następnie</p> <p>Px+T+P: paklitaxel (80 mg/m²) co tydzień przez 12 tygodni + trastuzumab (dawka inicjująca 8 mg/kg mc., następnie 6 mg/kg mc.) + pertuzumab (dawka inicjująca 840 mg, następnie 420 mg) co 3 tygodnie od momentu rozpoczęcia Px</p> <p>Dalsze postępowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> po ukończeniu leczenia neoadjuwantowego: zabieg operacyjny (usunięcie piersi i 		

Singh 2017

Kryteria włączenia	<p>węzłów chłonnych)</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjentki bez klinicznych cech zajęcia węzłów chłonnych w momencie rozpoznania miały wykonaną biopsję węzła wartowniczego (SNB, <i>sentinel node biopsy</i>) po leczeniu neoadjuwantowym. Chore z wyjściowo zajęтыми węzłami chłonnymi, u których po terapii neoadjuwantowej ustąpiły cechy zajęcia klinicznego, miały wykonaną SNB z podwójnym mapowaniem znacznikiem radioizotopowym i barwnikowym (koloide siarkowym izotopu technetu-99m oraz błękitem izosulfanu) i pobierano przynajmniej 3 węzły chłonne wartownicze (SN). Usunięcie pachowych węzłów chłonnych (ALND, <i>axillary lymph node dissection</i>) było wskazane u pacjentek z zajęтыми węzłami SN, u pacjentek u których nie powiodło się mapowanie SN albo pobrano mniej niż 3 SN Dodatkowe leczenie: pegylowany G-CSF, z każdą dawką dd DoxC. <p>Otrzymane leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – mediana liczby cykli dd DoxC: 4 (zakres: 1-4) – mediana liczby cykli Px: 4 (zakres: 1-4) – mediana liczby cykli T: 6 (zakres: 3-8) – mediana liczby cykli P: 6 (zakres: 2-8) rak piersi HER2-dodatni, dodatni status guza określany za pomocą metody immunohistochemicznej (IHC 3+) lub fluorescencyjną hybrydyzacją in situ (wskaźnik FISH $\geq 2,0$) terapia neoadjuwantowa w okresie od 1.09.2013 do 1.03.2015 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 				
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana wielkości guza [cm]	Status HER2	Status HR
dd DoxC + Px+T+P	57	46 (26-68)	4	IHC dodatni: 49 (86%) FISH dodatni: 8 (14%)	HR+: 44 (77%) HR-: 13 (23%)
Przeptyw chorych	<p>przejrzano dane medyczne 66 pacjentek, spośród których ocena pCR była możliwa do wykonania dla 57 pacjentek; 9 pacjentek wykluczono (u 3 nie stosowano schematu z antracyklinami, u 1 dane szpitalne były niekompletne, u 1 w czasie chemioterapii stwierdzono przerzuty, 1 chora otrzymała dd DoxC po operacji, 2 chore nie otrzymywały Px co tydzień)</p> <p>Odsetek chorych z poszczególnymi kategoriami całkowitej odpowiedzi patologicznej (% , N = 57):</p>				
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> bpCR (ypT0/is): 41 (72%) bpCR (ypT0): 30 (53%) tpCR (ypT0/is ypN0): 41 (72%) GBG tpCR (ypT0 ypN0): 30 (53%) pCR w węzłach (ypN0): 22/26 (85%) (w populacji chorych z udokumentowanym biopsją zaangażowaniem węzłów chłonnych przed rozpoczęciem terapii neoadjuwantowej) 				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> u 1 pacjentki po pierwszym cyklu dd DoxC rozwinął się rumień wielopostaciowy (<i>Stevens–Johnson syndrome</i>) – pacjentka nie otrzymała powtórnego leczenia u 1 chorej po 3 cyklach wystąpił obrzęk i złuszczenie naskórka palców rąk, które doprowadziło do zakończenia terapii dd DoxC stosowanie paklitakselu przerwano u 6 chorych, z powodu: zapalenie płuc (n = 2), reakcja alergiczna (n = 2), nawracające zapalenie tkanki łącznej ręki po wynaczeniach spowodowanych wcześniejszym stosowaniem antracyklin (n = 1), prefe- 				

Singh 2017

	rencji pacjentki (n = 1)
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> ośrodek: <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i>

Tabela 102. Charakterystyka (critical appraisal) badania *GeparSepto*.

GeparSepto (Loibl 2016, Loibl 2016a)

Rodzaj badania	analiza w podgrupie badania <i>GeparSepto</i>	Okres leczenia	24 tygodnie
Skala NICE	8/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	69 (Niemcy)	Sponsor	Celgene, Roche
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> cel: ocena całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR, z ang. <i>pathological complete response</i>) na leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem, które podawano wspólnie najpierw z nab-paklitaksellem lub paklitaksellem, a w kolejnych cyklach z epirubicyną i cyklofosfamidem w analizie założono włączenie około 400 pacjentek z rakiem piersi HER2+ w ocenie bezpieczeństwa wyniki pacjentek z rakiem piersi HER2+ porównywano z populacją chorych z rakiem piersi HER2- z wykorzystaniem testu Fishera, ocenę skuteczności przedstawiono w większości w sposób opisowy 		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> 8 cykli leczenia (po 3 tygodnie) 4 pierwsze cykle: paklitaksel lub nab-paklitaksel (80 mg/m² pc. podawany dożylnie w 1., 8. i 15. dniu każdego cyklu) + pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem (odpowiednio dożylnie w dawce początkowej 840 mg, a następnie 420 mg i w dawce początkowej 8 mg/kg mc., następnie 6 mg/kg mc., oba co 3 tygodnie) 4 kolejne cykle: epirubicyna (90 mg/m² pc. dożylnie w dniach 1.-22. każdego cyklu) + cyklofosfamid (600 mg/m² pc. dożylnie w 1. dniu każdego cyklu) + pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem (j.w.) po wykonaniu zabiegu chirurgicznego chore kontynuowały trastuzumab do ukończenia 1 roku terapii dawki paklitakselu, nab-paklitakselu, epirubicyny i cyklofosfamidu zredukowano w przypadku wystąpienia poważnych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w badaniu nie rekomendowano redukcję dawek pertuzumabu i trastuzumabu, ale ich czasowe przerwanie w przypadku wystąpienia AEs z nimi związanych 		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjentki w wieku ≥ 18 lat jednostronny lub obustronny, wcześniej nieleczony pierwotny inwazyjny rak piersi wykonana centralna ocena histologiczna statusu receptora HR i HER2 z wykorzystaniem biopsji rdzeniowej, ocena ekspresji antygenu proliferacyjnego Ki-67 i SPARC (osteonektyna) oraz ocena obecności limfocytów TIL rozmiar guza: (bez dodatkowych czynników ryzyka) i > 1 cm (z jednym z następujących czynników ryzyka: kliniczne lub patologiczne zajęcie węzłów chłonnych albo HR- [< 1% barwienie immunohistochemiczne białek progesteronowych i/lub estrogenowych białek] albo HER2+ [barwienie immunohistochemiczne 3+ lub 2+ z amplifikacją genów ≥ 2] albo Ki67 > 20%) LVEF ≥ 55% całkowita liczba neutrofilów ≥ 2,0 × 10⁹/l, całkowita liczba płytek krwi ≥ 100 × 10⁹/l, 		

GeparSepto (Loibl 2016, Loibl 2016a)

Kryteria wykluczenia	<p>stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl, bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN, AST i ALT $\leq 1,5 \times$ GGN, fosfataza alkaliczna $\leq 2,5 \times$ GGN</p> <ul style="list-style-type: none"> rozmiar guza < 1 cm przerzuty rozpoznana lub podejrzewana choroba serca wcześniejsze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe lub neuropatia sensoryczna ≥ 2. stopnia istotne schorzenie układu pokarmowego współtowarzysząca terapia innym lekiem przeciwnowotworowym lub lekiem w fazie badań 				
Charakterystyka populacji	N	Wiek	Stan guza pierwotnego	Status receptora hormonalnego	Stopień zaawansowania nowotworu
Rak piersi HER2+	396	<p>< 30: 12 (3,0%)</p> <p>30 - < 40: 61 (15,4%)</p> <p>40 - < 50: 133 (33,6%)</p> <p>50 - < 60: 102 (25,8%)</p> <p>60 - < 70: 74 (18,7%)</p> <p>≥ 70: 14 (3,5%)</p>	<p>cT1-3: 368 (92,9%)</p> <p>cT4a-c: 13 (3,3%)</p> <p>cT4d: 15 (3,8%)</p>	<p>ER- i PR-: 107 (27,0%)</p> <p>ER- i/lub PR+: 289 (73,0%)</p>	<p>G1: 5 (1,3%)</p> <p>G2: 192 (48,5%)</p> <p>G3: 199 (50,3%)</p>
Przebieg chorych	<p>do analizy włączono 402 pacjentki z rakiem piersi HER2+, które poddano randomizacji; 396 z nich otrzymało zaplanowane leczenie; przedwcześnie leczenie taksanami zakończyło 51 chorych, a terapię EC 25 pacjentek; najczęstszą przyczyną terapii było odpowiednio zdarzenia niepożądane (42 chore) i decyzja pacjentki (11 chorych); żadna z chorych uwzględnionych w analizie nie została utracona z obserwacji</p>				
Skuteczność kliniczna	<p>P+ T + Px lub EC (N = 197) vs P+ T + nab-Px lub EC (N = 197) vs P + T + CTH (łącznie) (N = 396):</p> <ul style="list-style-type: none"> pCR (ypT0 ypN0): 106 (53,8%) vs 123 (61,8%) vs 229 (57,8%) pCR (ypT0/is ypN0): 124 (62,9%) vs 138 (69,3%) vs 262 (66,2%) 				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> jakiegokolwiek AEs: 100% jakiegokolwiek AEs w ≥ 3. stopniu: 85,4% ciężkie AEs: 26,3% najczęstsze jakiegokolwiek AEs w jakimkolwiek stopniu: niedokrwistość (94,2%), leukopenia (92,9%) i neutropenia (85,9%) najczęstsze AEs w ≥ 3. stopniu: neutropenia (63,9%), leukopenia (48,2%) i biegunka (7,6%) AEs doprowadziły do przerwania terapii taksanami u 10,6% pacjentek i schematem EC u 2,3% chorych 1 zgon z powodu obniżenia wartości LVEF do zakresu 30-40% 				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> ponieważ porównanie paklitakselu standardowego z nab-paklitaksemem nie było celem niniejszego raportu – badanie opisano jako próbę bez grupy kontrolnej, przedstawiając wyniki dla populacji chorych z HER2+ rakiem piersi, przy czym podano wyniki dla obu wyróżnionych schematów terapii taksanami w ocenie skuteczności pacjentki z brakiem danych traktowano jako chore nieodpowiadające na leczenie ocenę bezpieczeństwa przedstawiono w populacji mITT, czyli chorych, które rozpoczęły leczenie po randomizacji 				

GeparSepto (Loibl 2016, Loibl 2016a)

- ponieważ w zaplanowanej wstępnej (*interim*) analizie bezpieczeństwa w grupie nab-paklitakselu wykazano znaczny odsetek przerwania leczenia i neuropatii czuciowej dawka leku została zmniejszona ze 150 mg/m² pc. do 125 mg/m² pc. tygodniowo

Tabela 103. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Mortimer 2014.

Mortimer 2014 (publikacja Mortimer 2014, doniesienie Mortimer 2015)

Metodyka	
Rodzaj badania	Opis zidentyfikowanych przypadków specyficznych infekcji gronkowcowych
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	nie dotyczy
Liczba ośrodków	1
Okres obserwacji	marzec-październik 2014
Oszacowanie wielkości próby	nie dotyczy
Analiza statystyczna	nie przeprowadzono analiz statystycznych
Punkty końcowe	nie określono

Klasyfikacja AOTMiT IVC

Sponsor NCI (*National Cancer Institute*)

Interwencja i komparatory

W grupie pacjentek przedstawionej w publikacji *Mortimer 2014* (N = 18) – 12 (67%) z nich otrzymywało lek w terapii neoadjuwantowej, 4 (22%) w ramach terapii adjuwantowej, natomiast 2 (11%) kobiety otrzymywały pertuzumab w leczeniu choroby przerzutowej.

W populacji uaktualnionej o dodatkowe 7 pacjentek (N = 25), opisanej w doniesieniu konferencyjnym *Mortimer 2015*, pacjentki otrzymywały następujące schematy leczenia:

- pertuzumab wraz z trastuzumabem, docetakselem oraz karboplatiną: 12 (48%) chorych;
- pertuzumab, trastuzumab oraz nab-paklitaksel: 6 (24%) kobiet;
- pertuzumab, trastuzumab oraz docetaksel: 5 (20%) chorych;
- pertuzumab i trastuzumab: 2 (8%) kobiet.

Populacja

Kryteria włączenia	Nie przedstawiono. Opisano wszystkie przypadki nietypowych zakażeń gronkowcami, zaobserwowanych w ośrodku podczas terapii z pertuzumabem	
Kryteria wykluczenia		
Charakterystyka populacji	Mortimer 2014 (N = 18)	Mortimer 2015 (N = 25)
mediana wieku (zakres) [lata]	51 (33-67)	51 (33-67)
Liczba chorych:	Mortimer 2014: 18 Mortimer 2015: 25	

Mortimer 2014 (publikacja *Mortimer 2014*, doniesienie *Mortimer 2015*)**Wyniki**

Najważniejsze wyniki dla aktualnej kohorty pacjentek (*Mortimer 2015*):

- stan zapalny mieszków włosowych głowy, podbrzusza i/lub pośladków: 17 (68%) kobiet
- ropnie: 8 (32%) kobiet, u 4 (16,%) konieczne było nacięcie i osuszenie ropnia
- zapalenie tkanki łącznej: 2 (8%) kobiety
- poważne (*severe*) infekcje paznokci oraz okolic paznokci: 3 (12%) kobiety; u 1 (4%) konieczne było usunięcie 2 paznokci
- obniżenie stężenia immunoglobulin: 8/15 (53,3%) kobiet (wśród kobiet z wykonanym testem immunoglobulin)
- zgon: 1 (4%)

Uwagi

- w publikacji *Mortimer 2014* oraz doniesieniu konferencyjnym *Mortimer 2015* opisano przypadki nietypowych infekcji skóry oraz paznokci, które odnotowano w trakcie terapii opartej na pertuzumabie i trastuzumabie w ośrodku *City of Hope Comprehensive Cancer Center* (USA)
- autorzy postulują, że obserwowane zdarzenia związane z zakażeniami paznokci oraz skóry mogą być wcześniej niezidentyfikowanym zdarzeniem niepożądanym związanym z terapią pertuzumabem

3.8. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.9. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	4
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	4
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	4
Tabela 4. Schemat PICOS dla przeglądu badań pierwotnych i dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa.....	4
Tabela 5. Przeglądy systematyczne oceniające pertuzumab w neoadjuwantowej terapii HER2+ raka piersi.....	4
Tabela 6. Charakterystyka metodyki badania z randomizacją NeoSphere.....	4
Tabela 7. Wynik oceny jakości badania RCT NeoSphere w skali Jadad.....	4
Tabela 8. Przepływ chorych w badaniu NeoSphere.....	4
Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT NeoSphere przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.....	4
Tabela 10. Kryteria selekcji chorych w badaniu NeoSphere.....	4
Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu NeoSphere.....	4
Tabela 12. Opis interwencji stosowanej w badaniu NeoSphere: stosowane farmakoterapie i inne modalności leczenia.....	4
Tabela 13. Opis interwencji stosowanej w badaniu NeoSphere: zasady zmian dawek i przerywania stosowania poszczególnych leków.....	4
Tabela 14. Opis interwencji stosowanej w badaniu NeoSphere: ekspozycja na leki (populacja „safety”).....	4
Tabela 15. Definicje punktów końcowych w badaniu NeoSphere.....	4
Tabela 16. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) po leczeniu neoadjuwantowym; badanie NeoSphere.....	4
Tabela 17. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź kliniczną (CR) na leczenie neoadjuwantowe; badanie NeoSphere.....	4
Tabela 18. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź kliniczną ogółem (ORR) na leczenie neoadjuwantowe; badanie NeoSphere.....	4
Tabela 19. Ocena czasu do odpowiedzi klinicznej; badanie NeoSphere.....	4
Tabela 20. Ocena przeżycia bez progresji (PFS); badanie NeoSphere.....	4
Tabela 21. Ocena przeżycia bez wznowy (DFS); badanie NeoSphere.....	4
Tabela 22. Liczba i odsetek chorych, u których wykonano zabieg oszczędzający zamiast wyjściowo planowanej amputacji; badanie NeoSphere.....	4
Tabela 23. Zdarzenia niepożądane ogółem; badanie NeoSphere.....	4

Tabela 24. Poważne zdarzenia niepożądane (≥ 3 stopień nasilenia); badanie NeoSphere.	4
Tabela 25. Ciężkie zdarzenia niepożądane; badanie NeoSphere.	4
Tabela 26. Kardiologiczne zdarzenia niepożądane; badanie NeoSphere.	4
Tabela 27. Zgony; badanie NeoSphere.	4
Tabela 28. Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego; badanie NeoSphere.	4
Tabela 29. Charakterystyka metodyki badania z randomizacją TRYPHAENA.	4
Tabela 30. Wynik oceny jakości badania TRYPHAENA w skali Jadad.	4
Tabela 31. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu RCT TRYPHAENA przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.	4
Tabela 32. Przepływ chorych w badaniu TRYPHAENA.	4
Tabela 33. Kryteria selekcji chorych w badaniu TRYPHAENA.	4
Tabela 34. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu TRYPHAENA.	4
Tabela 35. Opis interwencji stosowanej w badaniu TRYPHAENA.	4
Tabela 36. Ekspozycja na leki w badaniu TRYPHAENA.	4
Tabela 37. Definicje punktów końcowych skuteczności klinicznej w badaniu TRYPHAENA.	4
Tabela 38. Ocena 3-letniego przeżycia; badanie TRYPHAENA.	4
Tabela 39. Ocena całkowitej odpowiedzi patologicznej; badanie TRYPHAENA.	4
Tabela 40. Ocena odpowiedzi na leczenie w okresie neoadjuwantowym; badanie TRYPHAENA.	4
Tabela 41. Odsetek zabiegów oszczędzających; badanie TRYPHAENA.	4
Tabela 42. Upośledzenie czynności lewej komory serca (LVSD); badanie TRYPHAENA.	4
Tabela 43. Zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF); badanie TRYPHAENA.	4
Tabela 44. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych; badanie TRYPHAENA.	4
Tabela 45. Zdarzenia niepożądane odnotowane w fazie leczenia neoadjuwantowego; badanie TRYPHAENA.	4
Tabela 46. Poszczególne zdarzenia niepożądane odnotowane w fazie leczenia adjuwantowego; badanie TRYPHAENA.	4
Tabela 47. Charakterystyka metodyki badania TRAIN-2.	4
Tabela 48. Wynik oceny jakości badania TRAIN-2 w skali Jadad.	4
Tabela 49. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu TRAIN-2 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.	4
Tabela 50. Przepływ chorych w badaniu TRAIN-2.	4
Tabela 51. Kryteria selekcji chorych w badaniu TRAIN-2.	4
Tabela 52. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu TRAIN-2.	4
Tabela 53. Opis interwencji stosowanej w badaniu TRAIN-2.	4

Tabela 54. Dostosowanie dawki w badaniu TRAIN-2.....	4
Tabela 55. Otrzymane leczenie w trakcie badania TRAIN-2.....	4
Tabela 56. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia odnotowane w badaniu TRAIN-2.....	4
Tabela 57. Ocena kardiotoxyczności w badaniu TRAIN-2.....	4
Tabela 58. Charakterystyka metodyki badania Tiwari 2016.	4
Tabela 59. Przeptyw chorych w badaniu Tiwari 2016.	4
Tabela 60. Kryteria selekcji chorych w badaniu Tiwari 2016.	4
Tabela 61. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu Tiwari 2016.....	4
Tabela 62. Opis interwencji stosowanej w badaniu Tiwari 2016.	4
Tabela 63. Ekspozycja na leki w badaniu Tiwari 2016.	4
Tabela 64. Wyniki analizy skuteczności w badaniu Tiwari 2016.	4
Tabela 65. Zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie; badanie Tiwari 2016.	4
Tabela 66. Łagodne, umiarkowane i poważne zdarzenia niepożądane; badanie Tiwari 2016.	4
Tabela 67. Charakterystyka metodyki badania Singh 2017.	4
Tabela 68. Przeptyw chorych w badaniu Singh 2017.	4
Tabela 69. Kryteria selekcji chorych w badaniu Singh 2017.....	4
Tabela 70. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu Singh 2017.....	4
Tabela 71. Opis interwencji stosowanej w badaniu Singh 2017.	4
Tabela 72. Ekspozycja na leki w badaniu Singh 2017.....	4
Tabela 73. Definicje całkowitej odpowiedzi patologicznej w badaniu Singh 2017.	4
Tabela 74. Częstość uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej w podgrupie chorych z rakiem piersi HER2+ z badania Singh 2017.....	4
Tabela 75. Charakterystyka analizy w podgrupie chorych z rakiem piersi HER2+ z badania GeparSepto.	4
Tabela 76. Przeptyw chorych w podgrupie chorych z rakiem piersi HER2+ z badania GeparSepto.	4
Tabela 77. Kryteria selekcji chorych w badaniu GeparSepto.	4
Tabela 78. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentek z HER2+ rakiem piersi z badania GeparSepto.	4
Tabela 79. Opis interwencji stosowanej w podgrupie chorych z rakiem piersi HER2+ z badania GeparSepto.....	4
Tabela 80. Definicje całkowitej odpowiedzi patologicznej w badaniu GeparSepto.....	4
Tabela 81. Częstość uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej w podgrupie chorych z rakiem piersi HER2+ z badania GeparSepto.	4

Tabela 82. Liczba i odsetek chorych z rakiem piersi HER2+ z poszczególnymi AEs w jakimkolwiek stopniu; badanie GeparSepto.....	4
Tabela 83. Liczba i odsetek chorych z rakiem piersi HER2+ z AEs w 3-4. stopniu; badanie GeparSepto.	4
Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa serii przypadków opisanych w publikacji Mortimer 2014 oraz doniesieniu Mortimer 2015.....	4
Tabela 85. Podsumowanie ADRs u pacjentów leczonych produktem Perjeta w schematach leczenia choroby przerzutowej i leczenia neoadjuwantowego^ (ChPL Perjeta 2016).....	4
Tabela 86. Charakterystyka danych zawartych w udostępnionych raportach PSUR.	4
Tabela 87. Ocena bezpieczeństwa pertuzumabu w okresie po dopuszczeniu do obrotu (EMA)	4
Tabela 88. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w populacji chorych na HER2+ raka piersi.	4
Tabela 89. Podsumowanie wyników badań uwzględnionych w analizie klinicznej.	4
Tabela 90. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration. .	4
Tabela 91. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	4
Tabela 92. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	4
Tabela 93. Ocena przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR.	4
Tabela 94. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	4
Tabela 95. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	4
Tabela 96. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	4
Tabela 97. Charakterystyka (critical appraisal) badania NeoSphere.....	4
Tabela 98. Charakterystyka (critical appraisal) badania TRYPHAENA.	4
Tabela 99. Charakterystyka (critical appraisal) badania TRAIN-2.	4
Tabela 100. Charakterystyka (critical appraisal) badania Tiwari 2016.....	4
Tabela 101. Charakterystyka (critical appraisal) badania Singh 2017.....	4
Tabela 102. Charakterystyka (critical appraisal) badania GeparSepto.	4
Tabela 103. Charakterystyka (critical appraisal) badania Mortimer 2014.	4

3.10. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	4
Wykres 2. Schemat badania NeoSphere.....	4
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT NeoSphere.....	4
Wykres 4. Schemat badania TRYPHAENA.....	4
Wykres 5. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu TRYPHAENA.....	4
Wykres 6. Schemat badania TRAIN-2.....	4
Wykres 7. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu TRAIN-2.....	4
Wykres 8. Schemat badania Singh 2017.....	4
Wykres 9. Schemat interwencji stosowany w podgrupie pacjentek z HER2+ rakiem piersi z badania GeparSepto.....	4