

Kadcyla[®]

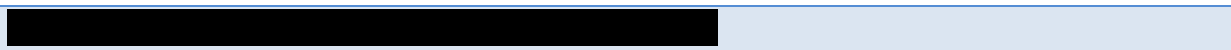
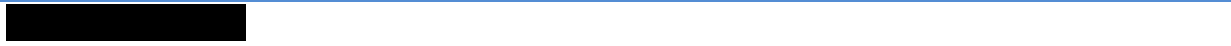
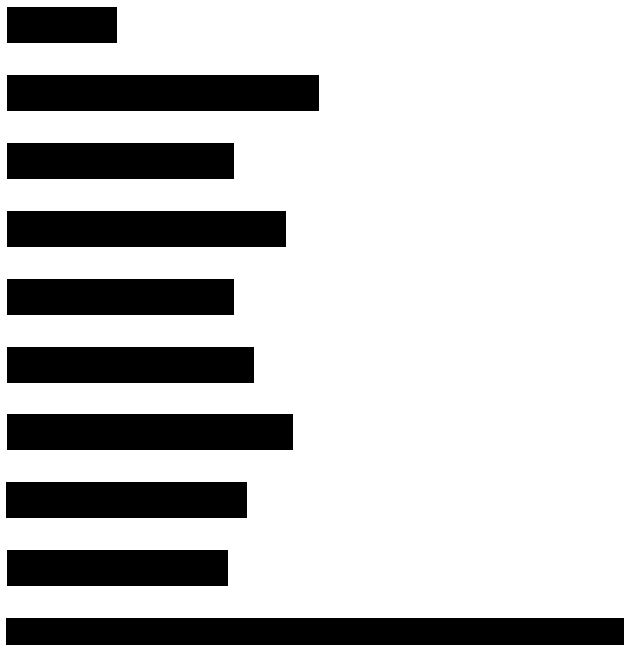
(trastuzumab emtanzyna)

*w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo
zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi,
poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem*

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2018



Spis treści

Spis treści.....	2
Streszczenie	6
Wykaz skrótów	19
1. Analiza kliniczna	22
1.1. Cel opracowania	23
1.2. Metodyka	23
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	23
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	28
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	28
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	29
1.2.5. Analiza statystyczna.....	29
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	31
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	54
1.5. Badanie z randomizacją <i>EMILIA</i> – trastuzumab emtanzyna vs lapatynib + kapecytabina, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i taksanami	56
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań	56
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	61
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	65
1.5.4. Skuteczność kliniczna	66
1.5.5. Bezpieczeństwo	84
1.6. Badanie z randomizacją <i>TH3RESA</i> – trastuzumab emtanzyna vs wybór lekarza, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i lapatynibem.....	115
1.6.1. Opis metodyki włączonych badań	115
1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji	120
1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	123
1.6.4. Skuteczność kliniczna	126
1.6.5. Bezpieczeństwo	137
1.7. Badania bez randomizacji.....	161
1.7.1. Opis metodyki włączonych badań	161
1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji	163

1.7.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	166
1.7.4.	Skuteczność kliniczna	167
1.7.5.	Bezpieczeństwo	170
1.8.	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej.....	176
1.8.1.	Opis metodyki włączonych badań	176
1.8.2.	Charakterystyka włączonej populacji	179
1.8.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	187
1.8.4.	Skuteczność kliniczna	188
1.8.5.	Bezpieczeństwo	198
1.9.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.	208
1.10.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPRL, EMA oraz FDA	213
1.11.	Badania w toku	215
1.12.	Wyniki.....	217
1.13.	Ograniczenia	236
1.14.	Dyskusja.....	239
1.15.	Wnioski końcowe	249
2.	Piśmiennictwo	251
3.	Załączniki	260
3.1.	Badanie EMILIA – wyniki dla podgrupy chorych z przerzutami do OUN.....	261
3.1.1.	Opis metodyki badania.....	261
3.1.2.	Charakterystyka włączonej populacji	261
3.1.3.	Bezpieczeństwo	264
3.1.4.	Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	266
3.2.	Badanie EMILIA – wyniki dla podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności/braku przerzutów do wątroby	267
3.2.1.	Opis metodyki badania.....	267
3.2.2.	Charakterystyka włączonej populacji	267
3.2.3.	Bezpieczeństwo	268
3.2.4.	Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	280
3.3.	Badanie TH3RESA – wyniki dla podgrup chorych wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak obecności przerzutów do wątroby.....	282
3.3.1.	Opis metodyki badania.....	282

3.3.2.	Charakterystyka włączonej populacji	282
3.3.3.	Bezpieczeństwo	283
3.3.4.	Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	293
3.4.	Opis skal wykorzystanych w raporcie	295
3.4.1.	Narzędzie „ <i>risk of bias</i> ”	295
3.4.2.	Narzędzie AMSTAR 2	296
3.4.3.	Kwestionariusz FACT-B	302
3.4.4.	Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda	302
3.4.5.	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30/QLQ-BM22	303
3.4.6.	Skala DAS	304
3.4.7.	Skala Jadad	304
3.4.8.	Skala NICE	304
3.5.	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	306
3.6.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	310
3.7.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia	312
3.8.	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	315
3.9.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	316
3.10.	Analiza doniesień konferencyjnych	319
3.11.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	321
3.12.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy	322
3.12.1.	badanie EMILIA	322
3.12.2.	badanie TH3RESA	325
3.12.3.	badanie Burris 2011	328
3.12.4.	badanie Krop 2012	330
3.12.5.	badanie Gupta 2013	331
3.12.6.	badanie Dzimitrowicz 2016	333
3.12.7.	badanie Fabi 2017	334
3.12.8.	badanie Jacot 2016	336
3.12.9.	badanie Okines 2017	337
3.12.10.	badanie Vici 2017	339
3.12.11.	badanie Yardley 2015	340

3.13. Wkład autorów w opracowanie raportu	344
3.14. Spis tabel	345
3.15. Spis wykresów	352

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej trastuzumabu emtanzyny (*Kadcyla*®) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, po uprzedniej terapii trastuzumabem i taksanem (w połączeniu lub oddzielnie), po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby albo z nawrotem choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.

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. Metodę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej trastuzumabu emtanzyny włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją (RCT), opublikowane w postaci pełnych tekstów, według schematu PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli pacjenci z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzuto-

wym rakiem piersi, poddani wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem (w połączeniu lub oddzielnie), po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego;

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – trastuzumab emtanzyna (*Kadcyla*) stosowany w monoterapii w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) w dawce zarejestrowanej (3,6 mg/kg masy ciała);
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – lapatynib z kapecytabiną (refundowana technologia opcjonalna), leczenie z wyboru lekarza po zastosowaniu lapatynibu (chemioterapia w monoterapii lub skojarzeniu – refundowana technologia opcjonalna; kontynuacja blokady HER2 – trastuzumab lub lapatynib stosowane pomimo progresji w skojarzeniu z chemioterapią/hormonoterapią lub ze sobą – optymalna technologia opcjonalna rekomendowana przez wytyczne);
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*); obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *Objective Response Rate*); czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. *Duration of Response*); wyniki zorientowane na pacjenta (PROs, z ang. *Patient-Related Outcomes*); bezpieczeństwo.

Oprócz badań z randomizacją, uwzględniono badania eksperymentalne bez randomizacji oraz badania dotyczące efektywności praktycznej (bez względu na obecność grupy kontrolnej, opublikowane w wersji pełnotekstowej) – przyjęto, że w analizie zostaną uwzględnione próby opisujące ≥ 30 chorych. W analizie skuteczności praktycznej (bazującej głównie na badaniach retrospektywnych) założono, że T-DM1 będzie stosowany zgodnie z warunkami rejestracji, a więc nie wykluczano publikacji, w których nie podano precyzyjnych informacji o dawkowaniu lub wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i taksanami, ponieważ warunki

dopuszczenia leku Kadcyla do obrotu, zarówno w Unii Europejskiej jak i USA przewidują wyłącznie takie zastosowanie. W analizie eksperymentalnych badaniach klinicznych bez randomizacji dopuszczono niewielki (< 20%) udział chorych, którzy nie spełnili kryterium wcześniejszego leczenia taksanem. W analizie skuteczności praktycznej (bazującej głównie na badaniach retrospektywnych) przyjęto, że T-DM1 będzie stosowany zgodnie z warunkami rejestracji, więc włączano próby, w których nie sprecyzowano informacji o schemacie dawkowania leku.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na opracowaniach wtórnych.

Wyniki

Odnaleziono 17 przeglądów systematycznych (Laakmann 2017, Ma 2016, Shen 2016, Martinez 2016, Mendes 2015, Schramm 2015, Zhu 2015, Yu 2015, Carrigan 2014, Dhillon 2014, Giordano 2014, Patel 2014, Boyraz 2013, Nachtnebel 2013, Nielsen 2013, Sendur 2013, Yan 2017), oceniających efektywność kliniczną trastuzumabu emtanzyny u chorych na raka piersi. Potwierdziły one trafność przeprowadzonego wyszukiwania, nie zidentyfikowano żadnych nowych prób potencjalnie kwalifikujących się do włączenia. Autorzy opracowań wnioskujeją, że trastuzumab emtanzyna charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny charakter. W większości badań nie stwierdzono toksyczności kardiologicznej, charakterystycznej dla stosowania trastuzumabu. Na podstawie danych z badania *EMILIA* autorzy przeglądów podkreślają, że trastuzumab emtanzyna w porównaniu do lapatynibu i kapecytabiny wykazuje istotny klinicznie wpływ na wydłu-

żenie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji.

Do analizy własnej włączono dwa pierwotne badania z randomizacją (*EMILIA* i *TH3RESA*) oraz 9 badań bez randomizacji – 3 jednoramienne badania kliniczne (Burris 2011, Gupta 2013, Krop 2012) i 6 badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Dzimitrowicz 2016, Fabi 2017, Jacot 2016, Okines 2017, Vici 2017 i Yardley 2015). W badaniu RCT *EMILIA* skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny oceniano w populacji chorych, które zostały uprzednio poddane terapii trastuzumabem i taksanem, w porównaniu do lapatynibu z kapecytabiną; w badaniu RCT *TH3RESA* – u chorych po przebytych leczeniu trastuzumabem, lapatynibem i taksanem, w porównaniu do innego leczenia systemowego, wybranego przez lekarza. W analizowanych eksperymentalnych badaniach bez randomizacji wszyscy chorzy byli leczeni trastuzumabem, a większość z nich także lapatynibem, podobnie jak w prospektywnej próbie oceniającej efektywność praktyczną T-DM1 Yardley 2015. W większości pozostałych badań odzwierciedlających stosowanie trastuzumabu emtanzyny w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej mediana liczby wcześniejszych linii leczenia choroby przerzutowej wynosiła 2 (w dwóch włoskich próbach – Fabi 2017 i Vici 2017 – podano, że lapatynib przed terapią T-DM1 stosowała blisko połowa pacjentów).

Trastuzumab emtanzyna vs lapatynib z kapecytabiną u chorych leczonych wcześniej trastuzumabem i taksanem

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono badanie kliniczne z randomizacją *EMILIA*, bez zaślepienia, oceniające trastuzumab emtanzynę versus lapatynib z kapecytabiną u 991 dorosłych chorych na nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi HER2-dodatniego, poddanego wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby, lub z nawrotem choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego (publikacje Verma 2012, Welslau 2014, Krop 2015 i Diéras 2017; doniesienia konferencyjne Diéras 2016, Mi-

les 2014 i Verma 2012a). W publikacjach przedstawiono ocenę dla pierwszej i drugiej analizy *interim* (odcięcie danych odpowiednio 14 stycznia 2012 r. oraz 31 lipca 2012 roku), wykonanych po medianie okresu obserwacji odpowiednio 13 oraz 19 miesięcy, oraz dla analizy końcowej przeżycia, wykonanej po medianie okresu obserwacji 24,1 miesięcy (odcięcie danych 31 grudnia 2014 r.). W publikacji Krop 2015 przedstawiono informacje o skuteczności i bezpieczeństwie T-DM1 w populacji pacjentów z przerzutami do OUN (n = 45), a w doniesieniu konferencyjnym Miles 2014 w podgrupach chorych z i bez przerzutów do wątroby (odpowiednio n = 174 i n = 308) – szczegółowe wyniki tych analiz *post-hoc* przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Trastuzumab emtanzyna w porównaniu do lapatynibu i kapecytabiny znamienne wydłuża przeżycie całkowite, wg pierwszej analizy *interim* (odcięcie danych 14 stycznia 2012 r.): HR = 0,62 (95% CI: 0,48; 0,81), p = 0,0005; drugiej analizy *interim* (odcięcie danych 31 lipca 2012 r.): mediana 30,9 vs 25,1 miesięcy, HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85), p = 0,0006 (spełnione kryteria O'Brien-Fleminga przerwania badania) oraz analizy końcowej – opisowej (odcięcie danych 31 grudnia 2014 r.): mediana 29,9 vs 25,9 mies., HR = 0,75 (95% CI: 0,64; 0,88). Wyniki uwzględniające cenzorowanie chorych przechodzących z grupy lapatynibu + kapecytabiny na trastuzumab były podobne: HR = 0,69 (95% CI: 0,59; 0,82), p < 0,0001. Analiza w podgrupach wykazała m.in., że także w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu T-DM1 w porównaniu do lapatynibu i kapecytabiny znamienne wydłuża przeżycia całkowite – HR = 0,382 (95% CI: 0,184; 0,795); p = 0,0081.

Oszacowane prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia wyniosło 85,2% (95% CI: 82,0%; 88,5%) u chorych, którzy otrzymywali T-DM1 oraz 78,4% (95% CI: 74,6%; 82,3%) w grupie lapatynibu i kapecytabiny. Prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia wyniosło odpowiednio 64,7% (95% CI: 59,3%; 70,2%) oraz 51,8% (95% CI: 45,9%; 57,7%).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W ocenie niezależnej komisji wykazano znamienne

statystycznie wydłużenie PFS u pacjentów otrzymujących T-DM1, w porównaniu do skojarzenia lapatynib + kapecytabina: mediany PFS wyniosły odpowiednio 9,6 vs 6,4 miesięcy, HR = 0,65 (95% CI: 0,55; 0,77), p < 0,0001. Dodatkowa analiza wykonana bez czynników stratyfikacji, oraz analiza lokalna w ocenie badaczy prowadzących badanie potwierdziły te wyniki. Dla analizowanych subpopulacji uzyskano wyniki spójne z podstawowym.

Częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Chorzy otrzymujący T-DM1 znamienne statystycznie (p < 0,001) częściej uzyskiwali obiektywną odpowiedź na leczenie względem kontroli: 43,6% vs 30,8%, RB = 1,41 (95% CI: 1,17; 1,70), NNT = 8 (95% CI: 6; 17). Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie również był dłuższy u chorych otrzymujących T-DM1: mediana 12,6 (95% CI: 8,4; 20,8) miesięcy vs 6,5 (95% CI: 5,5; 7,2) miesięcy w grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej (odpowiedź obiektywna + choroba stabilna) również było istotnie wyższe u chorych otrzymujących T-DM1: RR = 1,32 (95% CI: 1,14; 1,51), p = 0,0001, NNH = 8 (95% CI: 5; 15)

Dawkowanie oraz zużycie leków. Redukcja dawki leku była wymagana rzadziej u chorych otrzymujących T-DM1 (16,3% chorych), niż u chorych z grupy kontrolnej (lapatynib 27,3%, kapecytabina 53,4%). Mediana dobowej dawki T-DM1 wyniosła 3,5 (zakres: 2,7-4,0) mg/kg co 21 dni, lapatynibu 1250,0 (zakres: 250,0-1332,3) mg dziennie oraz kapecytabiny 1729,8 (zakres: 781,6-2338,4) mg/m² dziennie.

Ocena jakości życia (objawy choroby). Istotne klinicznie pogorszenie objawów choroby w skali TOI-PFB (z ang. *Trial Outcome Index Physical/Functional/Breast*) występowało znamienne później w grupie trastuzumabu emtanzyny w porównaniu do kontroli – 7,1 vs 4,6 miesięcy, HR = 0,796 (95% CI: 0,667; 0,951), p = 0,0121, co zostało potwierdzone w analizach wrażliwości. Klinicznie istotną poprawę objawów choroby obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących T-DM1 (55,3%) niż u chorych z grupy kontrolnej (49,4%), lecz obserwowane różnice nie osiągnęły progu istotności statystycznej (p = 0,0842). Różnice pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie wyniku TOI-PFB od wartości wyjściowej do określonego

punktu czasowego nie uzyskały znamienności statystycznej.

Po dwóch cyklach leczenia, poszczególne objawy związane z biegunką oceniane w skali DAS (z ang. *Diarrhea Assessment Scale*) występowały znamienne rzadziej u chorych otrzymujących T-DM1, w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,0001$).

W dodatkowej analizie *ad hoc* podskali PWB (z ang. *Physical Well-Being*) wykazano istotne klinicznie (i statystycznie) różnice między grupami dla elementu „zaniepokojenie niepożądanymi efektami leczenia”, które wskazywały na korzyść terapii T-DM1 w tygodniach 6-24. W pozostałych elementach podskali również odnotowano wyniki wskazujące na korzyść terapii T-DM1, jednak nie były one istotne klinicznie lub statystycznie.

Czas do niepowodzenia leczenia. Zastosowanie T-DM1 w porównaniu do kontroli znamienne wydłużyło czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia: mediana 7,9 vs 5,8 miesięcy, HR = 0,703 (95% CI: 0,602; 0,820).

Podgrupa chorych z przerzutami do OUN

Przeżycie całkowite (OS). W momencie odcięcia danych (31 lipca 2012 r.) odnotowano znamienne różnice wartości OS w podgrupie chorych z wyjściową obecnością przerzutów do OUN randomizowanych do grup interwencji vs kontroli. Mediany OS w tych grupach wyniosły odpowiednio 26,8 vs 12,9 miesięcy, HR = 0,382 (95% CI: 0,184; 0,795); $p = 0,0081$. Uzyskane wyniki były spójne z wartościami osiąganymi wśród chorych z badania *EMILIA*, którzy zostali poddani randomizacji. Wyniki wieloczynnikowej analizy oszacowania OS uwzględniającego obecność wyjściowych czynników ryzyka, były spójne z analizami nie uwzględniającymi takich czynników, HR = 0,28, $p < 0,001$.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji było zbliżone w grupie leczonej T-DM1 vs lapatynibem + kapecytabiną; mediany PFS w tych grupach wyniosły odpowiednio 5,9 vs 5,7 miesięcy, HR = 1,000 (95% CI: 0,542; 1,844). Wyniki wieloczynnikowej analizy oszacowania PFS ocenianego przez niezależną komisję, uwzględniającego obecność wyjściowych czynników ryzyka, były spójne

z analizami nie uwzględniającymi takich czynników, HR = 0,97, $p > 0,908$. Również w ocenie badaczy oszacowane wartości PFS w tych grupach nie różniły się istotnie, wynosząc odpowiednio 5,9 vs 4,6 miesięcy, HR = 0,777 (95% CI: 0,436; 1,387).

Podgrupy chorych z przerzutami/bez przerzutów do wątroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Przeżycie wolne od progresji choroby (w ocenie badaczy) było istotnie statystycznie dłuższe u chorych leczonych T-DM1, w porównaniu z terapią kontrolną (lapatynib + kapecytabina), zarówno w podgrupie bez wyjściowych przerzutów do wątroby: HR = 0,73 (95% CI: 0,60; 0,88), jak i u chorych z przerzutami do wątroby: HR = 0,62 (95% CI: 0,48; 0,81). Przeżycie wolne od progresji choroby uległo znamienneму wydłużeniu po zastosowaniu terapii T-DM1 w porównaniu z lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną zarówno wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby i prawidłową aktywnością ALT: HR = 0,617 (95% CI: 0,460; 0,827); $p = 0,0011$, jak i w podgrupie chorych z podwyższoną aktywnością ALT: HR = 0,411 (95% CI: 0,206; 0,820); $p = 0,0096$.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień ciężkości

Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień ciężkości ($p < 0,2373$), a także w częstości występowania ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych ($p = 0,4980$).

Wśród chorych otrzymujących T-DM1, najczęściej (trzy najczęściej występujące AEs) stwierdzano nudności (41,2%), zmęczenie (36,9%) oraz trombotopenię (30,6%), natomiast w grupie kontrolnej najczęściej stwierdzano biegunkę (79,7%), nudności (46,1%) oraz wymioty (30,7%). Nudności występowały z podobną częstością w obu grupach i nie stwierdzono znamiennych różnic w ryzyku ich wystąpienia ($p = 0,1244$).

Zdarzenia niepożądane z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia w grupie T-DM1:

- biegunka, RR = 0,32 (95% CI: 0,27; 0,37), p < 0,0001, NNT = 2 (95% CI: 2; 3);
- wymioty, RR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,84), p = 0,0005, NNT = 11 (95% CI: 7; 23)
- pozostałe zdarzenia: zmiany na paznokciach, zanokcica, infekcje paznokci, zapalenie jamy ustnej, zatorowość płucna, zapalenie błon śluzowych, hiperbilirubinemia, wysypka, suchość skóry, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, złuszczenie skóry, pęknięcia skóry, zapalenia skóry, odwodnienie

Zdarzenia niepożądane z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia w grupie T-DM1:

- zmęczenie, RR = 1,24 (95% CI: 1,04; 1,49), p = 0,0171, NNH = 14 (95% CI: 8; 75);
- trombocytopenia, RR = 10,67 (95% CI: 6,26; 18,19), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 4; 5);
- pozostałe zdarzenia: niedokrwistość, bezsenność, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, krwawienie z nosa, kaszel, duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zaparcia, suchość w ustach, wybroczyny, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kości, zakażenie dróg moczowych, ból głowy, gorączka, bólu (niesprecyzowanego), ból szyi, zwiększona aktywność AST, zwiększona aktywność ALT, zwiększona aktywność aminotransferaz, zmniejszona liczba płytek krwi, zwiększona aktywność GGT, upadek

Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia nasilenia

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 lub więcej było ogółem istotnie niższe u chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do kontroli, RR = 0,80 (95% CI: 0,71; 0,90), p = 0,0002, NNT = 9 (95% CI: 6; 18). Ogółem, częstość występowania zdarzeń o takim stopniu nasilenia była niska i w większości przypadków zbliżona w obu analizowanych grupach.

Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3 z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia w grupie T-DM1:

- zatorowość płucna, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,90), p = 0,0419, NNT = 55 (95% CI: 33; 170);
- nudności, RR = 0,31 (95% CI: 0,10; 0,93), p = 0,0374, NNT = 55 (95% CI: 29; 473)
- biegunka, RR = 0,09 (95% CI: 0,04; 0,17), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 5; 7)
- wymioty, RR = 0,21 (95% CI: 0,08; 0,54), p = 0,0013, NNT = 26 (95% CI: 17; 57)
- zapalenie błon śluzowych, RR = 0,09 (95% CI: 0,01; 0,70), p = 0,0212, NNT = 49 (95% CI: 30; 149)
- zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, RR = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,09), p = 0,0003, NNT = 6 (95% CI: 5; 7)

Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3 z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia w grupie T-DM1:

- trombocytopenia, RR = 34,86 (95% CI: 8,60; 141,35), p < 0,0001, NNH = 8 (95% CI: 6; 10)
- neuropatia obwodowa, RR = 8,96 (95% CI: 1,14; 70,48), p = 0,0371, NNH = 62 (95% CI: 35; 266)
- zwiększona aktywność AST, RR = 3,13 (95% CI: 1,35; 7,26), p = 0,0078, NNH = 33 (95% CI: 20; 107)

Kardiologiczne zdarzenia niepożądane

U 97,1% chorych z grupy T-DM1 oraz 93,0% z grupy lapatynib + kapecytabina, frakcja wyrzutowa lewej komory serca była utrzymywana na poziomie 45% lub więcej. Niewydolność serca stwierdzono u 13 (2,7%) chorych otrzymujących T-DM1 oraz u 17 (3,5%) chorych otrzymujących leczenie kontrolne – nie stwierdzono by różnice te były znamienne statystycznie (p = 0,4529). U 3 chorych w każdej z grup odnotowano zmniejszenie LVEF < 40% (p = 0,9960). Spośród 481 chorych z grupy T-DM1 oraz 445 pacjentów z grupy kontrolnej, u których możliwa była taka ocena, odpowiednio 8 (1,7%) oraz 7 (1,6%) miało frakcję wyrzutową lewej komory serca poniżej 50% oraz zmniejszenie tego parametru od wartości wyjściowej o co najmniej 15 punktów procentowych (p = 0,9135). Upośledzenie skurczu lewej komory 3. stopnia stwierdzono u jednego chorego

z grupy T-DM1; nie stwierdzono żadnego przypadku takiego upośledzenia w grupie kontrolnej – różnice nie były znamienne statystycznie ($p = 0,5024$).

Przerwanie lub zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W porównaniu do grupy kontrolnej wśród chorych otrzymujących T-DM1 odnotowano znamienne niższe ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs, RR = 0,65 (95% CI: 0,43; 0,97), $p = 0,0348$, NNT = 26 (95% CI: 14; 309). Z powodu zdarzeń niepożądanych, 37/488 (7,6%) chorych zakończyło leczenie lapatynibem, 46/488 (9,4%) zakończyło leczenie kapecytabiną oraz 29/490 (5,9%) zakończyło leczenie T-DM1. Redukcji dawki trastuzumabu emtanzyny z powodu zdarzeń niepożądanych dokonano u 91 chorych (19%), kapecytabiny u 205 pacjentów (42%), a lapatynibu u 98 chorych (20%).

Zgony

W grupie T-DM1 odnotowano 4 (0,8%) zgony spowodowane zdarzeniami niepożądanymi, a w grupie lapatynib + kapecytabina takich zgonów było 5 (1,0%). Spośród nich za związane z leczeniem uznano 3 (0,6%) zgony w grupie T-DM1 i 2 (0,4%) zgony w grupie kontrolnej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami zarówno w ryzyku wystąpienia AEs skutkujących zgonem ($p = 0,7336$), jak i zgonów związanych z leczeniem ($p = 0,9960$).

Bezpieczeństwo u pacjentów, którzy przeszli z leczenia kapecytabiną + lapatynibem na terapię T-DM1

Wśród 136 pacjentów, którzy przeszli z terapii lapatynibem + kapecytabiną na leczenie trastuzumabem emtanzyną (*cross-over*), 18 (13%) wymagało redukcji dawki z powodu AEs, a 14 (10%) zakończyło terapię na skutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych. U 41 (30%) chorych stwierdzono AEs ≥ 3 . stopnia ciężkości – najczęstszymi były: trombocytopenia (4%), niedokrwistość (3%) i astenia (3%).

Trastuzumab emtanzyna vs inne leczenie systemowe (wybór lekarza) u chorych leczonych wcześniej trastuzumabem, lapatynibem i taksanem

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono badanie kliniczne z randomizacją TH3RESA, bez zaślepienia, oceniające trastuzumab emtanzynę

versus inne leczenie systemowe (wybór lekarza) u 602 dorosłych chorych na nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi HER2-dodatniego, poddanych uprzednio co najmniej 6-tygodniowemu leczeniu trastuzumabem i lapatynibem (w stadium zaawansowanym) oraz taksanem (w dowolnym stadium zaawansowania), u których doszło do progresji w trakcie terapii z udziałem trastuzumabu, jak i lapatynibu (publikacje *Krop 2017* i *Krop 2014*, doniesienia konferencyjne *Bartley 2014* i *Miles 2014*). Mediana okresu obserwacji w ocenie PFS wyniosła 7,2 i 6,5 mies. miesiąca, odpowiednio w grupach T-DM1 i TPC (wyniki opisano w publikacji *Krop 2014*), a w ocenie OS – 30,5 miesiąca dla całej analizowanej próby (wyniki opisano w publikacji *Krop 2017*). W doniesieniu konferencyjnym *Miles 2014* opisano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu emtanzyny w podgrupach chorych z i bez przerzutów do wątroby (odpowiednio $n = 162$ i $n = 241$) – szczegółowe wyniki tej analizy *post-hoc* przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Trastuzumab emtanzyna w porównaniu do innego leczenia systemowego (z wyboru lekarza) znamienne wydłuża przeżycie całkowite (analiza ostateczna, odcięcie danych dnia 13.02.2015): mediana 22,7 vs 15,8 miesięcy, HR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,85), $p = 0,0007$. W analizie wrażliwości korygującej wpływ *cross-over*, oraz w analizie subpopulacji uzyskano wyniki spójne z podstawowym, jedyny wynik odbiegający od podstawowego dotyczył subpopulacji leczonej w USA.

Oszacowane prawdopodobieństwo 6-miesięcznego przeżycia wyniosło 90,9% (95% CI: 87,8%; 94,0%) u chorych, którzy otrzymywali T-DM1 oraz 78,3% (95% CI: 71,5%; 85,2%) w grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia wyniosło odpowiednio 68,6% (95% CI: 59,9%; 77,3%) i 56,9% (95% CI: 42,2%; 71,6%).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Trastuzumab emtanzyna w porównaniu do innego leczenia systemowego (z wyboru lekarza) znamienne wydłuża przeżycie bez progresji (analiza

ostateczna, odcięcie danych dnia 11.02.2013): mediana 6,2 vs 3,3 miesiąca, HR = 0,53 (95% CI: 0,42; 0,66), $p < 0,0001$. W analizie subpopulacji uzyskano wyniki spójne z podstawowym.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). Chorzy otrzymujący T-DM1 istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) częściej uzyskiwali obiektywną odpowiedź na leczenie względem grupy kontrolnej: 31,3% vs 8,6%, RB = 3,64 (95% CI: 2,16; 6,16), NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR). U chorych, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie w wyniku zastosowania T-DM1 (N = 108) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 9,7 miesiąca (95% CI: 6,6; 10,5), natomiast u chorych z odpowiedzią w grupie leczonoj systemowo zgodnie z wyborem lekarza (N = 14) mediana DoR nie została osiągnięta.

Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs). Leczenie T-DM1 zamiast inną, wybraną przez lekarza terapią systemową związane jest z istotną statystycznie poprawą w następujących domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30:

- wzrostem prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjenta istotnego klinicznie zmniejszenia dolegliwości objawów choroby w postaci:
 - zmęczenia; RB = 1,20 (95% CI: 1,01; 1,42), NNT = 9 (95% CI: 5; 97);
 - nudności i wymiotów; RB = 1,68 (95% CI: 1,07; 2,65), NNT = 10 (95% CI: 6; 40);
 - duszności; RB = 1,78 (95% CI: 1,25; 2,53), NNT = 6 (95% CI: 4; 12);
- wzrostem prawdopodobieństwa istotnej klinicznie poprawy w obszarze jakości życia związanym z pełnieniem ról społecznych (różnica na granicy istotności statystycznej); RB = 1,28 (95% CI: 1,00; 1,63), $p = 0,0457$; NNT = 9 (95% CI: 5; 109).

W pozostałych podskalach objawowych i funkcjonalnych EORTC QLQ-C30 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Odsetek pacjentów wykazujących istotną klinicznie poprawę wskaźnika ogólnego stanu zdrowia był liczbowo wyższy w grupie T-DM1 w porównaniu do grupy TPC (57,8% vs 47,1%), ale

różnica nie spełniła przyjętych kryteriów istotności statystycznej.

Czas do progresji dolegliwości bólowych, oceniany wg wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-BM22 i zużycia opioidowych leków przeciwbólowych, był zbliżony w grupach T-DM1 i kontrolnej.

Podgrupy chorych z przerzutami/bez przerzutów do wątroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Przeżycie wolne od progresji choroby (w ocenie badaczy) było istotnie statystycznie dłuższe u chorych leczonych T-DM1, w porównaniu z terapią kontrolną (TPC), zarówno w podgrupie bez wyjściowych przerzutów do wątroby: HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,72), jak i u chorych z przerzutami do wątroby: HR = 0,51 (95% CI: 0,36; 0,73). Przeżycie wolne od progresji choroby uległo znamiennej wydłużeniu po zastosowaniu terapii T-DM1 w porównaniu z TPC wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby i prawidłową aktywnością ALT: HR = 0,481 (95% CI: 0,308; 0,752); $p = 0,0011$. W znacznie mniejszej podgrupie pacjentów z przerzutami do wątroby i podwyższoną aktywnością ALT stwierdzono nieistotny statystycznie trend na korzyść T-DM1: 0,560 (95% CI: 0,279; 1,125); $p = 0,0984$.

Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania ogółem: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, a także w częstości występowania ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych, oraz zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły ≥ 3 stopniu nasilenia.

Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia. W przypadku następujących zdarzeń niepożądanych (analizowanych łącznie, bez względu na stopień nasilenia, wg kategorii MedDRA), ryzyko ich wystąpienia było istotnie mniejsze w grupie T-DM1 niż w grupie poddanej innej terapii systemowej (wybór lekarza): neutropenia: RR = 0,35 (95% CI: 0,23; 0,55), NNT = 8 (95% CI: 5; 14); gorączka neutropeniczna: RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,53), NNT = 29 (95% CI: 16; 134); leukopenia: RR = 0,37 (95% CI: 0,16; 0,89), NNT = 27 (95% CI:

14; 3572); zmniejszenie frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego: RR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,93), NNT = 27 (95% CI: 13; 878); biegunka: RR = 0,57 (95% CI: 0,39; 0,82), NNT = 11 (95% CI: 7; 36); ból brzucha: RR = 0,60 (95% CI: 0,36; 1,00), NNT = 20 (95% CI: 10; 273); łysienie: RR = 0,21 (95% CI: 0,10; 0,44), NNT = 12 (95% CI: 8; 26). Natomiast większe w grupie T-DM1 niż w grupie kontrolnej było ryzyko małopłytkowości: RR = 5,41 (95% CI: 2,55; 11,48), NNH = 6 (95% CI: 5; 9); nudności: RR = 1,60 (95% CI: 1,19; 2,16), NNH = 8 (95% CI: 5; 18)]; wymiotów: RR = 2,09 (95% CI: 1,28; 3,44), NNH = 10 (95% CI: 7; 23); suchości w ustach: RR = 11,64 (95% CI: 2,87; 47,31), NNH = 9 (95% CI: 7; 13); hipokaliemii: RR = 3,42 (95% CI: 1,22; 9,58), NNH = 19 (95% CI: 12; 52); zawrotów głowy: RR = 2,44 (95% CI: 1,04; 5,72), NNH = 22 (95% CI: 12; 101); krwawienia z nosa: RR = 4,37 (95% CI: 2,05; 9,33), NNH = 8 (95% CI: 6; 13); bólu stawów: RR = 3,48 (95% CI: 1,70; 7,12), NNH = 10 (95% CI: 7; 17); bólu kończyn: RR = 2,23 (95% CI: 1,11; 4,47), NNH = 17 (95% CI: 10; 60) oraz bólu głowy: RR = 2,05 (95% CI: 1,34; 3,15), NNH = 8 (95% CI: 6; 16).

Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia (3., 4. lub 5.). Wśród zdarzeń niepożądanych analizowanych według klas układowo-narządowych MedDRA, które wystąpiły w ≥ 3 . stopniu nasilenia w grupie TDM1 istotnie rzadziej niż w grupie kontrolnej obserwowano neutropenię: RR = 0,16 (95% CI: 0,08; 0,32), NNT = 8 (95% CI: 6; 13); gorączkę neutropeniczną: RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,53), NNT = 29 (95% CI: 16; 134); leukopenię: RR = 0,18 (95% CI: 0,04; 0,93), NNT = 46 (95% CI: 22; 442) i biegunkę: RR = 0,17 (95% CI: 0,05; 0,64), NNT = 28 (95% CI: 15; 186). Nie stwierdzono istotnego zwiększenia ryzyka żadnego z analizowanych zdarzeń w ≥ 3 . stopniu nasilenia u chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do grupy kontrolnej.

Zdarzenia niepożądane w 5. stopniu nasilenia (zgonu związane z AEs). W okresie zaplanowanego leczenia w grupie T-DM1 i TPC odnotowano, odpowiednio, 9 (2,2%) i 3 (1,6%) zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi oraz 3 (1,0%) i 1 (0,5%) zgonów uznanych za związane z leczeniem. Różnice w ryzyku wspomnianych AEs pomiędzy ramionami badania nie były istotne statystycznie. Dodatkowo jeden pacjent przypisany do grupy TPC zmarł

z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z T-DM1 po zmianie leczenia (*cross-over*).

Zdarzenia krwotoczne, bez względu na rodzaj. W łącznej analizie częstości zdarzeń krwotocznych, bez względu na ich rodzaj/umiejscowienie stwierdzono wyższe ryzyko zdarzeń krwotocznych w grupie T-DM1 niż w grupie kontrolnej, w odniesieniu do zdarzeń krwotocznych bez względu na stopień nasilenia: 23,1% vs 6,0%, RR = 3,86 (95% CI: 2,12; 7,03), NNH = 6 (95% CI: 5; 9); zdarzeń krwotocznych w 1-2 stopniu nasilenia: 18,9% vs 5,4%, RR = 3,47 (95% CI: 1,84; 6,55), NNH = 8 (95% CI: 6; 12); jak i zdarzeń krwotocznych w ≥ 3 stopniu nasilenia: 4,2% vs 0,5%, RR = 7,76 (1,04; 57,88), NNH = 28 (95% CI: 17; 70).

Zakończenie leczenia lub modyfikacja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych. Ryzyko zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie pomiędzy grupą T-DM1 a grupą kontrolną. Wśród pacjentów leczonych zgodnie z wyborem lekarza (TPC) istotnie statystycznie częściej konieczna była modyfikacja dawkowania leku w związku z występującymi zdarzeniami niepożądanymi w porównaniu z chorymi z grupy otrzymującej T-DM1: 20,7% vs 13,4%, RR = 0,65 (95% CI: 0,45; 0,95), NNT = 14 (95% CI: 8; 191).

Trastuzumab emtanzyna – badania bez randomizacji i grupy kontrolnej

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 próby kliniczne bez randomizacji i grupy kontrolnej II fazy (*Burriss 2011, Gupta 2013, Krop 2012*). Do badań włączano chorych na przerzutowego lub przerzutowego i miejscowo zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego, z progresją choroby po zastosowaniu trastuzumabu. W badaniach *Burriss 2011* oraz *Gupta 2013* większość chorych, natomiast w próbie *Krop 2012* wszyscy otrzymywali wcześniej także lapatynib. Interwencję w analizowanych badaniach stanowił T-DM1 podawany w takim samym schemacie jak w badaniu *EMILIA* (3,6 mg/kg mc w dożylnym wlewie co 21 dni).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Mediana PFS była zbliżona w przypadku badań *Burriss*

2011 oraz Gupta 2013, wynosząc odpowiednio 4,6 (95% CI: 3,9; 8,6) miesięcy (w ocenie niezależnej komisji) oraz 4,3 (95% CI: 4,0; 6,7) miesiąca (ocena badaczy). Dłuższą medianę przeżycia całkowitego odnotowano w próbie Krop 2012 – w ocenie niezależnej komisji wyniosła ona 6,9 (95% CI: 4,2; 8,4) miesięcy i podobne wyniki uzyskano w ocenie badaczy – 5,5 (95% CI: 4,2; 7,9) miesięcy.

Natomiast przy uwzględnieniu jedynie tych pacjentów, u których dodatkowo ponownie potwierdzono status HER2+, mediana PFS była wyższa i wyniosła 8,2 (95% CI: 4,4; nie osiągnięto) miesiąca w badaniu Burris 2011 (n = 74) oraz 7,3 (95% CI: 4,6; 12,3) miesiąca w badaniu Krop 2012 (n = 80).

Częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). W populacji ogólnej, odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie według oceny badaczy mieścił się w zakresie 25%-38%. Wyniki oceny niezależnej komisji przedstawione w dwóch badaniach również mieściły się w tym zakresie (26% oraz 34%). Wśród pacjentów z potwierdzoną nadekspresją HER2, odsetki chorych uzyskujących ORR były nieco wyższe, mieszcząc się w zakresie od 34% do około 47%.

Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła około 7-10 miesięcy. Natomiast korzyść kliniczną w ocenie badaczy uzyskiwało średnio 39,2% (95% CI: 25,8%; 53,1%) chorych, a w ocenie niezależnej komisji 48,2% (95% CI: 38,8%; 57,9%) pacjentów (dane z badania Krop 2012).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane odnotowano u większości chorych uczestniczących w analizowanych próbach klinicznych, ale przeważnie nie były one ciężkie (ang. *serious*), takie wystąpiły u około 8% chorych (Gupta 2013). Częstość przerywania leczenia spowodowana zdarzeniami niepożądanymi wynosiła od około 4% do 7% w analizowanych badaniach, natomiast u około 5% do 16% chorych konieczne było zmniejszenie podawanej dawki leku. Zgony wystąpiły u około 3% badanych osób.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w analizowanych badaniach było zmęczenie (62%-65% chorych), nudności (około 37%-65% chorych), oraz trombocytopenia (około 35%-38%).

W analizowanych badaniach 33% do 53% chorych doświadczyło zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia. Wśród tych zdarzeń najczęściej obserwowano wzrost aktywności AST (3%-10%), trombocytopenię (u około 8%-9% chorych), hipokaliemię (do około 9%) oraz zmęczenie (około 4,5%).

W analizowanych badaniach żaden chory nie zakończył leczenia z powodu kardiologicznych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano również istotnych zmian we frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Do oceny efektywności praktycznej trastuzumabu emtanzyny włączono 6 badań – 5 prób retrospektywnych, przeprowadzonych na podstawie rejestrów medycznych (Dzimitrowicz 2016, Fabi 2017, Jacot 2016, Okines 2017 i Vici 2017) oraz jedno badanie prospektywne Yardley 2015. W trzech badaniach analizę tę przeprowadzono w konkretnych populacjach – w próbie Dzimitrowicz 2016 u pacjentów po wcześniejszej terapii pertuzumabem i trastuzumabem (a także lapatynibem w 23%), w Yardley 2015 po chemioterapii oraz co najmniej dwóch liniach terapii anty-HER2 choroby zaawansowanej (w tym trastuzumabie i lapatynibie), a w badaniu Jacot 2016 u chorych z przerzutami do mózgu. Dane na temat chorych z takimi przerzutami przedstawiono również w próbach Dzimitrowicz 2016 (28% pacjentów), Fabi 2017 (29%), Okines 2017 (29%) i Vici 2017 (24,4%). Z kolei informacje o chorych stosujących wcześniej pertuzumab wyróżniono także w badaniach Okines 2017 (14,5% pacjentów) i Vici 2017 (18,8%), a o poprzedniej terapii z udziałem lapatynibu w próbach Fabi 2017 i Okines 2017 (blisko połowa włączonych pacjentów). Łącznie w badaniach oceniających skuteczność praktyczną trastuzumabu emtanzyny uwzględniono 944 chorych.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite:

- w dwóch próbach mediana OS była zbliżona i wyniosła 17,8 (95% CI: 14,2; 22) i 20 (95% CI: 14; 26) miesięcy (odpowiednio Okines 2017 i Vici 2017); w dwóch innych badaniach – Fabi

2017 i *Jacot 2016* mediana ta nie została osiągnięta,

- najdłuższe przeżycie całkowite występowało u pacjentów, którzy otrzymywali trastuzumab emtanzynę w 2. linii leczenia choroby przerzutowej, a najkrótsze w chorych leczonych nim w 5. lub dalszej linii, odpowiednio 26 (95% CI: 15,6; 36,3) i 16 (95% CI: 10; 21) miesięcy (*Vici 2017*),
- u pacjentów z przerzutami do mózgu występującymi w momencie włączenia do badania mediana OS była krótsza niż w populacji ogólnej, odpowiednio 16 (95% CI: 12; 19) vs 20 (95% CI: 14; 26) miesięcy w próbie *Vici 2017* i 15,3 (95% CI: 4,7; nie osiągnięta) vs 17,8 (95% CI: 14,2; 22) w badaniu *Okines 2017* (nie podano informacji o istotności statystycznej tych różnic),
- nie stwierdzono znamienych różnic w medianie OS między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 17 (95% CI: 11; 22) vs 22 (95% CI: 14; 29) miesiące, $p = 0,27$ (*Vici 2017*),
- prawdopodobieństwo 2-letniego i rocznego przeżycia wyniosło 61% i 58% (odpowiednio *Fabi 2017* i *Jacot 2016*),
- odsetek zgonów był istotnie statystycznie i klinicznie niższy u pacjentów z niższą oceną wg skali ECOG (HR = 2,28 [95% CI: 1,41; 3,68], $p = 0,001$), tych uzyskujących korzyść kliniczną (HR = 1,60 [95% CI: 1; 2,57], $p = 0,05$) oraz chorych bez przerzutów do mózgu (HR = 3,83 [95% CI: 2,42; 6,06], $p < 0,0001$) (*Vici 2017*).

Przeżycie wolne od progresji:

- mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 6-7 miesięcy (*Fabi 2017*, *Vici 2017* i *Yardley 2015*),
- podobna mediana PFS występowała tu pacjentów z przerzutami do mózgu – 6,1 (95% CI: 5,2; 18,3) miesiąca w badaniu *Jacot 2016*, 7 (95% CI: 5,4%; 8,6) miesiąca w próbie *Fabi 2017*, 6 (95% CI: 4; 8) miesiąca w badaniu *Vici 2017* i 6,9 (95% CI: 2,7; 12,3) miesiąca w próbie *Yardley 2015*; w badaniu *Fabi 2017* podano, że nie ma istotnych różnic w medianie przeżycia bez progresji między chorymi bez i z przerzutami do mózgu, $p = 0,059$,

- nie stwierdzono istotnych różnic pod względem mediany PFS między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 4 (95% CI: 2; 7) vs 6 (95% CI: 5; 7) miesięcy, $p = 0,13$ (*Vici 2017*),
- odsetek pacjentów bez zdarzenia progresji był istotnie statystycznie i klinicznie niższy u pacjentów z niższą oceną wg skali ECOG, HR = 2,21 (95% CI: 1,64; 2,98), $p < 0,0001$ (*Vici 2017*),
- najdłuższa mediana przeżycia wolnego od progresji choroby występowała u pacjentów leczonych T-DM1 w 3. linii leczenia choroby przerzutowej – w próbie *Fabi 2017* wyniosła ona 12,0 (95% CI: 9,7; 16,3) miesięcy, a w badaniu *Vici 2017* 11 (95% CI: 6; 16) miesięcy,
- odsetki rocznego i dwuletniego przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z przerzutami do mózgu wyniosły odpowiednio 33% (zakres: 18-50%) i 17% (zakres: 4-38%) (*Jacot 2016*) – dane te potwierdza analizy podgrupy takich chorych z próby *Fabi 2017*, w której prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji wyniosło 37%.

Odpowiedź na leczenie:

- całkowitą odpowiedź na leczenie T-DM1 w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej uzyskało od 2,3% do 7,8% pacjentów (*Fabi 2017*, *Okines 2017*, *Vici 2017* i *Yardley 2015*),
- w populacji pacjentów z przerzutami do mózgu żaden chory nie uzyskał całkowitej odpowiedzi (*Jacot 2016* i podgrupa z badania *Yardley 2015*),
- częściową odpowiedź na leczenie T-DM1 32,2% pacjentów w próbie *Fabi 2017*, 44% w badaniu *Jacot 2016* (chorzy z przerzutami), 27,5% w próbie *Okines 2017*, 38,8% w badaniu *Vici 2017* i 23,% oraz 27,3% w próbie *Yardley 2015* (odpowiednio chorzy bez i z przerzutami do mózgu),
- progresję choroby odnotowano u około jednej trzeciej (29,7-36,2%) pacjentów (*Fabi 2017*, *Vici 2017* i *Yardley 2015*),
- mediana utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wyniosła 18,4 (zakres: 4-69,4) tygodnia (*Jacot 2016*),

- obiektywna odpowiedź na terapię T-DM1 występowała u 36,2-44,5% pacjentów z badań retrospektywnych (*Fabi 2017*, *Okines 2017* i *Vici 2017* oraz chorzy z przerzutami do mózgu z próby *Jacot 2016*), podczas gdy w próbie prospektywnej *Yardley 2015* wynosiła ona 25,6% w populacji ogólnej i 27,3% w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu,
- nie stwierdzono istotnych różnic pod względem częstości takiej odpowiedzi w zależności od linii leczenia T-DM1 oraz miejsca występowania choroby, odpowiednio $p = 0,28$ i $p = 0,95$ (*Vici 2017*),
- częstość ORR i CBR nie różniła się znacząco między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 40,2% (95% CI: 26,4%; 54,4%) vs 44,3% (95% CI: 37,5%; 51,2%), $p = 0,75$ oraz 48,9% (95% CI: 34,6%; 63,2%) vs 60,1% (95% CI: 55,4%; 66,4%), $p = 0,22$ (*Vici 2017*),
- korzyść kliniczną odnotowano u 53,5% i 59,2% chorych w badaniach *Fabi 2017* i *Vici 2017*, uwzględniających populację ogólną i 59% pacjentów w badaniu *Jacot 2016*, oceniającym chorych z przerzutami do mózgu – w prospektywnej próbie *Yardley 2015* odsetek ten był niższy i wyniósł on 35,5% w populacji ogólnej i 40,9% u chorych z przerzutami do mózgu,
- wskaźnik kontroli choroby (DCR, z ang. *disease control rate*) wyniósł 63,8% (*Fabi 2017*).

Ocenę skuteczności klinicznej w *Dzimitrowicz 2016* wyróżniono ze względu na odmiennie zdefiniowane punkty końcowe oraz populację obejmującą wcześniejsze zastosowanie pertuzumabu i trastuzumabu (oraz także lapatynibu w 23% przypadków):

- **odpowiedź nowotworu** (TR, z ang. *tumor response*) w opinii lekarza na podstawie oceny klinicznej i obrazowej odnotowano ogółem u 17,9% – odsetek ten był wyższy u pacjentów otrzymujących T-DM1 we wcześniejszych liniach (≤ 2 . linii) – 23,1%, niż w dalszych liniach (15,4%), lub po zastosowaniu lapatynibu – 11,1%;
- **terapia T-DM1 była kontynuowana przez co najmniej 6 miesięcy** (PDT) u 30,8% chorych – odsetek ten był zbliżony w podgrupach pa-

cientów leczonych trastuzumabem emtanzyną w ≤ 2 . linii leczenia, w ≥ 3 . linii terapii oraz po wcześniejszym stosowaniu lapatynibu, odpowiednio 34,6%, 28,8% i 27,8%, u 8% leczenia kontynuowano powyżej roku;

- łącznie **TR lub PDT** wystąpiła u 37,2% chorych (95% CI: 26,5; 47,9);
- **mediana OS** nie została osiągnięta;
- **odsetki przeżycia całkowitego**, odczytane z wykresu estymatora Kaplana-Meiera OS, wyniosły 70% i 63% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia trastuzumabem emtanzyną.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Dzimitrowicz 2016* przedstawiono jedynie informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, które odnotowano u 7 (9,0%) chorych. Z kolei w próbie *Okines 2017* podano jedynie informacje dotyczące występowania krwotoków śródczaszkowych związanych z mięszkowymi przerzutami do mózgu. Ogółem, wśród 23 pacjentów z przerzutami odnotowano opisane zdarzenie u 3 (13,0%) chorych. W przypadku 2 pacjentów były to zdarzenia śmiertelne, u trzeciego zastosowane leczenie doprowadziło do poprawy stanu zdrowia.

Wśród ogólnych zdarzeń wymieniano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (5,1% chorych w badaniu *Yardley 2015*) oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia otrzymanej dawki leku, które odnotowano u 13,5% chorych w badaniu *Fabi 2017* oraz u 18,1% w badaniu *Yardley 2015*. Z kolei w próbie *Jacot 2016* raportowano, że żaden z pacjentów nie wymagał zmniejszenia otrzymanej dawki leku; tylko u 1 (2,6%) wystąpiła konieczność opóźnienia podania leku.

W przypadku poszczególnych AEs bez względu na stopień, najczęściej raportowano astenię (33% chorych w badaniu *Fabi 2017*) oraz zmęczenie (33,2%-50,7% pacjentów), nudności (38,1% w badaniu *Yardley 2015* oraz 16,8% w badaniu *Vici 2107*), oraz wzrost aktywności transaminaz – wystąpił on u 30,4% chorych z badania *Vici 2017*, 28,2% pacjentów z próby *Jacot 2016* oraz u 9,2% chorych z próby *Fabi 2017*. Stosunkowo często

raportowano również małopłytkowość (15,4%-25,7%) lub ogólnie zmniejszenie liczby płytek krwi (26,5%).

W badaniach *Fabi 2017*, *Jacot 2016* oraz *Vici 2017* zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia lub większym występowały rzadko, w większości przypadków nie przekraczając progu 2%. W próbie *Fabi 2017* najczęściej obserwowano małopłytkowość (2,6%), a w badaniach *Jacot 2016* oraz *Vici 2017* – zmęczenie (odpowiednio u 2,6% i 2,0% chorych). W badaniu *Yardley 2015* przedstawiono bardziej szczegółowe dane, i zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia również występowały rzadko, nie przekraczając w większości przypadków 5%. Podobnie jak w pozostałych badaniach, najczęściej obserwowano **zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego** – małopłytkowość lub zmniejszą liczbę płytek krwi u 10,2% chorych, małopłytkowość u 7,9% chorych, oraz niedokrwistość i neutropenię u odpowiednio 3,7% oraz 1,4% chorych. Często obserwowano również **zaburzenia oka**, takie jak zespół suchego oka (9,3%) oraz nasilone łzawienie (5,1%). Stosunkowo często obserwowano zmęczenie (**zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**), które wystąpiło u 4,7% chorych, oraz, w obrębie **badania diagnostycznych**, zwiększoną aktywność AST (3,7%).

Zaburzenia czynności serca (*Yardley 2015*) w stopniu 3 lub wyższym odnotowano u 4 (1,9%) chorych (spośród 14 u których ogólnie wystąpiły takie zaburzenia). Wszystkie te zdarzenia odnotowano w 3-4 stopniu nasilenia – nie wystąpiły zgony z przyczyn sercowych.

Zgony raportowano rzadko w ocenianych badaniach. W próbie *Okines 2017* podano, że w wyniku występowania krwotoków śródczaszkowych związanych z mięszkowymi przerzutami do mózgu zmarło 2/22 (8,7%) chorych. W badaniu *Yardley 2015* z kolei odnotowano 3 (1,4%) zgony: 2 pacjentów z obecnymi wyjściowo przerzutami do płuc zmarło w wyniku niewydolności oddechowej; 1 pacjent, z niską liczbą płytek krwi (2 stopień nasilenia) i znanym przerzutem do mózgu, zmarł z powodu krwotoku mózgowego, uznanego przez badacza za niezwiązanego z ocenianym leczeniem.

Wnioski

Trastuzumab emtanzyna (T-DM1) jest koniugatem cząsteczki trastuzumabu, przeciwciała monoklonalnego o uznanej skuteczności w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi, z cząsteczkami silnego leku cytotoksycznego DM1. Sprzężenie DM1 z trastuzumabem w leku Kadcyla® umożliwia selektywne dostarczanie składnika cytotoksycznego bezpośrednio do komórek nowotworowych, pozwalając zminimalizować systemową toksyczność leczenia, przy jednoczesnej wysokiej skuteczności przeciwnowotworowej. Prezentowana analiza efektywności klinicznej została wykonana w związku z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Kadcyla® w ramach programu lekowego adresowanego do pacjentek z rozpoznaniem HER2-dodatniego nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi, po niepowodzeniu terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie, po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.

Porównawcza ocena efektywności klinicznej, przeprowadzona metodą przeglądu systematycznego wykazała, że zastosowanie trastuzumabu emtanzyny w leczeniu chorych na HER2-dodatniego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, pozwala na uzyskanie istotnej korzyści klinicznej, w porównaniu z aktualnie stosowaną terapią lapatynibem z kapecytabiną. W wiarygodnym badaniu z randomizacją wykazano, że trastuzumab emtanzyna znamienne wydłuża przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, a obserwowane wielkości efektów są istotne zarówno statystycznie, jak i klinicznie. Zastosowanie trastuzumabu emtanzyny miało również istotny, korzystny wpływ w zakresie punktu końcowego szczególnie istotnego z perspektywy pacjentek – wykazano, że leczenie T-DM1 wydłuża czas do istotnego klinicznie pogorszenia objawów choroby. W drugim, wiarygodnym badaniu z randomizacją wykazano, że zastosowanie wnioskowanej terapii

pozwała na uzyskanie istotnej korzyści klinicznej także w leczeniu chorych na HER2-dodatniego nieresekcyjnego miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem, lapatynibem i taksanem. W porównaniu z dowolną możliwą do zastosowania na tym etapie leczenia, inną terapią systemową (wybór lekarza), monoterapia T-DM1 wydłużyła przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, a obserwowane wielkości efektów są istotne zarówno statystycznie, jak i klinicznie. Istotny, korzystny wpływ trastuzumabu emtanzyny dotyczy również wyników ocenianych z perspektywy pacjentek: istotnego klinicznie zmniejszenia dolegliwości w postaci zmęczenia, nudności i wymiotów oraz duszności.

Dzięki mechanizmowi selektywnego dostarczania składnika cytotoksycznego do komórek nowotworowych (ograniczone uwalnianie ogólnoustrojowe DM1) wysokiej skuteczności trastuzumabu emtanzyny towarzyszy ponadto korzystny profil bezpieczeństwa. W porównaniu z terapią lapatynibem z kapecytabiną podawanie trastuzumabu emtanzyny związane było z istotnym zmniejszeniem ryzyka zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia ciężkości i prowadzących do przerwania leczenia, podobnie jak poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia ciężkości (biegunka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wymioty, nudności i zapalenie błon śluzowych). Znamiennie częściej w grupie T-DM1 występowały jedynie podwyższona aktywność AST, neuropatia obwodowa i małopłytkowość. W porównaniu z innymi terapiami systemowymi (wybór lekarza), stosowanymi u chorych poddanych wcześniejszemu leczeniu trastuzumabem, lapatynibem i taksanem, monoterapia T-DM1 związana jest z istotnym zmniejszeniem ryzyka zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia: neutropenii, gorączki neutropenicznej, leukopenii i biegunki. Wyższe ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczyło wyłącznie krwotoków.

Opisane wnioski z randomizowanych badań III fazy są spójne z wynikami uzyskanymi w badaniach jednoramiennych, w których leczeniu poddawano pacjentki o zróżnicowanej charakterystyce – co dodatkowo wskazuje na wysoką wiarygodność

zewnętrzną (możliwość uogólnienia) wyników uzyskanych w badaniach eksperymentalnych. Wnioski z prezentowanego przeglądu systematycznego są ponadto zgodne z konkluzjami innych – opublikowanych – przeglądów systematycznych, a także wytycznych klinicznych polskich i zagranicznych.

Analiza problemu decyzyjnego, poprzedzająca prezentowaną analizę efektywności klinicznej, wykazała, że docelowa populacja wnioskowanego programu leczenia trastuzumabem emtanzyny obejmuje chore obciążone złym rokowaniem – ze względu na podtyp raka (HER2, wymagające kontynuacji blokady tego szlaku sygnałowego) jak i stadium zaawansowania choroby, o bardzo niskim 5-letnim przeżyciu, w przypadku których terapią zalecaną na pierwszym miejscu przez wszystkie wytyczne kliniczne jest stosowanie trastuzumabu emtanzyny. Zatem wnioskowana terapia trastuzumabem emtanzyną stanowi odpowiedź na istniejącą, niezaspokojoną potrzebę kliniczną tej grupy pacjentek – potrzebę uzyskania leczenia pozwalającego wymiennie przedłużyć życie, w tym życie bez progresji i pogorszenia objawów choroby, zmniejszającego przy tym ryzyko szeregu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z obecnie stosowanymi terapiami systemowymi. Prezentowane wnioski są zgodne z pozytywną opinią dotyczącą zasadności finansowania trastuzumabu emtanzyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej wydaną w 2017 roku przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Wykaz skrótów

ABC	Zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Advanced Breast Cancer</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (ALT, alat, ALAT, ALT lub GPT, z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aPTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (AST, aspat, GOT, z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
ATA	Przeciwciała przeciwterapeutyczne (z ang. <i>Anti-Terapeutic Antibodies</i>)
AUC	Pole powierzchni pod krzywą (ang. <i>Area Under the Curve</i>)
BC	Rak piersi (ang. <i>Breast Cancer</i>)
BM	Przerzuty do mózgu (z ang. <i>Brain Metastatics</i>)
CB	Korzyść kliniczna (z ang. <i>Clinical Benefit</i>)
CBR	Częstość odpowiedzi klinicznie istotnej (z ang. <i>Clinical Benefit Rate</i>)
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CSR	Raport z badania klinicznego (z ang. <i>Clinical Study Report</i>)
CTCAE	Kryteria klasyfikacji zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DAS	Skala oceniająca objawy biegunki (z ang. <i>Diarrhea Assessment Scale</i>)
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of response</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EKG	Elektrokardiografia
EMA	<i>European medicines agency</i>
ER	Receptor estrogenowy (z ang. <i>Estrogen Receptor</i>)
EU	Unia europejska
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>)
FTT	Nieprawidłowy wzrost masy ciała (nadmierna utrata masy ciała, niewystarczająca masa ciała) (z ang. <i>Failure To Thrive</i>)
GCSF	Czynnik stymulacji tworzenia kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GGN	Górna granica normy
GGT	Gamma-glutamylotranspeptydaza (z ang. <i>Gamma-Glutamyltransferase</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HDAC	Deacetylaza histonów (z ang. <i>Histone Deacetylases</i>)
HER2	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (z ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard ratio</i>)

HTA	<i>Health technology assessment</i>
IGF	Insulinopodobny czynnik wzrostu (z ang. <i>Insulin-Like Growth Factors</i>)
IHC	Metoda immunohistochemiczna (z ang. <i>Immunohistochemistry</i>)
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>Interstitial Lung Disease</i>)
INR	Znormalizowany czas protrombinowy (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IQR	Odstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IRC	Niezależna komisja oceniająca (z ang. <i>Independent Review Committee</i>)
IS	Istotne statystycznie
ISH	Hybrydazacja <i>in situ</i> (z ang. <i>In Situ Hybridization</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-to-treat</i>)
IVRS	Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i>)
LABC	Lokalnie/miejscowo zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Locally Advanced Breast Cancer</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
MB	Korzyść minimalna (z ang. <i>Minimal Benefit</i>)
MBC	Przerzutowy rak piersi (z ang. <i>Metastatic Breast Cancer</i>)
mc.	Masy ciała
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MedDRA	Metoda klasyfikacji zdarzeń niepożądanych, ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MRI	Badanie rezonansem magnetycznym (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MTD	Maksymalna tolerowana dawka (z ang. <i>Maximum Tolerated Dose</i>)
MUGA	Wielobramkowa angiografia radioizotopowa (z ang. <i>Multiple-Gated Acquisition Scan</i>)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCI	Amerykański narodowy instytut raka (z ang. <i>National Cancer Institute</i>)
NE	Nie oceniano (ang. <i>Not Estimated</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (z ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NMA	Metaanaliza sieciowa (ang. <i>Network Meta Analysis</i>)
NNH	Liczba pacjentów, których leczenie z zastosowaniem ocenianej interwencji zamiast komparatora prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (z ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których leczenie z zastosowaniem ocenianej interwencji zamiast komparatora prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego w określonym czasie (z ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Częstość występowania odpowiedzi obiektywnej (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OSR	Odsetek przeżycia w określonym czasie (z ang. <i>Overall Survival Rate</i>)
OUN	Centralny układ nerwowy (z ang. <i>Central Nervous System</i>)
PD	Choroba progresywna (ang. <i>Progressive Disease</i>)
PDT	Przedłużony czas na terapii (PDT, z ang. <i>Prolonged Duration on Therapy</i>)

PFS	Czas przeżycia wolny od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe oraz rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PP	Populacja <i>per protocol</i>
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial response</i>)
PWB	Podskala kwestionariusza FACT-B oceniająca fizyczny dobrostan (z ang. <i>Physical Well-Being</i>)
QTc	Skorygowany odstęp QT
QTcF	Skorygowany odstęp QT obliczony wg formuły Fridericia
QUOROM	Wytyczne odnośnie oceny jakości i sposobu prezentacji wyników meataanaliz, <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>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RoB	Ryzyko wystąpienia błędu statystycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SOC	Klasyfikacja na podstawie narządów (z ang. <i>System Organ Class</i>)
SPF	Brak objawów progresji choroby (ang. <i>Symptom Progression Free</i>)
StD	Choroba stabilna (ang. <i>Stable Diseases</i>)
T-DM1	Trastuzumab emtanzyna (z ang. <i>Trastuzumab Emtansine</i>)
TdP	Częstoskurcz komorowy typu <i>Torsade de Pointes</i> (z ang. <i>Torsades de Pointes</i>)
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TPC	Leczenie systemowe wybrane przez lekarza prowadzącego (z ang. <i>Treatment of Physician's Choice</i>)
TPP	Czas do progresji dolegliwości bólowych (z ang. <i>Time to Pain Progression</i>)
TR	Odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Treatment Response</i>)
TSP	Czas do progresji objawów (z ang. <i>Time To Symptom Progression</i>)
TTF	Czas do niepowodzenia leczenia (z ang. <i>Time to Treatment Failure</i>)
TTP	Czas do progresji choroby (z ang. <i>Time to Progression</i>)
UPRL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej trastuzumabu emtanzyny (*Kadcyla*®) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, po uprzedniej terapii trastuzumabem i taksanem (w połączeniu lub oddzielnie), po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby albo z nawrotem choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.

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 5.2.0 (*Higgins 2017*).

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 (A.P., 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*).

Przeprowadzono wyszukiwanie materiałów konferencyjnych („T-DM1” lub „trastuzumab emtansine”) następujących spotkań naukowych (data ostatniego dostępu – 26 luty 2018 r.):

- *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting – 2011-2017*;
- *ASCO Oncology Practice Conference i ASCO Quality Care Symposium – 2013-2017 oraz “Archive” na stronie www.meetinglibrary.asco.org*;
- *Cancer Survivorship Symposium – 2013-2018 oraz “Archive” na stronie www.meetinglibrary.asco.org*;
- *Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium – 2012-2015 i 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium*;
- *American Association for Cancer Research Annual Meeting – 2012-2017*;
- *EORTC – NCI – AACR International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics – 2013, 2015, 2017*;
- *ECCO European Cancer Congress – 2013 (1 LBA15), 2015 i 2017*;
- *EORTC – NCI – AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics – 2012, 2014 i 2016*;
- *Biennial Congress of the European Association for Cancer Research – 2012; 2014 i 2016*;
- *European Breast Cancer Conference – 2012, 2014 i 2016*;
- *ESMO Congress – 2012, 2014, 2016 i 2017*;
- *IMPAKT Breast Cancer Conference – 2012, 2013, 2014, 2015, 2017*;
- *International Congress/Symposium on Targeted Anticancer Therapies – 2012, 2013, 2015*;
- *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) – 2017*.

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 strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia 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 bez randomizacji, 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 poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

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

Nr	Kwerendy
1	trastuzumab emtansine[all]
2	breast cancer[all]
3	1 AND 2

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

Nr	Kwerendy
1	'trastuzumab emtansine'/exp AND [embase]/lim
2	'breast cancer'/de AND [embase]/lim
3	1 AND 2

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

Nr	Kwerendy
1	trastuzumab emtansine in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	breast cancer 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 23 lutego 2018 r.

1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych wykonano przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 4. Schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączania	Kryteria wykluczenia
Populacja (P, z ang. <i>population</i>)	<p>Badania RCT: Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddani wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem (w połączeniu lub oddzielnie), po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego</p> <p>Badania nie-RCT: W analizie skuteczności praktycznej (bazującej głównie na badaniach retrospektywnych) założono, że T-DM1 będzie stosowany zgodnie z warunkami rejestracji, a więc nie wykluczano publikacji, w których nie podano precyzyjnych informacji o dawkowaniu lub wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i taksanami, ponieważ warunki dopuszczenia leku Kadcyla do obrotu, zarówno w Unii Europejskiej jak i USA przewidują wyłącznie takie zastosowanie;</p> <p>W analizie eksperymentalnych badaniach klinicznych bez randomizacji dopuszczono niewielki (< 20%) udział chorych, którzy nie spełnili kryterium wcześniejszego leczenia taksanem</p>	Chorzy z rozpoznaniem podtypu raka piersi innego niż HER2-dodatni, raka piersi we wczesnym stadium (operacyjnego pierwotnie lub kwalifikowanego do wstępnego leczenia systemowego) lub z chorobą zaawansowaną dotychczas nieleczoną (z wyjątkiem pacjentek, u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego)
Interwencja (I, z ang. <i>intervention</i>)	<p>Badania RCT: Trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) stosowany w monoterapii w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) w dawce zarejestrowanej (3,6 mg/kg masy ciała)</p> <p>Badania nie-RCT: W analizie skuteczności praktycznej (bazującej głównie na badaniach retrospektywnych) przyjęto, że T-DM1 będzie stosowany zgodnie z warunkami rejestracji, więc włączano próby, w których nie sprecyzowano informacji o schemacie dawkowania leku</p>	Skojarzenie T-DM1 z inną terapią
Komparatory (C, z ang. <i>comparison</i>)	<p>Badania RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lapatynib z kapecytabiną (refundowana technologia opcjonalna) • leczenie z wyboru lekarza po zastosowaniu lapatynibu (chemioterapia w monoterapii lub skojarzeniu – refundowana technologia opcjonalna; kontynuacja blokady HER2 – trastuzumab lub lapatynib stosowane pomimo progresji w skojarzeniu z chemioterapią/hormonoterapią lub ze sobą – optymalna technologia opcjonalna rekomendowana przez wytyczne) <p>Badania nie-RCT: nie wymagano obecności grupy kontrolnej</p>	Nie sprecyzowano
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. <i>outcome</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>); • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>); • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>Objec-</i> 	Nie sprecyzowano

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p><i>tive Response Rate</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. <i>Duration of Response</i>); • wyniki zorientowane na pacjenta (PROs, z ang. <i>Patient-Related Outcomes</i>); • bezpieczeństwo. 	
Rodzaj badań (S, z ang. <i>study</i>)	<p>Badania kliniczne z randomizacją opublikowane w wersji pełnotekstowej, doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki do włączonych porównawczych badań RCT</p> <p>Badania eksperymentalne bez randomizacji oraz badania dotyczące efektywności praktycznej (bez względu na obecność grupy kontrolnej, opublikowane w wersji pełnotekstowej) – przyjęto, że w analizie zostaną uwzględnione próby opisujące ≥ 30 chorych</p>	<p>Badania wtórne, opisy przypadków, badania oparte na modelowaniu, badania ekonomiczne, próby prowadzone na zwierzętach i badania <i>in vitro</i> oraz badania, które nie zostały dotychczas opublikowane w artykule pełnotekstowym; ponadto badania I fazy, próby w których oceniano wyłącznie parametry farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne, bądź analizy eksploracyjne w subpopulacjach wyróżnionych ze względu na te parametry lub biomarkery niestosowane w rutynowej praktyce klinicznej, a także badania ukierunkowane na ocenę terapii w populacji znacznie odbiegających charakterystyką od polskiej: w populacjach azjatyckich lub afrykańskich</p>

W wyszukiwaniu nie stosowano ograniczeń czasowych. Do przeglądu włączano artykuły opublikowane w języku polskim i angielskim. Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej oraz wyboru komparatorów i punktów końcowych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo APD 2018*).

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

W głównej strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju badania – nie zawierała ona słów kluczowych dotyczących metodyki badań. W związku z tym strategia ta umożliwiła (oprócz badań pierwotnych) odnalezienie badań wtórnych, takich jak przeglądy systematyczne i metaanalizy. Kwerendy wyszukiwania przedstawiono powyżej.

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) 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). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w roku 2010 i później.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR 2 (Shea 2017), służącej do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Skala obejmuje 16 pytań i pozwala ocenić dany przegląd w czterostopniowym zakresie – wysoka wiarygodność, umiarkowana, niska oraz krytycznie niska wiarygodność (szczegółowy opis narzędzia przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy). 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 zdarzeń 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., Ł.K.) za pomocą jednolitego formularza obejmują-

cego 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 (A.P., Ł.K.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) 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*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

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 2017*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego 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 2017).

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do raportu włączono 17 przeglądów systematycznych (PS) oceniających trastuzumab emtanzynę (T-DM1, produkt Kadcyla) u chorych na raka piersi HER2+: *Laakmann 2017, Ma 2016, Shen 2016, Martinez 2016, Mendes 2015, Schramm 2015, Zhu 2015, Yu 2015, Carrigan 2014, Dhillon 2014, Giordano 2014, Patel 2014, Boyraz 2013, Nachtnebel 2013, Nielsen 2013, Sendur 2013* oraz *Yan 2017*. Cztery przeglądy spośród włączonych do raportu opracowań zawierają metaanalizę wyników badań pierwotnych odnalezionych w procesie wyszukiwania systematycznego – są to *Ma 2016, Shen 2016, Yu 2015* i *Yan 2017*. W załączniku podano listę analizowanych opracowań wtórnych, które nie zostały włączone do przeglądu wraz z przyczynami wykluczeń poszczególnych publikacji.

Przedmiotem oceny przeglądu *Ma 2016* było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa T-DM1 z innymi stosowanymi systemowo lekami, trastuzumabem, docetakselem, lapatynibem i kapecytabiną, u chorych na zaawansowanego raka piersi (ABC) HER2+, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. W przeglądzie *Shen 2016* porównano skuteczność i bezpieczeństwo T-DM1 z terapią skojarzoną trastuzumabem z docetakselem oraz lapatynibem z kapecytabiną, jak i innymi schematami terapii stosowanymi zgodnie z zaleceniami lekarzy. W opracowaniu *Yu 2015* porównano skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii anty-HER2 stosowanych w leczeniu BC. W przeglądzie tym jedyną analizą spełniającą kryteria niniejszego raportu jest porównanie T-DM1 z lapatynibem skojarzonym z kapecytabiną, wykonane na podstawie badania *EMILIA* (publikacja *Verma 2012*), które było jednym dwóch głównych badań oceniających produkt Kadcyla w niniejszym raporcie. W ostatnim z przeglądów zawierających metaanalizę, *Yan 2017*, analizowano skuteczność i bezpieczeństwo terapii T-DM1 w porównaniu do innych terapii anty-HER2 u pacjentów z diagnozą przerzutowego raka piersi HER2+.

Pozostałe PS: *Laakmann 2017, Martinez 2016, Mendes 2015, Schramm 2015, Zhu 2015, Carrigan 2014, Dhillon 2014, Giordano 2014, Patel 2014, Nachtnebel 2013, Nielsen 2013, Boyraz 2013, Sendur 2013*, zawierają wyłącznie opis badań pierwotnych bez syntezy ich wyników, w tym badań włączonych i opisanych w niniejszym raporcie, jak i innych – niespełniających jego kryteriów. W przeglądach nie włączono żadnych badań spełniających kryteria niniejszego raportu, które nie zostałyby do niego włączone i opisane.

Dodatkowo w przeglądzie *Martinez 2016* przedstawiono informacje o wynikach wyszukiwania badań w toku, dotyczących terapii T-DM1. Wśród nich zidentyfikowano jedno badanie spełniające kryteria niniejszego przeglądu – *M028231* (NCT01702571), mające na celu ocenę bezpieczeństwa

i skuteczności T-DM1 podawanego w dawce 3,6 mg/kg mc. co 3 tygodnie aż do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności u chorych na raka piersi HER2+ w populacji ogólnej (pierwsza kohorta) i w populacji azjatyckiej (druga kohorta) wcześniej leczonych lekami anty-HER2 oraz chemioterapią. Jego ukończenie planowane jest na 30.09.2019.

Ocenę jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych zawierających metaanalizę wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. Analizie poddano 16 pozycji zawartych w kwestionariuszu z wyszczególnieniem następujących domen, uznanych przez autorów narzędzia jako kluczowe:

- realizacja PS na podstawie wcześniej sformułowanego pisemnego protokołu;
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych;
- uzasadnienie wykluczenia odnalezionych publikacji, które czytano w pełnym tekście;
- właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy;
- wykonanie oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych (RoB) w każdym z włączonych badań pierwotnych;
- uwzględnienie oceny RoB przy interpretacji wyników przeglądu;
- ocena wpływu ryzyka wystąpienia błędów publikacji przy interpretacji wyników metaanalizy (dot. przeglądów z metaanalizą).

Informacje dotyczące kluczowych domen w przeglądach systematycznych z metaanalizą, zestawiono w poniższej tabeli. Kompletny zestaw 16 pytań narzędzia AMSTAR 2, które zostały wzięte uwzględnione w ocenie przeglądów, znajduje się w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa ich jakości metodologicznej.

Krytyczna domena narzędzia AMSTAR 2 [AMSTAR 2 nr pytania]	Ma 2016	Shen 2016	Yu 2015	Yan 2017
1. Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	<p>NIE SPEŁNIONO</p> <p>Brak informacji nt. protokołu.</p> <p>Autorzy napisali, że ustalono <i>a priori</i> cel PS jako zbadanie skuteczności klinicznej T-DM1 poprzez ocenę następujących punktów końcowych: OS, PFS, ORR, SPF i częstość AEs.</p>	<p>NIE SPEŁNIONO</p> <p>Brak informacji nt. protokołu.</p> <p>We wstępie przeglądu autorzy zadeklarowali, że ustalonym <i>a priori</i> celem przeglądu jest ocena AEs (wyniki OR) oraz PFS i OS (wyniki HR).</p>	<p>NIE SPEŁNIONO</p> <p>Podano informację o braku pisemnego protokołu i jego rejestracji. We wstępie do PS autorzy przedstawili motywację do przeprowadzenia metaanalizy pośredniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak badań RCT bezpośrednio porównujących schematy leczenia BC celowanego na HER2+, uwzględniające lapatinib, pertuzumab i T-DM1; • porównanie skuteczności 	<p>NIE SPEŁNIONO</p> <p>Brak informacji nt. protokołu.</p> <p>Autorzy napisali jedynie, że przegląd miał na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania T-DM1 w odniesieniu do innych terapii anty-HER2 w populacji chorych na przerzutowego raka piersi HER2+.</p>

Krytyczna domena narzędzia AMSTAR 2 [AMSTAR 2 nr pytania]

Ma 2016

Shen 2016

Yu 2015

Yan 2017

i bezpieczeństwa terapii celowanych na HER2+: trastuzumabu, pertuzumabu, T-DM1 i lapatynibu w połączeniu ze standardowo stosowanym leczeniem poprzez analizę OSR, ORR i AEs.

	Ma 2016	Shen 2016	Yu 2015	Yan 2017
2. Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	<p>NIE SPEŁNIONO</p> <p>Przeszukano 6 baz danych (w tym Pubmed i CENTRAL); podano zastosowaną strategię i słowa kluczowe; wprowadzono restrykcję językową (j. chiński i j. angielski) włączanych badań bez jej uzasadnienia.</p>	<p>NIE SPEŁNIONO</p> <p>Przeszukano 1 bazę danych (Pubmed), dodatkowo Clinical-Trials.gov; podano zastosowaną strategię i słowa kluczowe; nie wprowadzono ograniczeń językowych i czasowych.</p>	<p>NIE SPEŁNIONO</p> <p>Przeszukano 1 bazę danych (Pubmed), dodatkowo Clinical-Trials.gov i piśmiennictwo włączonych badań; podano słowa kluczowe i zastosowaną strategię, wprowadzono kryteria językowe (tylko j. angielski) bez uzasadnienia ich.</p>	<p>SPEŁNIONO</p> <p>Przeszukano 3 bazy danych (w tym Pubmed, Embase i Web of Science), dodatkowo piśmiennictwo włączonych badań; podano zastosowaną strategię i słowa kluczowe; nie wprowadzono ograniczeń językowych.</p>
3. Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań analizowanych w pełnym tekście [pyt. 7]	<p>NIE SPEŁNIONO</p> <p>W diagramie przepływu podano przyczyny wykluczenia publikacji analizowanych w pełnym tekście (z ang. <i>flow diagram</i>), jednak nie podano ich referencji.</p>	<p>NIE SPEŁNIONO</p> <p>W diagramie przepływu podano przyczyny wykluczenia publikacji analizowanych w pełnym tekście (z ang. <i>flow diagram</i>), jednak nie podano ich referencji.</p>	<p>NIE SPEŁNIONO</p> <p>W diagramie przepływu podano przyczyny wykluczenia publikacji analizowanych w pełnym tekście (z ang. <i>flow diagram</i>), jednak nie podano ich referencji.</p>	<p>NIE SPEŁNIONO</p> <p>W diagramie przepływu podano przyczyny wykluczenia publikacji analizowanych w pełnym tekście (z ang. <i>flow diagram</i>), jednak nie podano ich referencji.</p>
4. Właściwa metodologia przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	<p>SPEŁNIONO</p> <p>Wykonano metaanalizę typu <i>pair-wise</i>. Zastosowano model efektów stałych lub losowych w zależności od wyniku testu na heterogeniczność (test Q: $p < 0,10$ – model efektów stałych) oraz wartości współczynnik I²: ($I^2 > 50\%$ – model efektów losowych).</p>	<p>SPEŁNIONO</p> <p>Zastosowano model efektów stałych lub losowych w zależności od wartości współczynnik I²: ($I^2 > 50\%$ – model efektów losowych). Wykonano osobne metaanalizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach RCT i jednoramiennych.</p>	<p>SPEŁNIONO</p> <p>Wykonano metaanalizę pośrednią (NMA) wyników w badaniach RCT. Wyniki przedstawiono graficznie w postaci wykresu <i>rank-gram</i>. Model efektów stałych lub losowych w zależności od wartości współczynnik I² oraz na podstawie wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>). Wykonano analizę w podgrupie chorych na zaawansowanego raka piersi.</p>	<p>SPEŁNIONO</p> <p>Zastosowano model efektów stałych lub losowych w zależności od wartości współczynnik I²: ($I^2 > 50\%$ – model efektów losowych). Wykonano osobne metaanalizy skuteczności w podgrupach pacjentów stosujących T-DM1 w 1. linii leczenia i dalszych.</p>
5. Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u>	<p>NIE SPEŁNIONO</p> <p>Zwrócono uwagę na duże dysproporcje w liczebności grup pomiędzy badaniami <i>EMILIA</i> i <i>TH3RESA</i> a pozostałymi włączonymi; podkreślono fakt niejednakowej metodyki przeprowadzenia badań.</p>	<p>NIE SPEŁNIONO</p> <p>Oceniono (lecz nie podano wyników tej oceny) heterogeniczność włączonych badań poprzez analizę różnic w regionie pochodzenia pacjentów, rasie, wcześniejszym leczeniu, stopienia sprawności wg ECOG. Zwrócono uwagę na następujące ograniczenia badań pierwotnych, mogące generować błąd systematyczny w analizie PS: o brak analiz w podgrupach ze względu na podtyp i stopień zaawansowania BC, istotnych ze względu na wpływ na punkty koń-</p>	<p>SPEŁNIONO</p> <p>Jakość metodologiczną badań oceniono jako umiarkowaną; oceniono ryzyko wystąpienia błędów związanych z: o przydzielaniem chorych do grup, o ukryciem alokacji, o zaślepieniem o niekompletnością danych, o selektywnością raportowania wyników (i inne czynniki zakłócające).</p>	<p>SPEŁNIONO</p> <p>Jakość metodologiczną 3 badań oceniono jako niską, a 2 jako niejasną; oceniono ryzyko wystąpienia błędów systematycznych, w tym związanych z: o przydzielaniem chorych do grup, o ukryciem alokacji, o zaślepieniem, o okresem obserwacji, o analizą ITT.</p>
• dla badań bez randomizacji	<p>• czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności in-</p>			

Krytyczna domena narzędzia AMSTAR 2 [AMSTAR 2 nr pytania]	Ma 2016	Shen 2016	Yu 2015	Yan 2017
terwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]		<p>cowe PFS i OS,</p> <ul style="list-style-type: none"> o w badaniach pierwotnych dot. T-DM1 nie analizowano częstości występowania AEs związanych z ciążą i z toksycznością kardiologiczną, które raportowano w związku ze stosowaniem trastuzumabu, o brak wyników AEs w badaniu <i>Miller 2014</i> dot. stosowania pertuzumabu oraz brak oceny interakcji pomiędzy T-DM1 i pertuzumabem. 		
6. Odniesienie się w czasie interpretacji/dyskusji wyników do RoB [pyt. 13]	<p>SPEŁNIONO</p> <p>Rozważono błąd związany z dystrybucją i implementacją danych; niejednakową metodyką badań włączonych do metaanaliz oraz wybiórczym raportowaniem wyników w badaniach pierwotnych.</p>	<p>SPEŁNIONO</p> <p>Wymieniono następujące ograniczenia potencjalnie wpływające na wyniki metaanalizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • we włączonych badaniach (a zatem i w metaanalizie) nie uwzględniono analiz w podgrupach pacjentów ze względu na stopień i podtyp raka piersi, które znacząco wpływają na wyniki PFS i OS; • w badaniach pierwotnych nie oceniono wpływu T-DM1 na toksyczność kardiologiczną oraz AEs u kobiet w ciąży i płodów, które wykazano dla trastuzumabu; <p>brak analiz bezpieczeństwa dot. interakcji leków podawanych w skojarzeniu (T-DM1 + pertuzumab)</p>	<p>SPEŁNIONO</p> <p>Zwrócono uwagę na połączenie wyników badań pacjentów leczonych w różnych liniach (I i kolejne); niejasno opisane metody zaślepienia, niemożliwy do uniknięcia błąd publikacji; małej liczby włączonych badań.</p>	<p>SPEŁNIONO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwrócono uwagę na średnią wielkość populacji analizowanych badań RCT oraz różnice kliniczne w wyjściowych charakterystykach uwzględnionych w nich chorych.
7. Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publishing Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	<p>SPEŁNIONO</p> <p>Wykonano testy Egger'a i Begg'a.</p>	<p>NIE SPEŁNIONO</p> <p>Nie wykonano oceny ryzyka wystąpienia błędu publikacji.</p>	<p>NIE SPEŁNIONO</p> <p>W dyskusji podkreślono wystąpienie błędu publikacji jako niemożliwego do ominięcia. Brak odpowiednich testów i analiz graficznych.</p>	<p>SPEŁNIONO</p> <p>Wykonano testy Egger'a i Begg'a.</p>
Ocena wiarygodności wyników PS	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

OS – przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*); OSR – odsetek przeżycia w określonym czasie (ang. *Overall Survival Rate*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*); ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *Objective Response Rate*) SPF – brak objawów progresji choroby (ang. *Symptom Progression Free*); AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*).

Jakość metodologiczna, a zatem i wiarygodność wyników, przeglądów *Ma 2016*, *Shen 2016*, *Yu 2015* i *Yan 2017* została oceniona na krytycznie niską. W przypadku opracowań *Shen 2016* i *Yu 2015* ocenę zdeterminowały przede wszystkim brak oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego publikacji i omówienia jego wpływu na wyniki przeglądu oraz przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych w wyłącznie jednej bazie danych (Pubmed). W żadnym z przeglądów nie podano informacji

o rejestracji protokołu badania przed wykonaniem przeglądu. W opracowaniu *Yu 2015* (w załączniku) autorzy przedstawili informację o braku protokołu i jego rejestracji, natomiast w *Ma 2016*, *Shen 2016* i *Yan 2017* nie odnaleziono na ten temat informacji.

Autorzy przeglądów *Ma 2016* i *Yu 2015* w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukali Pubmed oraz badań będących w toku – clinicaltrials.gov. Autorzy przeglądu *Ma 2016* przeszukali także Cochrane Central Register of Controlled Trials, China Science and Technology Journal Database, the Wanfang Database, China Journal Net, a także referencje publikacji przeglądanych w pełnym tekście, opracowania wtórne, artykuły doktoranckie, aktualne raporty *European Cancer Conference* i *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*, *Word Conference on Breast Cancer*. Z kolei w opracowaniu *Yan 2017* dodatkowo Embase i Web of Science, a także piśmiennictwo włączonych badań, co przeprowadzili także autorzy próby *Yu 2015*. W przeglądzie *Shen 2016* przeszukano jedynie Pubmed.

We wszystkich 4 przeglądach autorzy przedstawili strategie wyszukiwania i zastosowane słowa kluczowe, a także przyczyny wykluczenia badań analizowanych w pełnym tekście, jednak nie przyporządkowano ich do poszczególnych publikacji. Nie podano także referencji do publikacji badań wykluczonych z PS na podstawie analizy w pełnym tekście. Ograniczenia dotyczące języka publikacji badań włączanych do przeglądu określono w *Ma 2016* (włączano publikacje w j. angielskim i chińskim) oraz w *Yu 2015* (j. angielski), nie podając przy tym ich uzasadnienia.

W każdym z przeglądów podano informacje na temat metodyki przeprowadzanej metaanalizy. O wyborze modelu zastosowanego do przeprowadzenia metaanalizy decydował wynik testu Q i/lub otrzymana wartość współczynnika I^2 . W przeglądach *Ma 2016* i *Yan 2017* w celu oceny RoB publikacji wykonano testy Eggar'a i Begg'a. W przeglądach *Shen 2016* i *Yu 2015* nie przedstawiono oceny RoB dla żadnego z włączonych badań pierwotnych.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki przeglądów systematycznych zawierających metaanalizy. Zdecydowano uwzględniać wyniki metaanaliz bezpieczeństwa w przypadku włączenia do nich wyników z badań uwzględniających chore leczone T-DM1 także w pierwszej linii, natomiast w przypadku metaanaliz skuteczności uwzględniano tylko te, które wykonano na podstawie badań spełniających wszystkie kryteria niniejszego raportu.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych z metaanalizami; Ma 2016, Shen 2016, Yu 2015 i Yan 2017; T-DM1.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Ma 2016</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa T-DM1 w leczeniu chorych na HER2+ BC.</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: <i>Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No LQ12H16002)</i> oraz <i>Science and Technology Plan Projects of Huzhou (No 2013GZ13)</i>.</p>	<p>• <u>Przeгляд systematyczny i metaanaliza:</u></p> <p>Przeszukane bazy danych: Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, China Science and Technology Journal Database, the Wanfang Database, China Journal Net.</p> <p>Dodatkowo ClinicalTrials.gov (badania w toku), referencje publikacji przeglądanych w pełnym tekście, opracowania wtórne, artykuły doktoranckie, aktualne raporty <i>European Cancer Conference</i> i <i>American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Word Conference on Breast Cancer</i>.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: 08.2015.</p> <p>Ramy czasowe przeszukiwania: od 1980 – do 05.08.2015.</p> <p>Kryteria językowe: angielski i chiński</p> <p>• <u>Oceniana interwencja:</u> T-DM1</p> <p>• <u>Komparator:</u> trastuzumab, docetaksel, lapatynib, kapecytabina, terapia hormonalna.</p> <p>• <u>Oceniana populacja:</u> dorośli chorzy na HER2+ BC, wcześniej leczeni trastuzumabem, antracyklinami, taksanami, kapecytabiną, karboplatyną, lapatynibem, terapią endokryologiczną i radioterapią.</p> <p>• <u>Rodzaj badań:</u> II i III fazy, RCT i nie-RCT z grupą kontrolną, włączające ≥ 10 pacjentów</p>	<p>Do PS łącznie włączono 8 publikacji raportujących wyniki <u>sześciu badań klinicznych</u>.</p> <p>Liczba włączonych badań dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-DM1 w monoterapii lub skojarzeniu z pertuzumabem: 6 badań: <i>TH3RESA</i> (publikacja <i>Krop 2014</i>), <i>EMILIA</i> (publikacje <i>Verma 2012</i> i <i>Welslau 2014</i>), <i>Krop 2012</i>, <i>TDM4258g</i> (publikacja <i>Burris 2011</i>) i niespełniające kryteriów niniejszego przeglądu badanie <i>TDM4450g</i> (publikacja <i>Perez 2014</i>, <i>Hurvitz 2013</i>) oraz <i>Miller 2014</i> • lapatynib z kapecytabiną (LC): 1 (badanie <i>EMILIA</i>, publikacje: <i>Verma 2012</i> i <i>Welslau 2014</i>) <p>Badania włączone do PS, <u>niespełniające kryteriów</u> niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>TDM4450g</i> – nieodpowiednia populacja: T-DM1 stosowany jako pierwsza linia leczenia (w PS błędnie podano, że w badaniu uczestniczyli chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia) • <i>Miller 2014</i> – nieodpowiednia interwencja: T-DM1 + pertuzumab <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<p><u>Wyniki metaanalizy:</u></p> <p>Skuteczność:</p> <p>T-DM1 vs komparatory (trastuzumab, docetaksel, lapatynib, kapecytabina, terapia hormonalna)</p> <p>Analizę skuteczności wykonano za pomocą oceny OS, PFS, ORR na podstawie badań <i>Hurvitz 2013</i>, <i>TH3RESA (Krop 2014)</i>, <i>TDM4258g (Burris 2011)</i>, <i>EMILIA (Verma 2012)</i>, <i>TDM4374g (Krop 2012)</i>, <i>Welslau 2014</i>, <i>Perez 2014</i>, <i>Miller 2014</i> – z uwagi na obecność badań niespełniających kryteriów niniejszego raportu w metaanalizie, wyniki nie zostaną tutaj przedstawione.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>T-DM1 vs komparatory (trastuzumab, docetaksel, lapatynib, kapecytabina, terapia hormonalna)</p> <p>W PS analizie poddano najczęściej występujące AEs na podstawie badań <i>TDM4450g (Hurvitz 2013)</i>, <i>TH3RESA (Krop 2014)</i>, <i>EMILIA (Verma 2012)</i>.</p> <p>Niehematologiczne AEs:</p> <p>Wykonano ocenę różnic częstości występowania następujących niehematologicznych AEs: biegunka, zmęczenie, nudności, wymioty, duszność, wzrost aktywności AST i ALT, z których dla następujących uzyskano wynik istotny statystycznie:</p> <p>Na korzyść T-DM1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biegunka: OR = 0,19 (95% CI: 0,06; 0,61), p = 0,005 • Wymioty: OR = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,98), p = 0,04 <p>Na korzyść komparatorów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmęczenie: OR = 1,29 (95% CI: 1,04; 1,59), p = 0,02 • Wzrost aktywności AST: OR = 3,33 (95% CI: 1,43; 7,76), p = 0,005 • Wzrost aktywności ALT: OR = 2,90 (95% CI: 1,20; 7,01), p = 0,02 <p>Niehematologiczne ogółem i pozostałe AEs (nudności, duszność) – NS</p> <p>Hematologiczne AEs:</p>	<p>Przeprowadzona metaanaliza wykazała niską częstość występowania AEs u pacjentów poddanych terapii T-DM1.</p> <p>Wniosków dotyczących skuteczności na podstawie przeprowadzonej metaanalizy nie należy odnosić do niniejszego raportu ze względu na włączenie danych z niespełniających jego kryteriów badań.</p> <p>Zagadnienia wymagające rozwinięcia w kolejnych badaniach to identyfikacja biomarkerów wskazujących pacjentów mających największe szanse na odniesienie korzyści ze stosowania T-DM1, mechanizmy oporności na T-DM1 oraz zbadanie optymalnej dawki i metody dozowania T-DM1.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> ● Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska 		<p>Wykonano ocenę różnic częstości występowania następujących hematologicznych AEs: neutropenia, neutropenia z gorączką, niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, z których dla następujących uzyskano wynik istotny statystycznie:</p> <p>Na korzyść T-DM1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Neutropenia: OR = 0,25 (95% CI: 0,09; 0,73), p = 0,01 ● Gorączka neutropeniczna: OR = 0,06 (95%CI: 0,01; 0,30), p = 0,0008 ● Leukopenia: OR = 0,22 (95%CI: 0,08; 0,57), p = 0,002 <p>Na korzyść komparatorów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Trombocytopenia: OR = 8,50 (95% CI: 3,96; 18,24), p < 0,00001 <p>Hematologiczne AEs ogółem i pozostałe hematologiczne AEs (niedokrwistość) – NS</p>	
<p>Shen 2016</p> <p>Ocena bezpieczeństwa i skuteczności T-DM1 w terapii zaawansowanego HER2+ BC.</p> <p>Nie podano informacji o źródłach finansowania raportu.</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Przegląd systematyczny i metaanaliza: <p>Przeszukane bazy danych: PubMed. Data wyszukiwania: 06.2015. Ramy czasowe przeszukiwania: od bd – do 06.2015. Kryteria językowe: brak ograniczeń</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Oceniana interwencja: T-DM1 ● Komparator: trastuzumab + docetaksel, lapatynib + kapecytabina, terapie stosowana wg uznania lekarza ● Oceniana populacja: chorzy na zaawansowanego lub przerzutowego HER2+ BC, w 1. i kolejnych liniach leczenia ● Rodzaj badań: I, II i III fazy, RCT i jednoramienne ● Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska 	<p>Do PS włączono łącznie 9 badań klinicznych dot. T-DM1.</p> <p>Liczba włączonych do PS badań <u>spełniających kryteria</u> niniejszego raportu: 4 [TDM4258g (publikacja: <i>Burris 2011</i>), TH3RESA (publikacja: <i>Krop 2014</i>), <i>Krop 2012</i>, EMILIA (publikacja: <i>Verma 2012</i>)]</p> <p>Badania włączone do PS i niespełniające kryteriów niniejszego raportu: 5</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Krop 2010</i> – niewłaściwa metodyka: badanie i fazy w schemacie eskalacji dawki ● <i>Beeram 2012</i> – niewłaściwa interwencja: T-DM1 podawany w schemacie 1 na tydzień ● <i>Yamamoto 2015</i> – niewłaściwa metodyka: badanie i fazy ● <i>Hurvitz 2013</i> – niewłaściwa populacja: chore wcześniej nieleczone żadnym systemowym leczeniem ● <i>Miller 2014</i> – niewłaściwa interwencja: T-DM1 + pertuzumab <p>Do PS nie włączono żadnego badania, które</p>	<p>Wyniki metaanalizy:</p> <p>Skuteczność</p> <p>T-DM1 vs komparatory (trastuzumab + docetaksel, lapatynib + kapecytabina, terapia stosowana wg uznania lekarza)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● PFS (na podstawie <i>Hurvitz 2013</i>, <i>EMILIA</i>; <i>TH3RESA</i>), z uwagi na obecność badań niespełniających kryteriów niniejszego raportu w metaanalizie, wyniki nie zostaną tutaj przedstawione ● OS (na podstawie <i>EMILIA</i>; <i>TH3RESA</i>): OR = 0,60 (95% CI: 0,48; 0,75), p < 0,00001, model <i>fixed</i> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Wykonano oddzielnie metaanalizy dla badań z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej:</p> <p><u>Wynik metaanalizy badań z grupą kontrolną</u> (<i>Hurvitz 2013</i>, <i>EMILIA</i>; <i>TH3RESA</i>):</p> <p>T-DM1 vs komparatory (trastuzumab + docetaksel, lapatynib + kapecytabina, terapia stosowana wg uznania lekarza)</p> <p>AEs, częstość występowania</p>	<p>T-DM1 jest względnie bezpiecznym i skutecznym lekiem stosowanym w terapii zaawansowanego lub przerzutowego HER2+ BC, także wśród pacjentów, u których przerzuty do mózgu były bezobjawowe i wcześniej leczone oraz u których wystąpiła oporność na leczenie trastuzumabem.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
		spełniałoby kryteria włączenia niniejszego raportu, i które nie zostało w nim uwzględnione.	<p>Model <i>fixed</i>, OR (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmęczenie: OR = 1,288 (95% CI: 1,041; 1,593), p = 0,020 • Nudności: NS <p>Model <i>random</i>, OR (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedokrwistość: NS • Wzrost aktywności transaminaz: OR = 4,040 (95% CI: 1,429; 11,427), p = 0,008 • Trombocytopenia: OR = 8,500 (95% CI: 3,964; 18,226), p = 0,000 <p><u>AEs > 3 stopnia, częstość występowania</u></p> <p>Model <i>fixed</i>, OR (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedokrwistość: NS • Zmęczenie: NS <p>Model <i>fixed</i>, OR (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wzrost aktywności transaminaz: NS • Nudności: NS • Trombocytopenia: OR = 7,271 (95% CI: 1,098; 48,133), p = 0,040 <p><u>Wynik metaanalizy badań bez grupy kontrolnej (z ang. <i>single-arm study</i>) (Krop 2010 i Beeram 2012, Yamamoto 2015, Burris 2011, Miller 2014, z uwagi na obecność badań niespełniających kryteriów niniejszego raportu w metaanalizie (różne dawkowanie, populacje lub występowanie T-DM1 w skojarzeniu), wyniki nie zostaną tutaj przedstawione</u></p>	
<p>Yu 2015</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-HER2 BC.</p> <p>Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych. Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa:</u></p> <p>Przeszukane bazy danych: MEDLINE <i>via</i> PubMed oraz Clinicaltrials.gov (do 1 marca 2014).</p> <p>• <u>Oceniana interwencja:</u> leki anty-HER2 (T-DM1, lapatynib, trastuzumab, pertuzumab, lapatynib + trastuzumab, pertuzumab + trastuzumab) oraz standardowe leczenie (chemioterapia lub terapia hormonalna)</p>	<p>Do PS włączono łącznie 25 publikacji dotyczących 21 badań.</p> <p>Liczba badań dot. T-DM1 włączonych do PS i spełniających kryteria niniejszego raportu: 1 [EMILIA (publikacja Verma 2012)]</p> <p>Badania dot. T-DM1 włączone do PS, <u>niespełniające kryteriów</u> niniejszego raportu: Hurvitz 2013</p>	<p>Wykonano metaanalizę prostą i NMA.</p> <p>Skuteczność</p> <p>Wyniki metaanalizy prostej:</p> <p>T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina (na podstawie EMILIA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • OSR: OR = 1,70 (95% CI: 1,32; 2,19) • ORR: OR = 1,73 (95% CI: 1,29; 2,32) <p>Wyniki NMA:</p> <p>lapatynib + kapecytabina vs T-DM1 (na podstawie EMILIA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • OSR: OR = 0,61 (95% CrI: 0,39; 0,94); IS • ORR: OR = 0,59 (95% CrI: 0,40; 0,85); IS 	<p>Wyniki metaanalizy wskazują, że pod względem przeżycia ogólnego oraz częstości uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie najskuteczniejszymi terapiami anty-HER2 w raku piersi są T-DM1 oraz pertuzumab podawany w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> • Oceniana populacja: chorzy na przerzutowego HER2+ BC • Rodzaj badań: badania RCT II lub III fazy <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska</p>		<p style="text-align: center;">Bezpieczeństwo</p> <p>Wyniki metaanalizy prostej:</p> <p>T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina (na podstawie <i>EMILIA</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • wysypka: OR = 0,33 (95% CI: 0,23; 0,47) • zmęczenie: OR = 1,40 (95% CI: 1,07; 1,83) • biegunka: OR = 0,11 (95% CI: 0,03; 0,49) • nudności: OR = 0,33 (95% CI: 0,03; 3,21) • wymioty: OR = 0,66 (95% CI: 0,235; 1,850) <p>Wyniki NMA:</p> <p>lapatynib + kapecytabina vs T-DM1 vs (na podstawie <i>EMILIA</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • wysypka: OR = 3,25 (95% CrI: 1,52; 6,14) • zmęczenie: OR = 0,78 (95% CrI: 0,30; 1,76) • biegunka: OR = 29,69 (95% CrI: 0,90; 153,65) • nudności: OR = 21,66 (95% CrI: 0,40; 108,27) • wymioty: OR = 4,37 (95% CrI: 0,25; 12,33) 	
<p>Yan 2017</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa T-DM1 w terapii przerzutowego HER2+ BC.</p> <p>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: <i>Shanghai Kongkou Commission of Science and Education</i> (grant nr 2014–16) oraz <i>Shanghai Hongkou District Centers for Disease Control and Prevention</i> (grant nr jk2015-3)</p>	<p>• Przegląd systematyczny i metaanaliza:</p> <p>Przeszukane bazy danych: PubMed, Web of Science oraz Embase (do 18 maja 2017) + piśmiennictwo włączonych publikacji.</p> <p>Kryteria językowe: brak ograniczeń</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oceniana interwencja: T-DM1 vs inne terapie anty-HER2 • Oceniana populacja: chorzy na przerzutowego HER2+ BC, w wieku > 18 lat • Rodzaj badań: badania RCT <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska</p>	<p>Do PS włączono łącznie 5 publikacji opisujących 4 badania.</p> <p>Liczba badań dot. T-DM1 włączonych do PS i spełniających kryteria niniejszego raportu: 2 [<i>TH3RESA</i> (publikacja: <i>Krop 2014</i>) i <i>EMILIA</i> (publikacja: <i>Verma 2012</i> i <i>Welslau 2014</i>)]</p> <p>Badania dot. T-DM1 włączone do PS, <u>niespełniające kryteriów</u> niniejszego raportu: <i>Perez 2017</i> i <i>Hurwitz 2013</i></p>	<p>Wyniki metaanalizy:</p> <p>T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina lub terapie stosowana wg uznania lekarza (na podstawie <i>EMILIA</i> [publikacja <i>Verma 2012</i> i <i>Welslau 2014</i>] i <i>TH3RESA</i> [publikacja <i>Krop 2014</i>])</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: HR = 0,65 (95% CI: 0,53; 0,81), p < 0,05 <p style="text-align: center;">Bezpieczeństwo</p> <p>Wyniki metaanalizy:</p> <p>T-DM1 vs komparatory (trastuzumab + docetaksel, trastuzumab + taksany, lapatynib + kapecytabina, terapia stosowana wg uznania lekarza, T-DM1 + pertuzumab)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie: RR = 1,19 (95% CI: 1,03; 1,37), p = 0,021 • zwiększona aktywność ALT: RR = 2,47 (95% CI: 1,19; 5,16), p = 0,016 • zwiększona aktywność AST: RR = 2,68 (95% CI: 1,40; 5,14), p = 0,003 • trombocytopenia: RR = 7,46 (95% CI: 4,06; 13,70), p = 0,000 • biegunka: RR = 0,34 (95% CI: 0,26; 0,47), p = 0,000 • wymioty: RR = 0,72 (95% CI: 0,51; 1,00), p = 0,000 • neutropenia: RR = 0,35 (95% CI: 0,18; 0,71), p = 0,049 	<p>Wyniki metaanalizy wskazują, że T-DM1 istotnie wydłuża przeżycie bez progresji choroby oraz przeżycie całkowite u chorych na przerzutowego raka piersi HER2+. Zaznaczono, że jego stosowania wiąże się także z większą częstością niektórych AEs. Wskazano, że T-DM1 może być alternatywną opcją terapii u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2+, zwłaszcza u tych, którzy nie otrzymali wcześniej standardowego leczenia. Zalecono również konieczność przeprowadzenia dalszych badań z randomizacją.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • leukopenia: RR = 0,25 (95% CI: 0,08; 0,75), p = 0,003 • gorączka neutropeniczna: RR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,32), p = 0,014 • nudności: RR = 0,94 (95% CI: 0,76; 1,16), p = 0,541 • anemia: RR = 0,87 (95% CI: 0,51; 1,49), p = 0,612 • duszności: RR = 0,78 (95% CI: 0,39; 1,56), p = 0,485 	

Trastuzumab emtanzyna (T-DM1), lek oceniany w niniejszym raporcie, w porównaniu do innych leków stosowanych w terapii raka piersi HER2+, uwzględnionych w przeglądach systematycznych (leki anty-HER2, tj. lapatynib, trastuzumab, pertuzumab, lapatynib + trastuzumab, pertuzumab + trastuzumab) oraz standardowe leczenie – chemioterapia lub terapia hormonalna) został uznany za skuteczną opcję terapeutyczną. T-DM1 istotnie zwiększa szansę przeżycia całkowitego (OSR) i uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w porównaniu do stosowania lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną. W opracowaniu *Yan 2017* stwierdzono również istotny wpływ T-DM1 na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

Produkt Kadcyla charakteryzuje się stosunkowo niską częstością występowania AEs. Na podstawie uwzględnionych metaanaliz bezpieczeństwa, które uzyskały istotność statystyczną wykazano, że trastuzumab emtanzyna skutkuje mniejszym, w stosunku do zdefiniowanych w PS komparatorów, odsetkiem chorych, u których wystąpiły biegunka, wymioty, nudności, neutropenia, gorączka neutropeniczna i leukopenia. Wyniki bezpieczeństwa świadczące na korzyść komparatorów dotyczą występowania zmęczenia, trombocytopenii oraz wzrostu aktywności transaminaz.

Charakterystyka przeglądów statystycznych, w których wykonano wyłącznie wyszukiwanie systematyczne i opis wyników odnalezionych badań bez ich syntezy (metaanalizy), została przedstawiona w dalszej części niniejszego rozdziału. Ocenę jakości metodologicznej wykonano w oparciu o 5 pytań z kwestionariusza AMSTAR 2 mających zastosowanie w ocenie przeglądów systematycznych bez metaanalizy, tzn. rozważono:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i kryteriach włączenia (pyt. 1),
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone a priori w protokole oraz, że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione (pyt. 2),
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania (pyt. 4),
- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków (pyt. 5) oraz
- dostarczenie listy publikacji wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia (pyt. 7).

Opis wybranych kluczowych domen w PS bez metaanaliz oraz końcową ocenę ich jakości metodologicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Wybrane kluczowe domeny PS bez metaanaliz na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa ich jakości metodologicznej.

Przegląd systematyczny	Uwzględnienie komponentów PICO (pyt. 1)	Pisemny protokół (pyt. 2)	Wyczerpująca strategia wyszukiwania (pyt 4)	Wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków (pyt. 5)	Dostarczenie listy publikacji wyłączonej z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia (pyt. 7)	Ocena wiarygodności wyników PS
<i>Laakmann 2017</i>	+	-	-	-	-	Krytycznie niska
<i>Martinez 2016</i>	+	-	-	-	-	Krytycznie niska
<i>Mendes 2015</i>	+	-	+	+	-	Niska
<i>Schramm 2015</i>	-	-	-	-	-	Krytycznie niska
<i>Zhu 2015</i>	-	-	-	-	-	Krytycznie niska
<i>Corrigan 2014</i>	+	-	-	-	-	Krytycznie niska
<i>Dhillon 2014</i>	+	-	+	-	-	Niska
<i>Giordano 2014</i>	+	+	+	+	-	Umiarkowana
<i>Patel 2014</i>	+	-	-	-	-	Krytycznie niska
<i>Boyras 2013</i>	-	-	-	-	-	Krytycznie niska
<i>Nachtnebel 2013</i>	+	-	+	-	-	Krytycznie niska
<i>Nielsen 2013</i>	+	-	-	-	-	Krytycznie niska
<i>Sendur 2013</i>	+	-	-	-	-	Krytycznie niska

Jakość metodologiczna włączonych PS bez metaanaliz oceniono na krytycznie niską (9 z 13), niską (2 z 13) i umiarkowaną (1 z 13). Powtarzającym się we wszystkich przeglądach ograniczeniem (z wyjątkiem *Giordano 2014*) był brak informacji o protokole określającym metodologię przeprowadzenia przeglądów. Schemat PICO, na podstawie którego wykonano systematyczne przeszukiwanie, uwzględniał populację chorych na HER2+ BC, terapie celowane HER2+ oraz punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania niniejszych terapii. Bazy danych, w których szukano odpowiednich publikacji to Pubmed, CENTRAL, Embase, a także ESMO i ASCO (*Martinez 2016*). Dodatkowo przeszukiwano abstrakty konferencji medycznych, referencje opracowań wtórnych i włączonych publikacji. Informacje o wykonaniu selekcji badań przez 2 analityków odnaleziono w przeglądach *Mendes 2015* i *Giordano 2014*.

Opis przeglądów systematycznych bez metaanaliz został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyka przeglądów systematycznych bez metaanaliz; ocena T-DM1.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Laakmann 2017</p> <p>Aktualizacja przeglądu obecnie dostępnych ogólnoustrojowych terapii (poza trastuzumabem) dla pacjentów chorych na HER2+ MBC z przerzutami do mózgu.</p> <p>Źródło finansowania: bd.</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p>	<p>• Przeгляд systematyczny: Przeszukane bazy danych: Pubmed; dodatkowo abstrakty międzynarodowych konferencji, np. <i>ASCO, San Antonio Breast Cancer Symposium</i> do grudnia 2016.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: 06.2016.</p> <p>Ramy czasowe przeszukiwania: bd.</p> <p>Kryteria językowe: bd.</p> <p>• Oceniana interwencja: leki celowane na receptor HER2: pertuzumab, T-DM1, lapatynib.</p> <p>• Komparator: systemowe terapie celowane na receptor HER2 MBC</p> <p>• Oceniana populacja: chorzy na HER2-pozytywnego raka piersi i mózgu, oporni na leczenie trastuzumabem.</p> <p>• Rodzaj badań: RCT, retrospektywne i prospektywne kohortowe z równoczesną grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej</p> <p>• Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska</p>	<p>Liczba włączonych badań dla:</p> <p>• T-DM1 w monoterapii: 4</p> <ul style="list-style-type: none"> o <i>EMILIA</i> (publikacja <i>Krop 2015</i>) o <i>Bartsch 2015</i> o <i>Jacot 2016</i> o <i>Montemurro 2016</i> <p>o dodatkowo przedstawiono informację z badania obserwacyjnego kilku pacjentów (<i>Carlson 2014</i>) dotyczące terapii skojarzonej T-DM1 z radioterapią – nieodpowiednia interwencja</p> <p>Badania <u>dot. T-DM1</u> włączone do PS, których <u>nie uwzględniono</u> w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Carlson 2014</i> – nieodpowiednia interwencja (T-DM1 + radioterapia) • <i>Bartsch 2015</i> – nieodpowiednia metodyka (za mała liczbowo populacja) • <i>Montemurro 2016</i> – abstrakt konferencyjny <p>Łącznie włączono 30 publikacji.</p> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<p>Trastuzumab emtanzyna (T-DM1)</p> <p>Na podst. badania <i>EMILIA</i> (publikacja <i>Krop 2015</i>):</p> <p>T-DM1 vs LC, N = 95</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana OS: 26,8 vs 12,9, HR = 0,38, p = 0,008, analiza wieloczynnikowa; autorzy PS zaznaczają, że wynik należy interpretować z ostrożnością w związku z tym, że nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w PFS pomiędzy dwoma grupami, a istotna statystycznie różnica OS może być wynikiem zastosowania różnych późniejszych strategii leczenia, podanych po zakończeniu stosowania ocenianego leczenia. <p>Na podstawie <i>Jacot 2016</i>:</p> <p>T-DM1, N = 39</p> <ul style="list-style-type: none"> • częściowa odpowiedź: 39 % pacjentów • CBR: 59% pacjentów • PFS: 6,1 mies. (95% CI: 5,2; 18,3) 	<p>Dalsze prospektywne badania są potrzebne do zbadania skuteczności klinicznej obecnie stosowanych, jak i nowych leków celowanych na receptor HER2 w leczeniu przerzutów do mózgu u pacjentów chorych na HER2+ BC.</p>
<p>Martinez 2016</p> <p>Przeгляд systematyczny badań dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania T-DM1 w leczeniu HER2+ ABC.</p> <p>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<p>• Przeгляд systematyczny: Przeszukane bazy danych: Pubmed, dodatkowo ESMO, ASCO, San Antonio Breast Cancer Symposium Meeting (abstrakty), clinicaltrials.gov (badania w toku), opracowania wtórne.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania:</p>	<p>Do PS włączono 6 badań klinicznych i i II fazy, 3 badania kliniczne III fazy oraz 9 badań w toku.</p> <p>Liczba badań dot. T-DM1 włączonych do PS i spełniających kryteria niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 badania II fazy: (<i>Burris 2011, Krop</i>) 	<p>Trastuzumab emtanzyna (T-DM1)</p> <p>Skuteczność:</p> <p>Na podstawie badania <i>TDM4258a</i> (publikacja <i>Burris 2011</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: 25,9 % pacjentów • CBR: 39,3 % pacjentów • Mediana PFS: 4,6 mies. 	<p>T-DM1 jest skutecznym, bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem stosowanym w drugiej i dalszych liniach leczenia HER2+ BC, u chorych wcześniej leczonych trastuzumabem i taksanem lub będących we wczesnej fazie nawrotu po</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Źródło finansowania: M. T. Martinez otrzymała stypendium w ramach członkowska w Rio Hortega.</p>	<p>nia: 08.2016. Ramy czasowe przeszukiwania: 1980 – 05.08.2015 Kryteria językowe: włączano publikacje w języku angielskim i chińskim.</p> <p>• Oceniana interwencja: T-DM1 • Komparator: trastuzumab, docetaksel, lapatynib, kapecytabina, terapia hormonalna, terapie stosowane wg uznania lekarzy • Oceniana populacja: dorośli chorzy na HER2+ BC, wcześniej leczeni trastuzumabem, antracyklinami, taksanami, kapecytabiną, karboplatyną, lapatynibem, terapią endokryнологiczną i radioterapią. • Rodzaj badań: RCT i nie-RCT I, II i III fazy oraz badania w toku • Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska</p>	<p>2012),</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 badania III fazy (<i>EMILIA</i> [Verma 2012, Welslau 2014, Krop 2015] i <i>TH3RESA</i> [Krop 2014]) <p>oraz</p> <p><u>badania w toku spełniające kryteria niniejszego przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie M028231, CT 2015, NCT01702571 <p>Pozostałe badania włączone do PS i niespełniające kryteriów niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Krop 2010a</i> – niewłaściwa metodyka: badanie i fazy • <i>Krop 2010c</i> – niewłaściwa metodyka: badanie T-DM1 w schemacie eskalacji dawki • <i>Modi 2012</i> – niewłaściwa metodyka: badanie i fazy • <i>CT 2015a i Miller 2014</i> – niewłaściwa interwencja: T-DM1 + pertuzumab • <i>Krop 2010a</i> – nieodpowiednia metodyka: badanie i fazy • <i>LoRusso 2010</i> – nieodpowiednia metodyka: ocena korelacji markerów diagnostycznych i skuteczności T-DM1 w terapii przerzutowego BC (plakat konferencyjny) • <i>Krop 2010</i> – nieodpowiedni rodzaj badania: abstrakt konferencyjny • <i>Hurvitz 2011</i> – nieodpowiednia populacja: chorzy wcześniej nieleczeni żadną systemową terapią MBC <p>Do PS nie włączono żadnych badań spełniających kryteria niniejszego raportu i nie uwzględniono w nim.</p>	<p><u>Na podstawie badania TDM4374a (publikacja Krop 2012):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: 34,5% pacjentów • CR: 4,5% pacjentów • CBR: 48,2% pacjentów • Mediana PFS: 6,9 mies. <p><u>Na podstawie badania EMILIA (publikacje Verma 2012, Welslau 2014, Krop 2015):</u></p> <p>T-DM1 vs LC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana PFS: 9,6 vs 6,4 (mies.) • OS: 30,9 vs 25,1 (mies.) <p><u>Na podstawie badania TH3RESA (publikacja Krop 2014):</u></p> <p>T-DM1 vs terapia stosowana wg uznania lekarza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana PFS: 6,2 vs 3,3 (mies.) <p>Bezpieczeństwo:</p> <p><u>Na podstawie badania TDM4258a (publikacja Burris 2011):</u></p> <p>Najczęściej występujące AEs, % pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie: 60,7% • nudności: 50% • ból głowy: 40,2% <p>AEs stopnia 3 i 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipokaliemia: 8,9% • trombocytopenia: 8,0% • zmęczenie: 4,5% • brak AEs 4 stopnia <p><u>Na podstawie badania TDM4374a (publikacja Krop 2012):</u></p> <p>Najczęściej występujące AEs, % pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie: 61,8% • nudności: 37,3% • trombocytopenia: 38,2% <p>AEs stopnia 3 i 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trombocytopenia: (3 st.) 9,1% i (4 st.) 1,8% • zmęczenie: (3 st.) 61,8% • zapalenie tk. łącznej: (3 st.) 3,6% <p><u>Na podstawie badania EMILIA (publikacje Verma 2012,</u></p>	<p>stosowaniu adiuwantowej terapii trastuzumabem. w porównaniu z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi wykazuje się dłuższym czasem odpowiedzi na leczenie, lepszymi wynikami PFS, OS, lepszym profilem bezpieczeństwa i kliniczną tolerancją.</p> <p>Badania będące w toku pomogą w określeniu, czy T-DM1 może być stosowany w pierwszej linii leczenia.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p><u>Welslau 2014, Krop 2015</u>):</p> <p>Najczęściej występujące AEs, T-DM1, % pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nudności: 39,2% • zmęczenie: 35,1% <p>lapatynib + kapecytabina, % pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • biegunka: 79,7% • erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: 59 % <p>AEs stopnia 3 i 4, T-DM1, % pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trombocytopenia: 12,9% • wzrost aktywności AST: 4,3 % i ALT: 2,9% <p>lapatynib + kapecytabina, % pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • biegunka: 20,4% • erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: 16,4% <p><u>Na podstawie badania TH3RESA (publikacja Krop 2014)</u>:</p> <p>Najczęściej występujące AEs, T-DM1, % pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie: 27% • trombocytopenia: 15% <p>lapatynib + kapecytabina, % pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie: 25% • biegunka: 22% <p>AEs stopnia 3 i 4, T-DM1, % pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trombocytopenia: (3 st.) 3% i (4 st.) 1% <p>lapatynib + kapecytabina, % pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia: (3 st.) 11% i (4 st.) 5% • biegunka: 22% 	
<p><u>Mendes 2015</u></p> <p>Cel: PS terapii celowanych na HER2 stosowanych u chorych na HER2+ MBC.</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<p>• Przegląd systematyczny:</p> <p>Przeszukane bazy danych: Pubmed i CENTRAL, dodatkowo referencje przeglądów systematycznych</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: (aktualizacja) październik 2015</p> <p>Ramy czasowe przeszukiwania: do październik 2015</p>	<p>Liczba włączonych badań dla T-DM1: 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ EMILIA (publikacja Verma 2012) ○ TH3RESA (publikacja Krop 2014) <p>Badania <u>dot. T-DM1</u> włączone do PS, których <u>nie uwzględniono</u> w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia:</p>	<p>Skuteczność:</p> <p><u>Na podstawie badania EMILIA (publikacja Verma 2012)</u>:</p> <p>T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: 30,9 vs 25,1 mies., HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85), p < 0,001 • PFS: 9,6 vs 6,4 mies., HR = 0,65 (95% CI: 0,55; 0,77), p < 0,001 <p><u>Na podstawie badania TH3RESA (publikacja Krop 2014)</u>:</p>	<p>T-DM1 charakteryzuje się lepszą skutecznością pod względem OS i PFS w stosunku do lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną i innych terapii stosowanych wg zaleceń lekarzy.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Źródło finansowania: Roche Farmaceutica Quimica, Lda (Portugalia)</p> <p>Schramm 2015</p> <p>Cel: Ocena terapii celowanych stosowanych w leczeniu chorych na HER2+ BC.</p> <p>Konflikt interesów: Jens Huober jest członkiem komitetu doradczego firm Roche, GSK i Novartis. Pozostali autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: bd.</p>	<p>Kryteria językowe: brak</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana interwencja: T-DM1, lapatynib + kapecytabina i inne celowane na HER2 Oceniana populacja: HER2+ MBC Rodzaj badań: RCT <p>Ocena AMSTAR 2: wiarygodność niska</p> <p>Przegląd systematyczny: Przeszukane bazy danych: bd. Data przeprowadzonego wyszukiwania: bd. Ramy czasowe przeszukiwania: bd. Kryteria językowe: bd.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana interwencja: lapatynib, trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, skojarzenie trastuzumabu z pertuzumabem i trastuzumabu z lapatynibem Oceniana populacja: chorzy na HER2+ BC Rodzaj badań: RCT i nie-RCT Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska 	<ul style="list-style-type: none"> brak badań <p>łącznie włączono 19 badań (26 publikacji). Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p> <p>Liczba włączonych badań dla T-DM1: 1</p> <ul style="list-style-type: none"> EMILIA (publikacja Verma 2012) <p>Badania dot. T-DM1 włączone do PS, których nie uwzględniono w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lewis 2008 – nieodpowiedni rodzaj badania (wtórne) Hurvitz 2013 – nieodpowiednia populacja (chore wcześniej nieleczone żadnym systemowym leczeniem) <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<ul style="list-style-type: none"> OS: mediana nie osiągnięta vs 14,9 mies., HR = 0,552 (95% CI: 0,369; 0,826), p < 0,0034 PFS: 6,2 vs 3,3 mies., HR = 0,528 (95% CI: 0,422; 0,661), p < 0,0001 <p>Skuteczność: Na podstawie badania EMILIA (publikacja Verma 2012): T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina</p> <ul style="list-style-type: none"> OS: 30,9 vs 25,1 mies., HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85), p < 0,001 PFS: 9,6 vs 6,4 mies., HR = 0,65 (95% CI: 0,55; 0,77), p < 0,001 <p>Bezpieczeństwo: T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina</p> <ul style="list-style-type: none"> AEs st. 3 lub 4, % pacjentów: 41% vs 57% 	<p>Terapie celowane stosowane u chorych na HER2+ BC zostały dobrze zbadane i stały się niezastąpioną częścią strategii przeciwnowotworowej. Na podstawie wyników badania EMILIA lek T-DM1 jest bardzo dobrą opcją terapeutyczną stosowaną w II linii leczenia.</p>
<p>Zhu 2015</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanych HER2+</p> <p>Konflikt interesów: S. Verma jest członkiem komitetu doradczego firm Boehringer Ingelheim, Roche, AstraZeneca i Pfizer oraz otrzymał finanse na przeprowadzenie badania od Roche i Sanofi.</p>	<p>Przegląd systematyczny: Przeszukane bazy danych: Pubmed, dodatkowo poszukiwano abstrakty konferencji Data przeprowadzonego wyszukiwania: październik 2014 Ramy czasowe przeszukiwania: styczeń 1990 – październik 2014 Kryteria językowe: j. angielski</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana interwencja: T-DM1, 	<p>Liczba włączonych badań dla T-DM1: 1</p> <ul style="list-style-type: none"> EMILIA (publikacja Verma 2012) <p>Badania dot. T-DM1 włączone do PS, których nie uwzględniono w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak badań <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte</p>	<p>Skuteczność: T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana PFS: 9,6 vs 6,4 mies., HR = 0,65 OS: 30,9 vs 25,1 mies., HR = 0,68 <p>Bezpieczeństwo: AEs stopnia 3 i 4, T-DM1, % pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 41% trombocytopenia: 12,9% wzrost aktywności AST: 4,3% i ALT: 2,9% 	<p>Po względem skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu chorych na HER2+ BC lepsze wyniki w stosunku do lapatynib + kapecytabina uzyskuje T-DM1.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski											
<p>X. Zhu zgłosił brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: Roche i Sanofi</p>	<p>trastuzumab, lapatynib, trastuzumab + pertuzumab, terapie hormonalne, lapatynib + kapecytabina</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na HER2+ BC • <u>Rodzaj badań</u>: RCT III fazy • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska 	<p>w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p> <p>Liczba włączonych badań dla T-DM1: 6</p> <ul style="list-style-type: none"> o <i>EMILIA</i> (publikacje <i>Welslau 2014</i>, <i>Verma 2012</i>) o <i>TH3RESA</i> (publikacja <i>Krop 2014</i>) o <i>TDM4258g</i> (publikacja <i>Burris 2011</i>) o <i>Krop 2012</i> <p>Badania <u>dot. T-DM1</u> włączone do PS, które <u>nie uwzględniono</u> w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Miller 2014</i> – nieodpowiednia interwencja (T-DM1 i pertuzumab) • <i>Hurvitz 2013</i> – nieodpowiednia populacja (chore wcześniej nieleczone) <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<p>lapatynib + kapecytabina, % pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 57% • biegunka: 20,4% • erytrodyzestezia dłoniowo-podeszwowa: 16,4% • nudności: 44,7% 	<p>Wnioski:</p> <p>T-DM1 jest nowym celowanym lekiem skutecznym w leczeniu chorych na HER2+ MBC, po wcześniejszej terapii trastuzumabem, lapatynibem oraz taksanem.</p> <p>Dalsze badania kliniczne pozwolą ocenić jego skuteczność w leczeniu adiuwantowym i neoadiuwantowym oraz w skojarzeniu z pertuzumabem.</p>											
<p>Corrigan 2014</p> <p>Cel:</p> <p>Przegląd danych dotyczących farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania T-DM1.</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: PubMed, dodatkowo włączano informacje odnalezione na stronie Clinicaltrials.gov, w ChPL oraz doniesienia prasowe.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: czerwiec 2014</p> <p>Ramy czasowe przeszukiwania: 1996 – czerwiec 2014</p> <p>Kryteria językowe: j. angielski</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: T-DM1 • <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na HER2+ MBC • <u>Rodzaj badań</u>: RCT i nie-RCT • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska 	<p>Skuteczność</p> <p>Badania obserwacyjne:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Średnie CBR (zakres) [%]</th> <th>Średnie ORR (zakres) [%]</th> <th>Mediana PFS (zakres) [miesiące]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Burris 2011</i></td> <td>bd.</td> <td>25,9 (18-34,4)</td> <td>4,6 (3,9-8,6)</td> </tr> <tr> <td><i>Krop 2012</i></td> <td>48,2 (38,8-57,9)</td> <td>34,5 (26,1-43,9)</td> <td>6,9 (4,2-8,4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Badanie RCT</p> <p>T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina (na podstawie badania <i>EMILIA</i>, publikacja <i>Verma 2012</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana PFS2: 9,6 vs 6,4 miesiąca, HR progresja lub zgon = 0,65 (95% CI: 0,55; 0,77), p < 0,001 • mediana OS3: 30,9 vs 25,1 miesiąca, HR zgon z jakichkolwiek przyczyn = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85) • mediana TSP: 7,1 vs 4,6 miesiąca, HR = 0,8 (95% CI: 0,67; 0,95), p = 0,012 <p>Bezpieczeństwo</p> <p>badania obserwacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia z powodu progresji choroby: 69,1% (<i>Krop 2012</i>) • przerwanie leczenia z powodu AEs: 3,6% (<i>Burris 2011</i>), 6,4% (<i>Krop 2012</i>) • AEs ≥ 3 stopnia: 24,2% (<i>Burris 2011</i>), 52,7% (<i>Krop 2012</i>) <p>Badanie RCT</p> <p>T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina (<i>Verma 2012</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia z powodu progresji choroby: 52,6% vs 58,0% (lapatynib), 57,1% (kapecytabina) • przerwanie leczenia z powodu AEs: 5,9% vs 7,6% (lapaty- 	Badanie	Średnie CBR (zakres) [%]	Średnie ORR (zakres) [%]	Mediana PFS (zakres) [miesiące]	<i>Burris 2011</i>	bd.	25,9 (18-34,4)	4,6 (3,9-8,6)	<i>Krop 2012</i>	48,2 (38,8-57,9)	34,5 (26,1-43,9)	6,9 (4,2-8,4)	
Badanie	Średnie CBR (zakres) [%]	Średnie ORR (zakres) [%]	Mediana PFS (zakres) [miesiące]												
<i>Burris 2011</i>	bd.	25,9 (18-34,4)	4,6 (3,9-8,6)												
<i>Krop 2012</i>	48,2 (38,8-57,9)	34,5 (26,1-43,9)	6,9 (4,2-8,4)												

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Dhillon 2014</p> <p>Cel: Ocena T-DM1 w populacji chorych na zaawansowanego HER2+ BC uprzednio leczonych terapią opartą na trastuzumabie.</p> <p>Konflikt interesów: Nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów.</p> <p>Przedstawiciele podmiotu odpowiedzialnego mieli możliwość zgłaszania uwag do publikacji, jednak ich wprowadzenie zależało od autorów.</p> <p>Źródło finansowania: Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p>• Przeгляд systematyczny: Przeszukane bazy danych: MEDLINE (1946-7 marca 2014) i EMBASE (1996-7 marca 2014), dodatkowo piśmiennictwo odnalezionych publikacji rejestr badań klinicznych oraz strony internetowe., kontaktowano się również z podmiotem odpowiedzialnym.</p> <p>Kryteria językowe: bd.</p> <p>• Oceniana interwencja: T-DM1</p> <p>• Oceniana populacja: chorzy na zaawansowanego HER2+ BC</p> <p>• Rodzaj badań: RCT i nie-RCT</p> <p>• Ocena AMSTAR 2: wiarygodność niska</p>	<p>Liczba włączonych badań dla T-DM1: 9</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Burris 2011</i> • <i>Gupta 2013</i> • <i>EMILIA (Verma 2012)</i> • <i>Krop 2012</i> <p>Badania <u>dot. T-DM1</u> włączone do PS, które <u>nie uwzględniono</u> w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Beeram 2012</i> – niewłaściwy rodzaj badania (I faza) • <i>MARIANNE (Ellis 2011, Martin 2012)</i> – niewłaściwa populacja (chorzy leczeni w pierwszej linii) • <i>Hurvitz 2013</i> – niewłaściwa populacja (chore leczone w I linii) • <i>JO22591 (Aogi 2011, Igawa 2012)</i> – abstrakt konferencyjny • <i>Krop 2010</i> – niewłaściwy rodzaj badania (I faza) • <i>JO22997 (Masuda 2012)</i> – abstrakt • <i>NCT00951665 (Madi 2012)</i> – niewłaściwy rodzaj badania (I faza) • <i>Wang 2014 (Wang 2012, Wang 2013)</i> – abstrakt do <i>EMILIA</i> – w raporcie uwzględniono publikację • <i>TH3RESA (Wildiers 2013)</i> – abstrakt konferencyjny • <i>NCT01120561 (Yardley 2013)</i> – abstrakt konferencyjny – w raporcie uwzględniono publikację <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<p>nib), 9,4% (kapecytabina)</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs ≥ 3 stopnia: 40,8% vs 57% <p>Skuteczność:</p> <p>Badanie RCT, T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina, <i>EMILIA</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana PFS: 9,6 vs 6,4 miesiąca, HR = 0,65 (95% CI: 0,55; 0,77) • mediana OS3: 30,9 vs 25,1 miesiąca, HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85) <p>Bezpieczeństwo</p> <p>badania obserwacyjne: brak wpływu na długość odcinka QT (<i>Gupta 2013</i>)</p> <p>Badanie RCT, T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina, <i>EMILIA</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek AEs (mediana okresu obserwacji ok. 13 miesięcy): 95,9% vs 97,7% • AEs ≥ 3 stopnia: 40,8% vs 57,0% • najczęstsze AEs ≥ 3 stopnia: trombocytopenia (12,9%), podwyższony poziom AST (4,3%) i ALT (2,9%) • SAEs: 15,5% vs 18,0% • przerwanie leczenia z powodu AEs: 5,9% vs 7,6% vs 9,4% (TDM1 vs lapatynib vs kapecytabina) • zgon z powodu progresji choroby: 96,8% (91 zgonów) vs 96,1% (123 zgony) 	<p>Trastuzumab emtanzyna wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz przeżycie ogólne u chorych na HER2+ MBC, uprzednio leczonych trastuzumabem i taksanem.</p> <p>Ogólnie, terapia T-DM1 jest dobrze tolerowana, z trombocytopenią oraz podwyższoną aktywnością transaminaz jako najczęstszymi AEs ≥ 3 stopnia, które jednak zwykle poddają się leczeniu.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Giordano 2014</p> <p>Cel: Opracowanie wytycznych klinicznych dotyczących stosowania leczenia systemowego u chorych na zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego.</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy zgłosili istnienie konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: W publikacji nie zamieszczono informacji o źródle finansowania.</p>	<p>• Przegląd systematyczny: przeszukiwano bazę danych Medline w celu odnalezienia badań RCT III fazy (publikacji pełnotekstowych i doniesień konferencyjnych) dotyczących trastuzumabu (2009-4 październik 2012) lub innych leków (1996-4 październik 2012) w języku angielskim zgodnie ze szczegółową strategią.</p> <p>• Oceniana interwencja: leczenie systemowe anty-HER2</p> <p>• Oceniana populacja: chorzy na zaawansowanego HER2+ BC</p> <p>• Rodzaj badań: RCT</p> <p>Ocena AMSTAR 2: wiarygodność umiarkowana</p>	<p>Liczba włączonych badań dla T-DM1: 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>EMILIA (Verma 2012)</i> <p>Badania <u>dot. T-DM1</u> włączone do PS, które <u>nie uwzględniono</u> w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak badań <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<p>Skuteczność</p> <p>badanie RCT, T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina, <i>EMILIA</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana PFS: 9,6 vs 6,4 miesiąca, HR = 0,65 (95% CI: 0,55; 0,77), p < 0,001 • mediana OS: 30,9 vs 25,1 miesiąca, HR = 0,68 (95%CI: 0,55; 0,85), p < 0,001 <p>Bezpieczeństwo</p> <p>badanie RCT, T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina, <i>EMILIA</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek AEs: 20,8% vs 57% • zgon z powodu AEs: 0,2% (1/490) vs 0,8% (4/448) • biegunka: 1,6% vs 20,7% • nudności: 0,8% vs 2,5% • zmęczenie: 2,4% vs 3,5% • neutropenia: 2% vs 4,3% • trombocytopenia: 12,9% vs 0,2% • zespół ręka-stopa: 0% vs 16,4% 	<p>W badaniu EMILIA wykazano skuteczność T-DM1 stosowanego w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego.</p>
<p>Patel 2014</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii T-DM1 u chorych na HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi.</p> <p>Konflikt interesów: Nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów.</p> <p>Źródło finansowania: w publikacji nie zamieszczono informacji o źródle finansowania.</p>	<p>• Przegląd systematyczny: przeszukiwano bazy danych MEDLINE (styczeń 1946-październik 2013) i PubMed (styczeń 1947-październik 2013), dodatkowo poszukiwano abstraktów doniesień konferencyjnych towarzystw: American Society of Clinical Oncology (styczeń 1983-październik 2013) i European Society of Medical Oncology (styczeń 1990-październik 2013).</p> <p>Do analiz włączano publikacje w języku angielskim.</p> <p>• Oceniana interwencja: T-DM1</p> <p>• Oceniana populacja: chorzy na HER2+ BC</p> <p>• Rodzaj badań: RCT i nie-RCT</p> <p>Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska</p>	<p>Liczba włączonych badań dla T-DM1: 6</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Burris 2011</i> • <i>Krop 2012</i> • <i>EMILIA (Verma 2012)</i> <p>Badania <u>dot. T-DM1</u> włączone do PS, które <u>nie uwzględniono</u> w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Beeram 2012</i> – niewłaściwy rodzaj badania (I faza) • <i>Hurvitz 2013</i> – niewłaściwa populacja (chore leczone w i linii) • <i>Krop 2015a (Dang 2012)</i> – abstrakt • <i>Miller 2014 (Diéras 2010)</i> – nieodpowiednia rodzaj badania (faza I) • <i>MARIANNE (Ellis 2011)</i> – nieodpowiednia populacja (chorzy leczeni w pierwszej linii) • <i>Krop 2010</i> – niewłaściwy rodzaj badania (I faza) • <i>TH3RESA (Wildiers 2013)</i> – abstrakt konferencyjny – w raporcie uwzględniono 	<p>Skuteczność</p> <p>badanie RCT – T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina, <i>EMILIA</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: 30,9 vs 25,1 miesiąca, HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85), p < 0,001 • ORR: 43,6% vs 30,8%; p < 0,001 • mediana PFS: 9,6 vs 6,4 miesiąca, HR = 0,65 (95% CI: 0,55; 0,77), p < 0,001 <p>Bezpieczeństwo</p> <p>badania obserwacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs 3 lub 4 stopnia: 52,8% (<i>Burris 2011</i>) • trombocytopenia: 54,2% (<i>Krop 2010</i>), 38,2% (<i>Krop 2012</i>) <p>Badanie RCT, T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina, <i>EMILIA</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek AEs: 95,9% vs 97,7% • AEs 3. lub 4. stopnia: 40,8% vs 57,0% • trombocytopenia: 28% vs 2,5% • neutropenia: 5,9% vs 8,6% 	<p>Trastuzumab emtanzyna jest skuteczną opcją terapeutyczną u chorych na HER2+ przerzutowego raka piersi, którzy byli poddani wcześniejszemu leczeniu.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Boyraz 2013</p> <p>Cel: Przegląd danych dotyczących farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania T-DM1.</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p>• Przegląd systematyczny: przeszukiwano bazę danych PubMed (1996-czerwiec 2014). Włączano publikacje opisujące badania na ludziach, w języku angielskim. Dodatkowo włączano informacje odnalezione na stronie Clinicaltrials.gov, w ChPL oraz doniesienia prasowe.</p> <p>• Oceniana interwencja: T-DM1</p> <p>• Oceniana populacja: chorzy na HER2+ BC</p> <p>• Rodzaj badań: RCT i nie-RCT</p> <p>Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska</p>	<p>niono publikację</p> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p> <p>Liczba włączonych badań dla T-DM1: 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Burris 2011</i> • Ponadto włączono publikacje opisujące badania w toku oraz publikacje dotyczące innych leków anti-HER2. <p>Badania <u>dot. T-DM1</u> włączone do PS, które <u>nie uwzględniono</u> w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Miller 2014 (Diéras 2010)</i> – nieodpowiednia rodzaj badania (faza I) • <i>MARIANNE (Ellis 2011)</i> – nieodpowiednia populacja (chorzy leczeni w pierwszej linii) • <i>Hurvitz 2013</i> – niewłaściwa populacja (chore leczone w i linii) • <i>EMILIA (Kimberley 2012)</i> – abstrakt konferencyjny – w raporcie uwzględniono publikację • <i>Krop 2012 (Krop 2010a)</i> – abstrakt konferencyjny • <i>NCT00951665 (Krop 2010, Krop 2010b, Modi 2012)</i> – niewłaściwy rodzaj badania (I faza) <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<p>Skuteczność</p> <p>Badanie obserwacyjne (<i>Burris 2011</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana PFS: 4,6 mies. <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Badanie obserwacyjne (<i>Burris 2011</i>)</p> <p>Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie (37,5-62%), nudności (37-50%), podwyższony poziom transaminaz (41,7%) i trombocytopenia (31,3-54,2%).</p>	<p>Wyniki badań, w których oceniano T-DM1 w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu chorych na HER2+ przerzutowego raka piersi wskazują na efektywność kliniczną leku oraz korzystny profil bezpieczeństwa.</p>
<p>Nachtnebel 2013</p> <p>Cel: Ocena T-DM1 stosowanego</p>	<p>• Przegląd systematyczny: Przeszukane bazy danych: przeszukiwano bazy danych Medline, Embase,</p>	<p>Liczba włączonych badań dla T-DM1: 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Burris 2011</i> • <i>Krop 2012</i> 	<p>Skuteczność</p> <p>Badanie obserwacyjne (<i>Burris 2011</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: 25,9% 	<p>Stosowanie T-DM1 ogranicza potrzebę stosowania dodatkowej chemioterapii u chorych z progresją choroby po wcze-</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>w populacji wcześniej leczonych chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego/przerzutowego raka piersi</p> <p>Konflikt interesów: Nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów.</p> <p>Źródło finansowania: Publikację przygotowano w ramach projektu EUneth-TA, który był sponzorowany z grantu Komisji Europejskiej, przy współpracy AOTMIT i Italian Horizon Scanning Project, Dipartimento Farmaceutico, Azienda.</p>	<p>CRD, Cochrane Central (20 lutego 2013 r.). Poszukiwano badań III fazy (doniesień konferencyjnych i publikacji pełnotekstowych) oraz II fazy (publikacji pełnotekstowych)</p> <p>Kryteria językowe: bd.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: T-DM1 • <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na zaawansowanego/przerzutowego HER2+ BC • <u>Rodzaj badań</u>: RCT i nie-RCT • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>EMILIA (Verma 2012)</i> • Ponadto włączono publikacje opisujące badania w toku. <p>Badania <u>dot. T-DM1</u> włączone do PS, które <u>nie uwzględniono</u> w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Krop 2010</i> – niewłaściwy rodzaj badania (I faza) <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • mediana PFS: 4,6 miesiąca (95% CI: 3,9; 8,6) <p>Badanie RCT, – T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina, <i>EMILIA</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana PFS: 9,6 vs 6,4 miesiąca, HR = 0,65 (95%CI: 0,55; 0,77), p < 0,001 • mediana OS: 30,9 vs 25,1 miesiąca, HR = 0,68 (95%CI: 0,55; 0,85), p < 0,001 • mediana TSP: 7,1 vs 4,6 miesiąca, HR = 0,80 (95%CI: 0,67; 0,95), p < 0,012 • ORR: 43,6% (95% CI: 38,6; 48,6) vs 30,8 (95% CI: 26,3; 35,7) <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Badanie obserwacyjne (<i>Burriss 2011</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • najczęstsze AEs: zmęczenie (65,2%), nudności (50,9%), ból głowy (40,2%) <p>Badanie RCT, – T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina, <i>EMILIA</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs 3. lub 4. stopnia: 40,8% vs 57,0% • zgon z powodu AEs: 1 vs 4 	<p>śńiejszym leczeniu.</p> <p>Konieczne są dalsze badania, oceniające terapię T-DM1 w dłuższym okresie obserwacji.</p>
<p>Nielsen 2013</p> <p>Cel:</p> <p>Ocena skuteczności terapii anty-HER2 (przeciwciał monoklonalnych oraz inhibitorów TNF) u chorych na przerzutowego raka piersi.</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: przeszukiwano bazę danych PubMed oraz abstrakty doniesień konferencyjnych z dorocznych spotkań American Society of Clinical Oncology (ASCO) oraz the San Antonio Breast Cancer Symposium z lat 2007-2012. Poszukiwano badań II lub III fazy oceniających skuteczność terapii. • <u>Oceniana interwencja</u>: leki anty-HER (trastuzumab, pertuzumab, ertumaksomab, T-DM1, ARRY-380, lapatynib, neratynib, afatynib) • <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na HER2+ BC • <u>Rodzaj badań</u>: RCT i nie-RCT • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska 	<p>Liczba włączonych badań dla T-DM1: 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Burriss 2011</i> • <i>Krop 2012</i> <p>Badania <u>dot. T-DM1</u> włączone do PS, które <u>nie uwzględniono</u> w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>EMILIA (Blackwell 2012)</i> – abstrakt konferencyjny – w raporcie uwzględniono publikację • <i>Hurvitz 2013 (Hurvitz 2011)</i> – niewłaściwa populacja (chore leczone w i linii) <p>Ponadto włączono publikacje dotyczące innych leków anty-HER2.</p> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<p>Skuteczność</p> <p>Badanie obserwacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość uzyskiwania odpowiedzi: 26% (<i>Burriss 2011</i>), 35% (<i>Krop 2012</i>) • mediana PFS: 5 miesięcy (<i>Burriss 2011</i>), 7 miesięcy (<i>Krop 2012</i>) 	<p>Częstość uzyskiwania odpowiedzi w trakcie terapii T-DM1 była zbliżona do uzyskiwanej w trakcie leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną, pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i neratynibem.</p>
<p>Sendur 2013</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukiwano bazę danych bazy: 	<p>Liczba włączonych badań dla T-DM1: 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Burriss 2011</i> 	<p>Bezpieczeństwo</p>	<p>Częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Cel: Ocena kardiotoxyczności terapii anty-HER2, innych niż trastuzumab.</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p>PubMed, oraz abstrakty ASCO i San Antonio Breast Cancer Symposium Meeting (do stycznia 2013 r.)</p> <p>Włączano publikacje opisujące badania kliniczne, w języku angielskim.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: leki anty-HER (lapatynib, pertuzumab, T-DM1, afatynib, neratynib) • <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na HER2+ BC • <u>Rodzaj badań</u>: RCT i nie-RCT <p><u>Ocena AMSTAR 2</u>: wiarygodność krytycznie niska</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Krop 2012</i> • <i>EMILIA (Verma 2012)</i> <p>Badania <u>dot. T-DM1</u> włączone do PS, których <u>nie uwzględniono</u> w niniejszym raporcie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>NCT00951665 (Krop 2010, Krop 2010b)</i> – niewłaściwy rodzaj badania (I faza) • <i>Hurvitz 2013</i> – niewłaściwa populacja (chore leczone w i linii) • <i>Miller 2014 (Diéras 2010)</i> – nieodpowiednia rodzaj badania (faza I) <p>Ponadto włączono publikacje opisujące badania dotyczące innych leków anty-HER2.</p> <p>Do PS nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby uwzględnione.</p>	<p>Badania obserwacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w próbie <i>Burriss 2011</i> nie stwierdzono toksyczności sercowej <p>Badanie RCT – T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina, <i>EMILIA</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia ciężkości były: trombocytopenia (12,9%) oraz podwyższona aktywność AST (4,3%) i ALT (2,9%) • w grupie T-DM1 u 1,7% chorych odnotowano obniżenie LVEF \geq 15% poniżej normy • obniżenie LVEF 3. stopnia u 1 (0,2%) pacjenta z grupy T-DM1 – takiego przypadku nie zaobserwowano w grupie kontrolnej 	<p>podczas terapii nowymi lekami anty-HER2 jest znamienne niższa niż w przypadku terapii trastuzumabem.</p>

Wyniki włączonych przeglądów systematycznych bez metaanaliz potwierdzają zasadność stosowania T-DM1 u chorych na HER2+ BC po niepowodzeniu wcześniejszych terapii, wskazując na lepszą skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu do lapatynibu skojarzonego z kapecytabiną. Autorzy przeglądów wskazali także na potrzebę kontynuowania badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Kadcyla w pierwszej linii leczenia.

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania (wyszukiwanie do dnia 23 lutego 2018 r.) uzyskano 1412 trafień: 314 w Pubmed, 978 w Embase i 120 w Cochrane. Spośród nich wykluczono 204 duplikaty, zatem do analizy w postaci tytułów i streszczeń włączono 1208 publikacji. Wśród nich poszukiwano badań klinicznych oceniających trastuzumab emtanzynę w monoterapii w populacji chorych nieresekcyjnego miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi, z nadekspresją genu HER2, którzy wcześniej byli leczeni trastuzumabem i taksanem (w połączeniu lub oddzielnie).

Analiza tytułów i streszczeń zidentyfikowanych rekordów umożliwiła wykluczenie kolejnych 1168 publikacji. Nieprawidłowa populacja stanowiła przyczynę wykluczenia 5 publikacji, a w 18 publikacjach stwierdzono zastosowanie nieodpowiedniej interwencji. Kolejne 104 wykluczono z uwagi na nieprawidłową metodykę. Ponadto wykluczono 273 doniesienia konferencyjne, 745 opracowań wtórnych oraz 23 artykułów opublikowanych w języku innym niż włączane do raportu (polskim lub angielskim).

W postaci pełnych tekstów przeanalizowano pozostałe 40 publikacji. W wyniku analizy wykluczono kolejne 25 publikacji z uwagi na zastosowaną w nich nieprawidłową interwencję (4 publikacje), rodzaj badania (10 publikacji), populację (4 publikacje) lub punkt końcowy (7 publikacji). Ostatecznie do analizy włączono 15 publikacji. Dodatkowo, w wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych, odnaleziono 4 abstrakty – *Verma 2012a*, prezentujący dodatkowe dane do próby *EMILIA* nie przedstawione w głównej publikacji (czas do niepowodzenia leczenia, korzyść kliniczna, zdarzenia niepożądane świadczące o upośledzeniu czynności serca) oraz *Miles 2014*, prezentujący wyniki retrospektywnej analizy w podgrupach chorych z badania *EMILIA* i *TH3RESA*, wyróżnionych ze względu na wyjściową obecność przerzutów do wątroby, a także *Diéras 2016* z dodatkowymi wynikami dla analizy końcowej badania *EMILIA* i *Bartley 2014*, w którym przedstawiono ocenę stanu zdrowia/jakości życia w badaniu *TH3RESA*. Szczegóły odnośnie analizy doniesień konferencyjnych odnalezionych w wyniku przeglądu przedstawiono w załączniku.

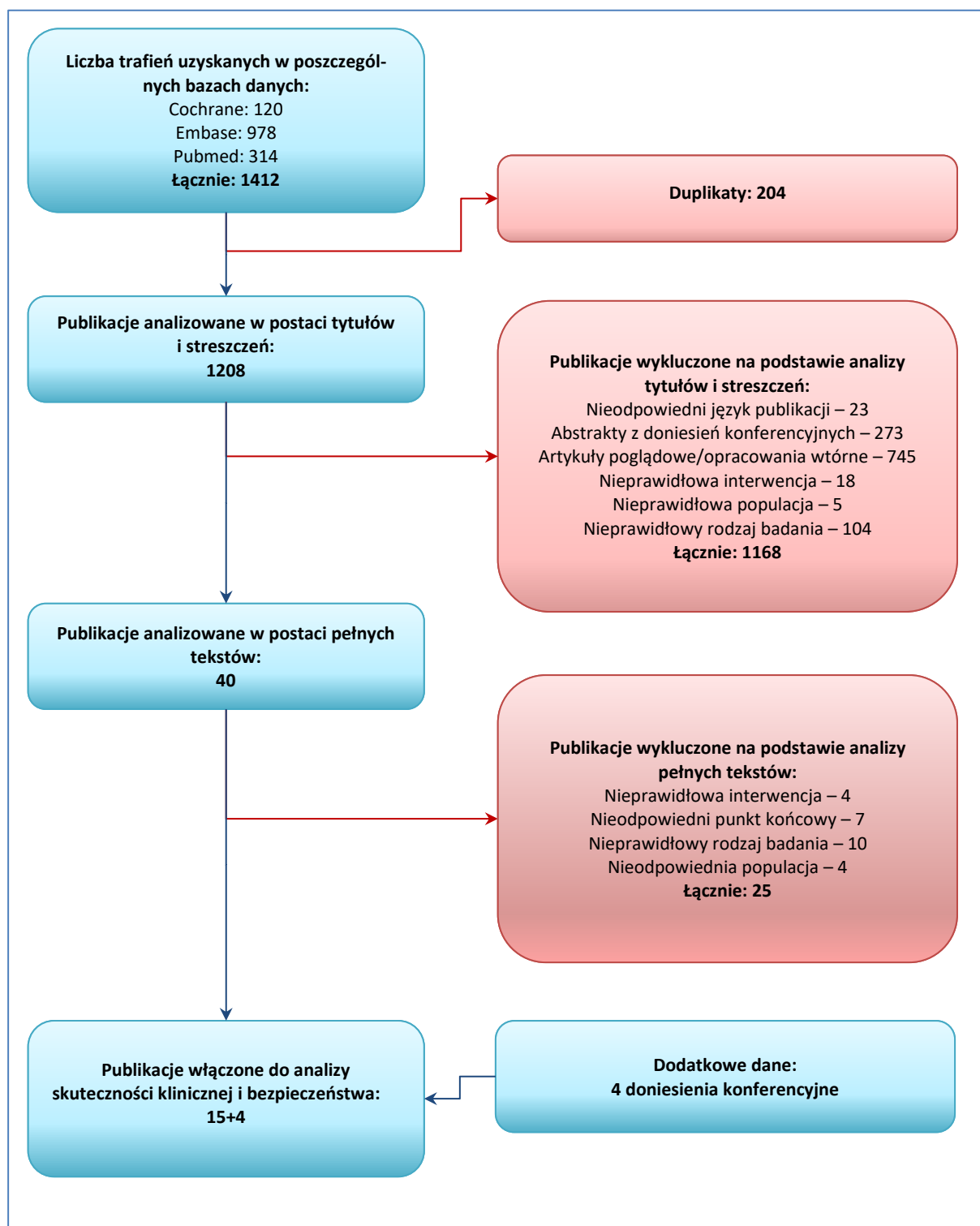
Włączone badania pierwotne można podzielić w następujący sposób:

- Badanie RCT *EMILIA*: publikacje *Verma 2012*, *Welslau 2014*, *Krop 2015*, *Diéras 2017*, doniesienia konferencyjne *Diéras 2016*, *Miles 2014* i *Verma 2012a*;
- Badanie RCT *TH3RESA*: *Krop 2017*, *Krop 2014*, doniesienia konferencyjne *Miles 2014* (to samo co powyżej), *Bartley 2014*;
- Badania bez randomizacji: *Burris 2011*, *Gupta 2013*, *Krop 2012*;

- Badania rzeczywistej praktyki klinicznej: *Dzimitrowicz 2016, Fabi 2017, Jacot 2016, Okines 2017, Yardley 2015 i Vici 2017.*

Współczynnik zgodności kappa między analitykami przeprowadzającymi wyszukiwanie wyniósł 0,94.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1.5. Badanie z randomizacją *EMILIA* – trastuzumab emtanzyna vs lapatynib + kapecytabina, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i taksanami

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją, w którym oceniono efektywność kliniczną trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) w porównaniu do skojarzonej terapii lapatynib + kapecytabina u chorych na zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi, u których wystąpiła progresja po wcześniejszej terapii trastuzumabem oraz taksanami – próbę kliniczną *EMILIA*. Badanie to zostało opisane w publikacji *Verma 2012*, przedstawiającej wyniki z dwóch okresów odcięcia danych – analizy głównej PFS, będącej zarazem pierwszą analizą wstępną (*interim*) dla oceny OS, wykonanej 14 stycznia 2012 roku (mediana okresu obserwacji 13 miesięcy), w której oceniono wszystkie zakładane punkty końcowe, oraz drugiej analizy wstępnej (*interim*) wykonanej jedynie dla przeżycia całkowitego 31 lipca 2012 r. (mediana okresu obserwacji 19 miesięcy). Dodatkowo korzystano z danych zamieszczonych w załączniku publikacji oraz w protokole badania. Odnaleziono również publikację *Welslau 2014*, w której przedstawiono wyniki dla punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (PROs, z ang. *Patient-Reported Outcome*), dotyczących oceny jakości życia w badaniu *EMILIA*, a także publikację *Diéras 2017*, w której zaprezentowano końcowe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (mediana okresu obserwacji 24,1 miesiąca; data odcięcia danych: 31 grudnia 2014 r.) oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej terapii. Dodatkowo, uwzględniono publikację *Krop 2015*, przedstawiającą wyniki w podgrupie chorych z przerzutami do OUN. Ponadto do opisu badania włączono również doniesienia konferencyjne: *Diéras 2016*, *Miles 2014* i *Verma 2012a*. Szczegółowe informacje na temat metodyki analiz w populacji pacjentów z przerzutami do OUN ($n = 45$, *Krop 2015*) oraz w podgrupach chorych z i bez przerzutów do wątroby (odpowiednio $n = 174$ i $n = 308$, *Miles 2014*) zaprezentowano w załączniku.

Głównymi punktami końcowymi badania *EMILIA* było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez niezależną komisję, definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby (ocenianej przy pomocy kryteriów RECIST, wersja 1.0) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu oraz bezpieczeństwo. Dodatkowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu było PFS oceniane przez badaczy, obiektywna odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do pogorszenia objawów choroby oraz wyniki zorientowane na pacjenta (PROs).

Początkowo badanie zakładało ocenę jako głównego punktu końcowego jedynie PFS i planowano włączyć do analizy 580 chorych. W październiku 2010 roku wprowadzono jednak poprawkę do proto-

kołu, wprowadzając przeżycie całkowite jako drugi główny punkt końcowy (w momencie zmiany protokołu badacze nie byli świadomi interwencji przydzielonej poszczególnym chorym), i badanie zaplanowano w taki sposób, by przy próbie 980 chorych móc oszacować z 90% mocą statystyczną hazard względny dla PFS (T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina) na poziomie 0,75, oraz hazard względny dla OS na poziomie 0,80 z mocą 80%, przy poziomie ufności 0,05. Główną analizę dla PFS zaplanowano po wystąpieniu 508 zdarzeń, natomiast ostateczną ocenę dla OS – po uzyskaniu 632 zgonów. Pierwszą analizę *interim* dla OS planowano wykonać w momencie ostatecznej analizy PFS, natomiast drugą wprowadzono do protokołu po wynikach pierwszej analizy *interim* i zaplanowano jej wykonanie po uzyskaniu 50% zaplanowanej liczby zgonów. Wprowadzono reguły przerwania badania w przypadku uzyskania znamiennych różnic pomiędzy grupami, według kryteriów O’Brien-Fleminga. Punkty końcowe oceniano w założonej kolejności – dodatkowe oceniano tylko po wykazaniu istotnych różnic w głównych punktach końcowych, w przypadku których zachowano kolejność PFS, a następnie OS. W badaniu przyjęto poziom istotności statystycznej $p = 0,05$.

Obiektywna odpowiedź na leczenie była oceniana na podstawie kryteriów RECIST przez niezależną komisję, wśród pacjentów z wyjściowo mierzalną chorobą – w przypadku stwierdzenia odpowiedzi, wynik potwierdzano kolejną oceną przynajmniej 28 dni po pierwszym stwierdzeniu odpowiedzi. Szczegółowe definicje poszczególnych punktów końcowych podano w dalszej części raportu, przy opisie każdego z nich. Ocenę radiologiczną nowotworu w badaniu *EMILIA* przeprowadzano wyjściowo oraz co 6 tygodni w trakcie badania (ocena przez badaczy oraz niezależną komisję), aż do stwierdzenia progresji w ocenie badaczy; w przypadku stwierdzenia progresji wymagano dodatkowej oceny po 6 tygodniach. Badania laboratoryjne wykonywano wyjściowo oraz 1. dnia każdego cyklu leczenia, w dniach 8. oraz 15. w ciągu pierwszych 4 cykli oraz 30 dni po ostatniej dawce stosowanego leku. Zdarzenia niepożądane monitorowano przez cały czas trwania badania i klasyfikowano ich ciężkość według kryteriów CTCAE (wersja 3.0). Podczas badania monitorowano również frakcję wyrzutową lewej komory serca, przy pomocy echokardiogramu lub MUGA (z ang. *Multiple-Gated Acquisition*) – wyjściowo oraz w 6. i 12. tygodniu badania, a następnie co 12 tygodni aż do zakończenia leczenia w ramach badania.

Badanie *EMILIA* było wieloośrodkową (213 ośrodków) próbą kliniczną z randomizacją, w której nie zastosowano zaślepienia, mającą na celu weryfikację hipotezy wyższości (*superiority*) terapii T-DM1 nad terapią skojarzoną lapatynibem oraz kapecytabiną w leczeniu zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi. Badanie było stosunkowo dużą próbą, obejmującą łącznie 991 chorych: 495 przydzielono do grupy T-DM1, natomiast 496 do grupy kontrolnej (lapatynib + kapecytabina). Bada-

nie było finansowane przez F. Hoffmann-La Roche/Genentech. Szczegóły dotyczące jego metodyki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do analizy; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.

Charakterystyka badania	TH3RESA
Hipoteza badawcza	superiority
Klasyfikacja AOTMiT / punktacja Jadad	IIA/3 (R2;B0;W1)
Okres obserwacji†	mediana 24,1 miesiąca: mediana okresu obserwacji dla większości analiz przedstawionych w publikacji <i>Verma 2012</i> (data odcięcia danych 14.01.2012) wynosiła 13 miesięcy; dla drugiej analizy <i>interim</i> dotyczącej OS wynosiła ona 19 miesięcy (data odcięcia danych 31.07.2012), a dla opisowej, końcowej analizy OS wynosiła ona 24,1 miesiąca (data odcięcia danych 31.12.2014 r.; publikacja <i>Diéras 2017</i>)
Moc statystyczna	Tak
Liczebność grup (T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina)	495 vs 496
Typ analiz	analiza skuteczności: pop. ITT analiza bezpieczeństwa: pop. bezpieczeństwa [^]
Liczba ośrodków	213 (26 krajów, w tym Polska)
Sponsor	F Hoffmann-La Roche/Genentech

[^] populację ITT stanowili wszyscy chorzy poddani randomizacji, natomiast populację bezpieczeństwa chorzy poddani randomizacji którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (490 vs 488, T-DMI vs lapatynib + kapecytabina).

Informacje o przepływie chorych w badaniu *EMILIA*, a także status chorych w badaniu (w momencie analizy PFS, pierwsza analiza *interim*), przedstawiono w tabeli poniżej. Poszczególne odsetki chorych przeliczono na populację ITT.

Tabela 10. Przepływ chorych w badaniu EMILIA.

Etap badania	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina
Przepływ chorych		
Kwalifikacja	1576	
Randomizacja	991	
Chorzy poddani randomizacji (populacja ITT)	495	496
Chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali przepisaną interwencję (populacja bezpieczeństwa)	490 (99%*)	488 (98%*)
Zakończenie udziału w badaniu ogółem	129 (26%*)	180 (36%*)

Etap badania	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina
• Zgon	94 (19%*)	129 (26%*)
• Utrata z obserwacji	2 (< 1%*)	1 (< 1%*)
• Decyzja lekarza	4 (1%*)	2 (< 1%*)
• Decyzja pacjenta	25 (5%*)	46 (9%*)
• Inna przyczyna	4 (1%*)	2 (< 1%*)
Status chorych w momencie oceny PFS (pierwsza analiza <i>interim</i>)		
Zakończenie przyjmowania przepisanej interwencji:	308 (62%*)	Lapatynib: 363 (73%*) Kapecytabina: 368 (74%*)
• Zdarzenia niepożądane^#	26 (5%*)	Lapatynib: 35 (7%*) Kapecytabina: 44 (9%*)
• Zgon	2 (< 1%*)	Lapatynib: 9 (2%*) Kapecytabina: 9 (2%*)
• Decyzja lekarza	5 (1%*)	Lapatynib: 13 (3%*) Kapecytabina: 13 (3%*)
• Decyzja pacjenta	17 (3%*)	Lapatynib: 23 (5%*) Kapecytabina: 23 (5%*)
• Progresa choroby	258 (52%*)	Lapatynib: 283 (57%*) Kapecytabina: 279 (56%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ trzech pacjentów z grupy T-DM1 oraz dwóch z grupy kontrolnej zakończyło przyjmowanie leków zarówno z powodu zdarzeń niepożądanych, jak również z powodu progresji choroby – dla chorych tych przyjęto progresję choroby jako główny powód zakończenia przyjmowania interwencji;

najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia lapatynibem były biegunka (n = 12) oraz wymioty (n = 11), do przerwania leczenia kapecytabiną biegunka (n = 14), a do przerwania leczenia T-DM1 – trombocytopenia (n = 10).

W próbie *EMILIA* chorzy zostali przydzieleni losowo do grupy T-DM1 (n = 495) oraz do grupy lapatynibu + kapecytabiny (n = 496) i stanowili oni populację ITT, w której przeprowadzono analizę skuteczności. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono tych chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (n = 490 vs n = 488, interwencja vs kontrola). Ogółem z badania przedwcześnie wykluczono 129 (26%) chorych z grupy interwencji oraz 180 (36%) z grupy kontrolnej. W obu grupach najczęstszą przyczyną zakończenia udziału w badaniu był zgon (19% vs 26%), natomiast utrata chorych z obserwacji (*lost to follow-up*) występowała sporadycznie (2 chorych w grupie interwencji oraz 1 w grupie kontrolnej). W okresie do czasu wykonania analizy przeżycia bez progresji choroby, przepisaną terapię zakończyło 302 (62%) chorych leczonych T-DM1, 363 (73%) leczonych lapatynibem oraz 368 (74%) otrzymujących kapecytabinę. Najczęstszymi przyczynami zaprzestania podawania leków były zdarzenia niepożądane oraz progresja choroby.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT *EMILIA* przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	niskie	randomizacja z wykorzystaniem IVRS, czynniki stratyfikacji: region (Stany Zjednoczone vs Europa zachodnia vs inny), liczba wcześniejszych chemioterapii w kierunku nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi (0 lub 1 vs ≥ 2) oraz rozsiew choroby (zajęcie narządów trzewnych [<i>visceral</i>] vs zajęcie innych narządów [<i>nonvisceral</i>])

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie	
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	niskie	randomizacja z wykorzystaniem IVRS, czynniki stratyfikacji: region (Stany Zjednoczone vs Europa zachodnia vs inny), liczba wcześniejszych chemioterapii w kierunku nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi (0 lub 1 vs ≥ 2) oraz rozsiew choroby (zajęcie narządów trzewnych [<i>visceral</i>] vs zajęcie innych narządów [<i>nonvisceral</i>])	
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	niejednoznaczne	personel medyczny ani pacjenci nie zostali poddani procedurze zaślepienia i nie można bezwzględnie wykluczyć przypadków odmiennego traktowania chorych leczonych eksperymentalnie vs standardowo lub odmiennych oczekiwań pacjentek w obu grupach, wpływających na ich samopoczucie; niemniej I-rzędowy punkt końcowy badania (OS) jest wysoce obiektywny, wobec czego ryzyko wpływu wspomnianych różnic na główny wniosek z badania nie wydaje się wysokie	
OS	niskie	wynik w pełni obiektywny, niezależny od zaślepienia	
PFS	niskie	brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny progresji choroby dokonywano zgodnie z wystandaryzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.0); punkt końcowy oceniany przez badacza i centralną, niezależną komisję (która była zaślepiena względem przypisania chorych do grup leczenia); ocenę powtarzano po 6 tygodniach po stwierdzeniu progresji	
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	ORR	niejednoznaczne	brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny progresji choroby dokonywano zgodnie z wystandaryzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.0)
	PROs	wysokie	wiedza o otrzymywanym leczeniu mogła mieć wpływ na subiektywną ocenę nasilenia objawów dokonywaną przez pacjentkę
	AEs	niejednoznaczne	ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń nasilenie AEs stopniowano wg kryteriów CTCAE v. 3.0 brak zaślepienia może działać konserwatywnie na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może zwiększać skłonność do podjęcia decyzji o hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	niskie	w analizie skuteczności w obu porównywanych grupach uwzględniono po 100% chorych poddanych randomizacji (populacja ITT), a odsetek chorych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa (chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku) przekraczał 95% (99% w grupie T-DM1 i 98% w grupie kapecytabiny i lapatynibu); niski był także odsetek chorych utraconych z obserwacji (< 1% w każdej z grup) przerywanie leczenia z poszczególnych przyczyn występowało ze zbliżoną częstością w porównywanych ramionach badania	
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	niskie	lista punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa wymieniona w protokole jest w zgodna z wynikami dostępnymi w publikacjach pełnotekstowych lub doniesieniach konferencyjnych	
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	niskie	zidentyfikowano jeden dodatkowy czynnik, który może wpływać na ryzyko błędu systematycznego: możliwość zmiany leczenia przez pacjentki w grupie kontrolnej na interwencję eksperymentalną (T-DM1) wpływ <i>cross-over</i> na wyniki końcowej, opisowej analizy OS był w badaniu oceniany w przeprowadzonej <i>post-hoc</i> analizie wrażliwości, w której pacjenci byli cenzorowani w momencie <i>cross-over</i> ; wynik analizy wrażliwości był spójny z wynikiem analizy podstawowej, zarówno pod względem kierunku, jak i istotności statystycznej ocenianego efektu; uzyskane wartości HR były także zbliżone liczbowo: 0,75 vs 0,69 nie zidentyfikowano innych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego	

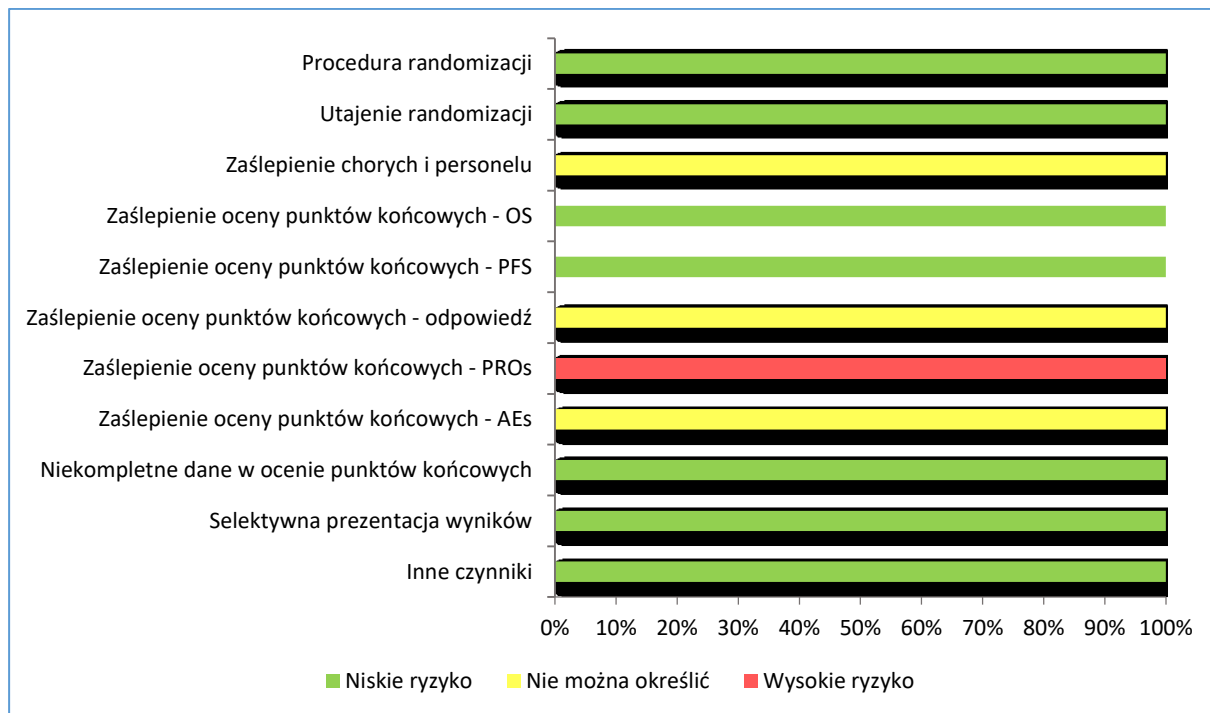
IVRS interaktywny system głosowy (z ang. *Interactive Voice-Response System*).

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny nie stwierdzono dużego ryzyka błędu systematycznego pod względem randomizacji, niekompletności wyników, selektywnej prezentacji wyników czy innych czynników. Potencjalne źródło błędu systematycznego stanowi brak zaślepienia pacjentów, personelu medycznego i oceny wyników, jednak jest mało prawdopodobne, aby brak ten wpłynął na ocenę pierwszorzędowych punktów końcowych badania, tj. PFS i OS. Za wysokie uznano ryzyko analizy

punktów końcowych ocenianych przez pacjenta, gdyż wiedza o otrzymywanym leczeniu mogła mieć wpływ na subiektywną ocenę nasilenia objawów.

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

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT *EMILIA*.



1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *EMILIA* włączano dorosłych chorych na nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi. U pacjentów musiała występować nadekspresja receptora lub amplifikacja genu HER2, które potwierdzone zostały badaniem immunohistochemicznym i/lub fluorescencyjną hybrydyzacją *in situ* (FISH). Chorzy musieli być wcześniej leczeni trastuzumabem i taksanami. Uwzględniano pacjentów, u których doszło do progresji w czasie lub po zastosowaniu ostatniej linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi lub w okresie 6 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego (lub neoadjuwantowego). W badaniu wzięli udział chorzy z mierzalną chorobą według kryteriów RECIST, ale uwzględniano również pacjentów bez mierzalnej choroby. Wymagano, aby pacjenci charakteryzowali się dobrym stanem sprawności, uzyskując punktację 0 lub 1 wg ECOG oraz $\geq 50\%$ frakcją wyrzutową serca, potwierdzoną echokardiografią lub MUGA.

Kryterium wykluczające chorych z badania stanowiło przede wszystkim wcześniejsze leczenie trastuzumabem emtanzyną, lapatynibem lub kapecytabiną. Ponadto zabronione było także stosowanie jakiegokolwiek leczenia przeciwnowotworowego lub leków będących w fazie badań klinicznych w ciągu 21 dni przed randomizacją (wyjątek stanowiła terapia hormonalna, która musiała być przerywana na 7 dni przed randomizacją), radioterapii w ciągu 14 dni przed randomizacją oraz stosowanie sorywudyny i jej chemicznych analogów, takich jak brywudyna.

Szczegółowe dane odnośnie kryteriów wykluczenia i włączenia zastosowanych w badaniu *EMILIA* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Kryteria selekcji chorych w badaniu *EMILIA*.

Kryterium	Włączenie	Wykluczenie
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> • nieresekcyjny, miejscowo zaawansowany lub uogólniony rak piersi • włączono chorych zarówno z mierzalną, jak i niemierzalną chorobą wg kryteriów RECIST • HER2+ (nadekspresja receptora i amplifikacja genu HER2 potwierdzone badaniem immunohistochemicznym (IHC; 3+) i/lub fluorescencyjną hybrydyzacją <i>in situ</i> (FISH)) 	<ul style="list-style-type: none"> • inne nowotwory złośliwe stwierdzone w ciągu 5 poprzednich lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka <i>in situ</i> szyjki macicy, nieczerniakowego nowotworu skóry, raka macicy w stadium 1., synchronicznego lub zdiagnozowanego wcześniej raka piersi HER2+ oraz inne nowotwory leczone z powodzeniem • objawowe przerzuty do centralnego systemu nerwowego lub leczenie takich przerzutów w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją • stosowanie radioterapii, zabiegów chirurgicznych lub innych terapii (w tym kortykosteroidów) w celu kontroli objawów tych przerzutów w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją • ciężkie, niekontrolowane choroby ogólnoustrojowe, aktywne zakażenia HIV, HBV lub HCV, objawowa zastoinowa niewydolność serca, arytmia serca wymagająca leczenia, zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, neuropatia obwodowa ≥ 3. stopnia duszność spoczynkowa spowodowana powikłaniami choroby nowotworowej lub wymagająca stałej tlenoterapii lub choroby mające wpływ na wchłanianie leku, takie jak zespół złego wchłaniania, resekcja jelita cienkiego lub żołądka, wrzodziejące zapalenie okrężnicy
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab i taksany • progresja choroby w czasie lub po zastosowaniu ostatniej linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi lub w okresie 6 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego (lub neoadjuwantowego) 	<ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab emtanzyna, lapatynib lub kapecytabina • jakiegokolwiek leczenie przeciwnowotworowe lub stosowanie leków w fazie badań w ciągu 21 dni przed randomizacją (wyjątek terapia hormonalna, która mogła być stosowana do 7. dnia przed randomizacją) • radioterapia w ciągu 14 dni przed randomizacją • aktualne stosowanie sorywudyny lub jej

Kryterium	Włączenie	Wykluczenie
		chemicznych analogów, np. brywudyna
Parametry laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> całkowita liczba neutrofilów > 1500 komórek/mm³ liczba płytek krwi > 100000 komórek/mm³ stężenie hemoglobiny > 9,0 g/dl (dozwolono przetoczenie krwi w celu osiągnięcia takiego stężenia) stężenie albuminy ≥ 2,5 g/dl bilirubina całkowita ≤ 1,5 × GGN AST, ALT i ALP ≤ 2,5 × GGN (u chorych z przerzutami do kości: ALP ≤ 5 GGN) klirens kreatyniny > 50 ml/min. międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) < 1,5 × GGN 	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat 0-1 wg ECOG frakcja wyrzutowa serca ≥ 50% potwierdzona echokardiografią lub MUGA akceptowalne metody antykoncepcji, inne niż antykoncepcja hormonalna (kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni z partnerkami w wieku rozrodczym) 	<ul style="list-style-type: none"> nietolerancja trastuzumabu nadwrażliwość na 5-fluorouracyl lub niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidowej ciąża lub laktacja brak możliwości wzięcia udziału w badaniu w ocenie lekarza

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *EMILIA* uwzględniono 991 pacjentów z 213 ośrodków rozmieszczonych w 26 krajach, a rekrutacja trwała od lutego 2009 r. do października 2011 r. Wśród uwzględnionych chorych, znalazło się 5 (0,5%) mężczyzn. W obu losowo utworzonych grupach charakterystyki wyjściowe nie różniły się istotnie, co świadczyło o dobrym zbalansowaniu ramion badania. Szczegóły dotyczące wybranych charakterystyk klinicznych oraz demograficznych chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *EMILIA*.

Charakterystyka wyjściowa		T-DM1 (N = 495)	Lapatynib + kapecytabina (N = 496)
	Mediana wieku (zakres)	53 (25-84)	53 (24-83)
Rasa	biała	358 (72%)	374 (75%)
	azjatycka	94 (19%)	86 (17%)
	czarna	29 (6%)	21 (4%)
	inna	7 (1%)	10 (2%)
	bd.	7 (1%)	5 (1%)
Region pochodzenia	USA	134 (27%)	136 (27%)
	Europa zachodnia	157 (32%)	160 (32%)
	Azja	82 (17%)	76 (15%)
	Inne	122 (25%)	124 (25%)

Charakterystyka wyjściowa		T-DM1 (N = 495)	Lapatynib + kapecytabina (N = 496)
ECOG	0	299 (60%)	312 (63%)
	1	194 (39%)	176 (35%)
	brak oceny	2 (< 1%)	8 (2%)
Uogólnienie choroby	zajęcie narządów trzewnych	334 (67%)	335 (68%)
	brak zajęcia narządów trzewnych	161 (33%)	161 (32%)
Status receptorów hormonalnych	ER+ lub PR+ lub ER+ i PR+	282 (57%)	263 (53%)
	ER-, PR-	202 (41%)	224 (45%)
	nieznany	11 (2%)	9 (2%)
Wcześniejsze schematy chemioterapii w kierunku choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej	0 lub 1	304 (61%)	305 (61%)
	> 1	191 (39%)	191 (39%)
Wcześniejsze leczenie trastuzumabem	w kierunku przerzutowego raka piersi, wczesnych stadiów raka piersi lub obu	417 (84%)	419 (84%)
	tylko w kierunku wczesnych stadiów raka piersi	78 (16%)	77 (16%)

Do badania włączono głównie pacjentki w średnim wieku – jego mediana wynosiła 53 lata, natomiast zakres wieku uwzględnionych osób mieścił się w zakresie od 24 do 84 lat. Większość chorych (około 74%) stanowili ludzie rasy białej, natomiast druga pod względem liczebności była rasa azjatycka reprezentowana przez około 18% chorych. Uwzględnione chore charakteryzowały się dobrym statusem sprawności – większość (około 62%) uzyskała ocenę 0 (najlepszy stan sprawności), natomiast ocenę 1 (dobry stan sprawności) uzyskało 37% pacjentek. W badaniu nie było chorych z oceną sprawności wg ECOG 2 lub wyższą, a u 10 nie wykonano oceny sprawności (2 w grupie interwencji, 8 w grupie kontroli). Choroba u większości (67%) pacjentek obejmowała narządy trzewne – w badaniu uczestniczyło tylko około 33% chorych bez zajęcia tych narządów. Wszyscy uczestnicy badania musieli charakteryzować się nowotworem z nadekspresją receptora lub amplifikacją genu HER2 (pacjenci HER2-dodatni), dodatkowo u ponad połowy (55%) w komórkach guza stwierdzono receptory dla progesteronu, estradiolu lub obu tych hormonów (nowotwory PR+ lub ER+). Około 43% chorych nie wykazywało receptorów hormonalnych (ER-, PR-), natomiast u niewielkiego odsetka (2%) nie udało się ustalić statusu tych receptorów. Większość włączonych pacjentek (61%) nie otrzymywała lub otrzymała tylko 1 schemat chemioterapii w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym, natomiast około 40% chorych uwzględnionych w badaniu było wcześniej leczonych intensywniej, otrzymując przynajmniej 2 schematy chemioterapii. Wszyscy uczestnicy badania byli wcześniej leczeni trastuzumabem – u większości (84%) lek ten stosowano w leczeniu przerzutowego raka piersi, jego wcze-

nych stadiów lub obu, tylko 16% chorych otrzymywało trastuzumab wyłącznie w celu leczenia wczesnego raka piersi.

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

W badaniu obecne były dwie grupy leczenia – interwencji, w której pacjenci otrzymywali trastuzumab emtanzynę (T-DM1) oraz kontrolna gdzie stosowano lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną. Dawkowanie poszczególnych leków w każdej z tych grup zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Opis interwencji stosowanej w badaniu EMILIA.

T-DM1	Lapatynib + kapecytabina
trastuzumab emtanzyna, dożylnie w dawce 3,6 mg/kg mc., co 21 dni (1 cykl leczenia)	lapatynib, doustnie w dawce 1250 mg/dzień + kapecytabina, doustnie w dawce 1000 mg/m ² pc. co 12 godzin (maksymalna dawka dzienna 2000 mg/m ² pc.); w dniach 1-14. w każdym z 21-dniowych cykli
Leczenie było kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.	

W grupie interwencji chorzy otrzymywali T-DM1 dożylnie w dawce 3,6 mg/kg masy ciała co trzy tygodnie (21 dni). Podczas terapii monitorowano zdarzenia niepożądane i w określonych przypadkach dozwolono opóźnienie podania kolejnej dawki, jej zmniejszenie lub całkowite zaprzestanie dalszego leczenia. Zmniejszenie dawki mogło nastąpić dwukrotnie – pierwsze do 3,0 mg/kg masy ciała, natomiast kolejne do 2,4 mg/kg masy ciała. Po zmniejszeniu dawki nie można było już powrócić do poprzedniego dawkowania. Jeśli nasilenie obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie obniżyło się do 1. stopnia (lub do poziomu wyjściowego) w ciągu 42 dni od podania ostatniej dawki leku, leczenie było przerywane.

W grupie kontrolnej pacjenci przyjmowali samodzielnie lapatynib w dawce 1250 mg/dzień oraz kapecytabinę w dawce 1000 mg/m² powierzchni ciała co 12 godzin (maksymalna planowana dzienna dawka wynosiła 2000 mg/m² powierzchni ciała), w dniach 1-14. każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjenci notowali stosowane dawki w dzienniku. Podobnie jak w przypadku T-DM1, dopuszczono opóźnienie, redukcję dawki lub całkowite przerwanie terapii. W przypadku kapecytabiny pierwsze zmniejszenie dawki wynosiło do 75% całkowitej dawki dziennej, natomiast drugie wynosiło do 50% całkowitej dawki dziennej. Pierwsze zmniejszenie dawki lapatynibu przeprowadzano do dawki 1000 mg/dzień, natomiast drugie do 750 mg/dzień. W przypadku przerwania terapii jednym z leków, pacjenci wciąż mogli otrzymywać drugi. Jeśli leczenie obydwoma lekami opóźniono o więcej niż 42 dni, całkowicie przerywano leczenie.

Terapię kontynuowano do wystąpienia progresji choroby (według oceny niezależnej komisji), lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Dnia 30 maja 2012 r. wprowadzono poprawkę do protokołu badania, umożliwiającą przechodzenie pacjentów z grupy kontrolnej na leczenie trastuzumabem emtanzyną, po tym, jak w drugiej analizie wstępnej przeżycia całkowitego uzyskano przekroczenie wcześniej określonego progu skuteczności ocenianej interwencji w zakresie OS. Zmiana leczenia była możliwa u pacjentów z grupy kontrolnej, którzy spełniali wyjściowe kryteria włączenia do terapii trastuzumabem emtanzyną. Chorzy przypisani do terapii T-DM1 nie mogli zmienić terapii na tą, stosowaną w grupie kontrolnej (dopuszczano jednak podanie kapecytabiny i lapatynibu jako terapii po wystąpieniu progresji). Terapię z grupy kontrolnej na leczenie trastuzumabem emtanzyną zmieniło 136 chorych – w momencie odcięcia danych 31 grudnia 2014 r. 67 z nich zakończyło udział w badaniu, 5 wciąż otrzymywało T-DM1, a 62 uczestniczyło w okresie obserwacji dotyczącej przeżycia.

1.5.4. Skuteczność kliniczna

W rozdziałach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej dla punktów końcowych ocenianych w badaniu *EMILIA*. Analizę przeprowadzono w populacji ITT, którą stanowili wszyscy chorzy poddani randomizacji. Autorzy przedstawili wyniki dla takich punktów końcowych jak przeżycie bez progresji choroby, przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie oraz czas jej trwania. Jak zaznaczono wcześniej, punkty końcowe oceniono w trakcie głównej analizy PFS, (pierwsza analiza *interim* dla OS, odcięcie danych 14 stycznia 2012 r.), dodatkowo przeżycie całkowite oceniono w drugiej analizie wstępnej (odcięcie danych 31 lipca 2012 r.). Ponadto w publikacji *Diéras 2017* przedstawiono końcową, opisową ocenę OS z datą odcięcia danych 31 grudnia 2014 r.

Autorzy badania przedstawili dane dotyczące PFS w ocenie niezależnej komisji (główny punkt końcowy), jak również w lokalnej ocenie badaczy. Po wprowadzeniu zmian w protokole głównym punktem końcowym badania była również ocena OS. W analizach PFS i OS obliczano hazard względny z wykorzystaniem czynników stratyfikacji uwzględnionych w randomizacji; w przypadku PFS przedstawiono również hazardy względne obliczone bez stratyfikacji. Ponadto wykonano analizę wrażliwości czasu wolnego od progresji choroby, w której cenzorowano dane dla chorych, którzy otrzymali leczenie przeciwnowotworowe nie uwzględniane w protokole badania przed potwierdzeniem progresji choroby (dane cenzorowano po ostatniej ocenie przed rozpoczęciem takiej terapii). Zaplanowano również analizę PFS w 16 ustalonych wcześniej podgrupach, a także 10 analiz *post-hoc* w celu oszacowania wpływu wcześniejszego leczenia na wynik aktualnie prowadzonej terapii.

Punkty końcowe oceniane w ramach badania *EMILIA* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zestawienie definicji i sposobu oceny punktów końcowych ocenianych w badaniu EMILIA.

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
Przeżycie całkowite* (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>)	Okres od randomizacji do śmierci bez względu na przyczynę
Przeżycie bez progresji* (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)	Czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby wg RECIST lub śmierci bez względu na przyczynę, w zależności co pojawi się pierwsze
Odpowiedź na leczenie	Odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza wg RECIST, w populacji chorych, u których wyjściowo stwierdzono chorobę mierzalną – wyróżniono odpowiedź całkowitą, częściową, chorobę stabilną oraz progresję choroby; zdefiniowano również odpowiedź obiektywną (sumę odpowiedzi całkowitej oraz częściowej, ORR), oraz korzyść kliniczną (uzyskanie obiektywnej odpowiedzi lub choroby stabilnej, CB)
Zmiany dawkowania oraz ilość użytych leków	Przedstawiono odsetek chorych wymagających redukcji dawki każdego ze stosowanych leków, oraz medianę dobowej dawki każdego z nich
Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs, z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)	Ocena objawów choroby według kwestionariusza FACT-B – podskali TOI-PFB oceniającej fizyczne oraz psychiczne samopoczucie pacjentek chorych na raka piersi (kwestionariusz stosowano tylko u kobiet), oceniono również podskale PWB (ocena fizycznego dobrostanu pacjentki). Przeprowadzono również ocenę objawów biegunki za pomocą skali DAS. Zdefiniowano klinicznie istotną zmianę wyniku TOI-PFB jako zmianę o ≥ 5 punktów, i w tym kontekście oceniano czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku oraz odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą

* pierwszorzędkowy punkt końcowy.

1.5.4.1. Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W badaniu EMILIA wyniki dla OS przedstawiono dla pierwszej analizy wstępnej, po odnotowaniu 223 zgonów, oraz dla drugiej analizy wstępnej, po uzyskaniu 331 zgonów. Hazard względny obliczano z wykorzystaniem stratyfikacji pod względem takich określonych czynników wyjściowych. Dodatkowo w publikacji *Diéras 2017* odnaleziono informacje na temat końcowej, opisowej analizy (*descriptive analysis of final OS*) przeżycia całkowitego, którą zaplanowano po wystąpieniu 632 zgonów, w której przedstawiono również wyniki wcześniej zaplanowanej analizy w podgrupach, bez uwzględnienia czynników stratyfikacji (analiza w podgrupie chorych z przerzutami do OUN pochodzi z publikacji *Krop 2015*). Uzyskane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT i w podgrupach; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.

Parametr	mediana OS [miesiące]		Liczba zdarzeń		HR (95% CI) [^] ; p
	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	
Analiza ITT					
Pierwsza analiza <i>interim</i> (data odcięcia danych 14.01.2012), z uwzględnieniem czynników stratyfikacji					
ITT*	nie osiągnięto (95% CI: 26,3; nie osiągnięto)	23,3 (95% CI: 20,9; nie osią- gnięto)	94	129	0,62 (0,48; 0,81); p = 0,0005

Parametr	mediana OS [miesiące]		Liczba zdarzeń		HR (95% CI)^; p
	T-DM1	Lapatinib + kapecytabina	T-DM1	Lapatinib + kapecytabina	
Drua analiza <i>interim</i> (data odcięcia danych 31.07.2012), z uwzględnieniem czynników stratyfikacji					
ITT*	30,9 (95% CI: 26,8; 34,3)	25,1 (95% CI: 22,7; 28,0)	149	182	0,68 (0,55; 0,85); p = 0,0006
Końcowa, opisowa analiza (data odcięcia danych 31.12.2014), z uwzględnieniem czynników stratyfikacji					
ITT	29,9 (95% CI: 26,32; 34,10)	25,9 (95% CI: 22,74; 28,32)	303	333	0,75 (0,64; 0,88); p = 0,0003^^
Końcowa, opisowa analiza (data odcięcia danych 31.12.2014), z cenzorowaniem pacjentów przechodzących z grupy kontrolnej na leczenie T-DM1					
ITT	29,9 (95% CI: 26,3; 34,1)	24,6 (95% CI: 22,7; 27,1)	303	278	0,69 (0,59; 0,82); p < 0,0001
Analiza w podgrupach, Końcowa analiza (data odcięcia danych 31.12.2014, z wyjątkiem chorych z przerzutami do mózgu – data odcięcia danych 31.07.2012), bez uwzględniania czynników stratyfikacji					
ITT	bd.	bd.	303	333	0,77 (0,66; 0,90)
Umiejscowienie przerzutów					
Przerzuty do narządów trzewnych (N = 669)	bd.	bd.	212	244	0,65 (0,54; 0,78)
Przerzuty poza narządami trzewnymi (N = 322)	bd.	bd.	91	89	1,04 (0,78; 1,39)
Przerzuty do mózgu (N = 45 vs N = 50)	26,8	12,9	bd.	bd.	0,382 (0,184; 0,795); p = 0,0081
Grupa wiekowa					
< 65 lat (N = 853)	bd.	bd.	260	290	0,73 (0,61; 0,86)
65-74 lat (N = 113)	bd.	bd.	35	35	0,89 (0,56; 1,43)
≥ 75 lat (N = 25)	bd.	bd.	8	8	2,79 (0,99; 7,88)
Region					
USA (N = 270)	bd.	bd.	78	84	0,64 (0,47; 0,87)
Europa Zachodnia (N = 317)	bd.	bd.	101	112	0,88 (0,67; 1,15)
Azja (N = 158)	bd.	bd.	49	46	0,88 (0,59; 1,31)
Inny (N = 246)	bd.	bd.	75	91	0,73 (0,54; 0,99)
Rasa					
Biała (N = 732)	bd.	bd.	217	253	0,75 (0,63; 0,90)
Azjatycka (N = 180)	bd.	bd.	59	52	0,97 (0,67; 1,41)
Inna (N = 79)	bd.	bd.	27	28	0,51 (0,30; 0,88)

* szczegółowe dane z doniesienia konferencyjnego *Verma 2012a* lub *Diéras 2017*;

[^] z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: region (USA, Europa Zachodnia, inny kraj), liczba wcześniejszych schematów chemioterapii nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi (0 lub 1 vs > 1), zajęcie narządów (trzewne vs pozostałe);

[†] druga analiza *interim* (data odcięcia danych 31.07.2012);

^{^^} dane z doniesienia konferencyjnego *Diéras 2016*.

W pierwszej analizie *interim* stwierdzono znamienne mniejsze ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym u chorych otrzymujących T-DM1, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej: HR = 0,62 (95% CI: 0,48; 0,81), $p = 0,0005$. W analizie nie osiągnięto istotności statystycznej wyznaczonej przez metodę O'Brien-Fleminga ($p = 0,0003$), więc próba nie została przerwana. Dla tej analizy nie podano median przeżycia.

W drugiej analizie *interim* (odcięcie danych 31 lipca 2012 r.) mediana okresu obserwacji wyniosła 19,1 (zakres: 0-40) miesięcy w grupie T-DM1 oraz 18,6 (zakres: 0-41) miesięcy w grupie kontrolnej. Mediana OS była znamienne ($p < 0,001$) większa u chorych z grupy leczonej T-DM1, w porównaniu do pacjentów otrzymujących lapatynib z kapecytabiną, odpowiednio 30,9 vs 25,1 miesięcy. Ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym było o 32% niższe u pacjentów z grupy interwencji, w porównaniu do kontroli, HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85). W przypadku drugiej analizy *interim* osiągnięto kryteria przerwania badania wynikające z metody O'Brien Fleminga.

Oszacowane prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia wyniosło 85,2% (95% CI: 82,0%; 88,5%) u chorych, którzy otrzymywali T-DM1 oraz 78,4% (95% CI: 74,6%; 82,3%) w grupie lapatynibu i kapecytabiny. Prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia wyniosło odpowiednio 64,7% (95% CI: 59,3%; 70,2%) oraz 51,8% (95% CI: 45,9%; 57,7%).

W ostatniej analizie OS (data odcięcia danych: 31 grudnia 2014 r.) mediana okresu obserwacji wyniosła 41,9 (IQR: 34,6; 50,7) miesiąca w grupie T-DM1 i 47,8 (IQR: 41,9; 55,5) miesiąca w grupie kontrolnej. Mediana OS, podobnie jak dla drugiej analizy *interim*, była większa u pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną w porównaniu do lapatynibu i kapecytabiny, odpowiednio 29,9 vs 25,9 miesiąca. Ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym było o 25% niższe u pacjentów z grupy interwencji w odniesieniu do grupy kontrolnej, HR = 0,75 (95% CI: 0,64; 0,88). Wyniki uwzględniające cenzorowanie chorych przechodzących z grupy lapatynibu + kapecytabiny na trastuzumab były podobne – HR = 0,69 (95% CI: 0,59; 0,82); $p < 0,0001$.

Analiza w podgrupach

Dla większości ważnych zaplanowanych wcześniej podgrup wykazano istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie przeżycia całkowitego u chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną w porównaniu do stosowania skojarzenia lapatynibu i kapecytabiny. W podgrupie chorych z przerzutami do narządów trzewnych HR wyniósł 0,65 (95% CI: 0,54; 0,78), w podgrupie osób poniżej 65 roku życia HR był równy

0,73 (95% CI: 0,61; 0,86). W podgrupie chorych z wyjściową obecnością przerzutów do OUN również odnotowano znamienne różnice przeżycia całkowitego, mediany OS w tych grupach wyniosły odpowiednio 26,8 vs 12,9 miesięcy, HR = 0,382 (95% CI: 0,184; 0,795); p = 0,0081. Uzyskane wyniki były spójne z wartościami osiąganymi wśród chorych z badania *EMILIA*, którzy zostali poddani randomizacji. Wyniki wieloczynnikowej analizy oszacowania OS uwzględniającego obecność wyjściowych czynników ryzyka, były spójne z analizami nie uwzględniającymi takich czynników, HR = 0,28, p < 0,001.

1.5.4.2. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji było głównym punktem końcowym badania *EMILIA* i zostało zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Autorzy badania przedstawili również wyniki dla PFS w ocenie lokalnej badaczy, oraz wynik analizy wrażliwości, w której cenzorowano dane pacjentek otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe nie uwzględnione w protokole badania oraz wyniki analizy w podgrupach. Ocena była potwierdzana po 6 tygodniach od wystąpienia progresji. Wyniki dla podgrupy chorych z przerzutami do OUN pochodzą z publikacji *Krop 2015*, a analiza w podgrupie chorych z obecnymi przerzutami do wątroby z doniesienia konferencyjnego *Miles 2014*. Hazardy względne zostały wyznaczone ze stratyfikacją względem wybranych czynników wyjściowych, jak i bez stratyfikacji – zebrano je w tabeli poniżej. Analizę PFS wykonano w okresie obserwacji o medianie około 13 miesięcy, przy dacie odcięcia danych 14 stycznia 2012 roku.

Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie; *EMILIA*.

Parametr	mediana PFS [miesiące]		Liczba zdarzeń		HR (95% CI); p
	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	
Ocena niezależnej komisji					
Analiza z uwzględnieniem czynników stratyfikacji	9,6	6,4	265	304	0,65 (0,55; 0,77); p < 0,0001
Analiza bez czynników stratyfikacji			bd.	bd.	0,66 (0,56; 0,78); p < 0,0001
Analiza w podgrupach					
Przerzuty do OUN (N = 45 vs N = 50)	5,9	5,7	bd.	bd.	1,000 (0,542; 1,844); p = 0,9998
Region					
USA (N = 270)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,70 (0,51; 0,98)
Europa Zachodnia (N = 317)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,56 (0,41; 0,74)
Azja (N = 158)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,74 (0,50; 1,08)
Inny (N = 246)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,73 (0,51; 1,03)

Parametr	mediana PFS [miesiące]		Liczba zdarzeń		HR (95% CI); p
	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii dla LABC lub MBC					
0-1 (N = 609)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,68 (0,55; 0,85)
> 1 (N = 382)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,63 (0,49; 0,82)
Linia terapii systemowej					
Pierwsza (N = 118)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,51 (0,30; 0,85)
Druga (N = 361)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,69 (0,53; 0,91)
Trzecia lub kolejna (N = 512)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,69 (0,55; 0,86)
Umiejscowienie przerzutów					
Przerzuty do narządów trzewnych (N = 669)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,55 (0,45; 0,67)
Przerzuty poza narządami trzewnymi (N = 322)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,96 (0,71; 1,30)
Grupa wiekowa					
< 65 (N = 853)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,62 (0,52; 0,74)
65-74 (N = 113)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,88 (0,53; 1,45)
≥ 75 (N = 25)	bd.	bd.	bd.	bd.	3,51 (1,22; 10,13)
Rasa					
Biała (N = 732)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,63 (0,52; 0,77)
Azjatycka (N = 180)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,82 (0,57; 1,18)
Inna (N = 79)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,59 (0,31; 1,11)
Płeć					
Kobieta (N = 986)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,67 (0,57; 0,79)
Mężczyzna (N = 5)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,00 (0,00; nie osiągnięto)
Stan sprawności wg ECOG					
0 (N = 611)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,61 (0,49; 0,77)
1 (N = 370)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,76 (0,59; 0,98)
Liczba miejsc, do których występują przerzuty					
< 3 (N = 605)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,60 (0,48; 0,75)
≥ 3 (N = 364)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,73 (0,57; 0,94)
Wcześniejsze stosowanie terapii antracyklinami					
Tak (N = 605)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,70 (0,57; 0,87)
Nie (N = 386)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,61 (0,47; 0,79)
Wyjściowa obecność przerzutów do wątroby					
Tak (N = 405)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,59 (0,45; 0,76)
Nie (N = 577)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,71 (0,57; 0,89)
Nieznana (N = 9)	bd.	bd.	bd.	bd.	1,73 (0,11; 27,89)
Wyjściowa obecność przerzutów do kości					
Tak (N = 399)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,76 (0,58; 0,99)

Parametr	mediana PFS [miesiące]		Liczba zdarzeń		HR (95% CI); p
	T-DM1	Lapatinib + kapecytabina	T-DM1	Lapatinib + kapecytabina	
Nie (N = 570)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,61 (0,49; 0,76)
Nieznana (N = 22)	bd.	bd.	bd.	bd.	1,30 (0,21; 8,04)
Stan receptorów hormonalnych					
ER(+) i/lub PR(+) (N = 545)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,72 (0,58; 0,91)
ER (-) i PR (-) (N = 426)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,56 (0,44; 0,72)
Nieznany (N = 20)	bd.	bd.	bd.	bd.	3,49 (0,75; 16,30)
Choroba mierzalna wyjściowo					
Tak (N = 786)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,62 (0,52; 0,75)
Nie (N = 205)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,91 (0,59; 1,42)
Stan menopauzalny					
Premenopauzalny (N = 451)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,70 (0,54; 0,90)
Perimenopauzalny (N = 38)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,49 (0,20; 1,22)
Pomenopauzalny (N = 400)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,68 (0,53; 0,87)
Nieznany (N = 79)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,55 (0,31; 0,99)
Nieвозмоżliwy do oceny (N = 23)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,74 (0,26; 2,16)
Wcześniejsze stosowanie terapii systemowej MBC					
Tak (N = 873)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,69 (0,58; 0,82)
Nie (N = 118)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,51 (0,30; 0,85)
Wcześniejsze leczenie trastuzumabem MBC					
Tak (N = 836)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,67 (0,56; 0,81)
Nie (N = 155)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,62 (0,40; 0,95)
Ocena badaczy					
Analiza z uwzględnieniem czynników stratyfikacji	9,4	5,8	bd.	bd.	0,66 (0,56; 0,77); p < 0,0001
Analiza bez czynników stratyfikacji			bd.	bd.	0,66 (0,57; 0,78); p < 0,0001
Analiza w podgrupach					
Przerzuty do OUN (N = 45 vs N = 50)	5,9	4,6	bd.	bd.	0,777 (0,436; 1,387); p = 0,3924
Przerzuty do wątroby (doniesienie konferencyjne <i>Miles 2014</i> , data odcięcia: 11 lutego 2013 r.)					
Chorzy z przerzutami do wątroby (N = 176 vs N = 178)	bd.	bd.	bd.	bd.	0,62 (0,48; 0,81)
Chorzy z przerzutami do wątroby, ALT ≤ 1 × GGN (N = 142 vs N = 148)	9,7	6,9	bd.	bd.	0,617 (0,460; 0,827); p = 0,0011
Chorzy z przerzutami do wątroby, ALT > 1 × GGN (N = 33 vs N = 28)	5,4	2,8	bd.	bd.	0,411 (0,206; 0,820); p = 0,0096
Brak przerzutów do wątroby	bd.	bd.	bd.	bd.	0,73 (0,60; 0,88)

Parametr	mediana PFS [miesiące]		Liczba zdarzeń		HR (95% CI); p
	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	
Analiza wrażliwości z wykluczeniem chorych otrzymujących leczenie niezgodne z protokołem					
Analiza z uwzględnieniem czynników stratyfikacji	9,5	6,7	bd.	bd.	0,68 (0,57; 0,81); p < 0,0001
Analiza bez czynników stratyfikacji			bd.	bd.	0,69 (0,58; 0,82); p < 0,0001

W głównej analizie (wykonanej przez niezależną zaślepioną komisję z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych) wykazano znamienne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów otrzymujących T-DM1, w porównaniu do pacjentów leczonych terapią skojarzoną lapatynibem i kapecytabiną; mediany PFS wyniosły w tych grupach odpowiednio 9,6 vs 6,4 miesiące. Hazard względny dla tego porównania wskazywał na 35% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w danym punkcie czasowym w przypadku zastosowania T-DM1 w stosunku do leczenia kontrolnego, HR = 0,65 (95% CI: 0,55; 0,77) i wynik ten był znamieny statystycznie, $p < 0,0001$. Analiza bez wprowadzania czynników stratyfikacji dała niemal identyczne rezultaty, HR = 0,66 (95% CI: 0,56; 0,78); $p < 0,0001$, potwierdzając wyniki głównej analizy.

Analiza wykonana przez badaczy była zgodna z wynikami uzyskanymi przez niezależną zaślepioną komisję. Mediany PFS wyniosły 9,4 vs 5,8 miesiące, odpowiednio w grupach interwencji oraz kontroli, a hazard względny z uwzględnieniem czynników stratyfikacji wyniósł 0,66 (95% CI: 0,56; 0,77), $p < 0,0001$ (bez stratyfikacji HR = 0,66 [95% CI: 0,57; 0,78]). Podobnie wyniki analizy wrażliwości były zgodne z główną analizą (mediany PFS 9,5 vs 6,7 miesiące, HR ze stratyfikacją 0,68 [95% CI: 0,57; 0,81], bez stratyfikacji 0,69 [95% CI: 0,58; 0,82], $p < 0,0001$).

Analiza w podgrupach

Wyniki analizy przeżycia bez progresji w podgrupach pacjentek (w niezależnej ocenie) były wysoce spójne z wynikami analizy ITT i konsekwentnie wskazywały na poprawę PFS u chorych leczonych T-DM1 w porównaniu z terapią skojarzoną lapatynibem i kapecytabiną, bez względu na liczbę wcześniejszych schematów chemioterapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, linię terapii systemowej, stan sprawności ECOG, liczbę miejsc z przerzutami, wcześniejsze stosowanie terapii antracyklinami lub brak takiego leczenia, wyjściową obecność lub brak przerzutów do wątroby oraz do kości, stan receptorów hormonalnych, wcześniejsze stosowanie lub nie terapii systemowej przerzutowego raka piersi, a także na wcześniej obecne lub nie leczenie trastuzumabem. Ponadto istotne statystycznie wyniki na korzyść T-DM1 uzyskano w podgrupach chorych z mierzalną chorobą, w wieku pre- i pomenopauzalnym.

Przeżycie wolne od progresji choroby (w ocenie badaczy) uległo znamiennej wydłużeniu po zastosowaniu terapii T-DM1 w porównaniu z lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną zarówno wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby (HR = 0,62 [95% CI: 0,48; 0,81]), jak i w podgrupie tych pacjentów z prawidłową aktywnością ALT: HR = 0,617 (95% CI: 0,460; 0,827); p = 0,0011 oraz w podgrupie chorych z podwyższoną aktywnością ALT: HR = 0,411 (95% CI: 0,206; 0,820); p = 0,0096. Przeżycie wolne od progresji choroby było także istotnie dłuższe w podgrupie chorych bez przerzutów stosujących T-DM1 w odniesieniu do takich pacjentów leczonych lapatynibem i kapecytabiną, HR = 0,73 (95% CI: 0,60; 0,88).

Zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i ocenie badaczy PFS u chorych z wyjściową obecnością przerzutów do OUN było zbliżone w grupie leczonej T-DM1 vs lapatynibem + kapecytabiną; nie wykazano istotnych statystycznie różnic między dla tej oceny.

1.5.4.3. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie była oceniana według kryteriów RECIST, przez niezależną komisję. Ponieważ ocena ta mogła być wykonana tylko u chorych z mierzalną chorobą, liczebności populacji uwzględnione w tej analizie różniły się od liczebności populacji ITT. W badaniu wyróżniono całkowitą oraz częściową odpowiedź na leczenie, a także obiektywną odpowiedź (sumę częściowej oraz całkowitej odpowiedzi). Dane odnośnie odpowiedzi na leczenie zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Częstość poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabiną; badanie EMILIA.

Parametr	T-DM1 (N = 397)		Lapatynib + kapecytabiną (N = 389)		Ocena istotności MD/RB (95% CI)	RD (95% CI)*
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)		
obiektywna odpowiedź	173	43,6% (38,6%; 48,6%)	120	30,8% (26,3%; 35,7%)	MD = 12,7 (6,0; 19,4); p < 0,001; RB = 1,41 (1,17; 1,70) p = 0,0003*	0,13 (0,06; 0,19) NNT = 8 (6; 17) p = 0,0002
odpowiedź całkowita	4	1,0%	2	0,5%	RB = 1,95 (0,36; 10,59) p = 0,4370*	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4262
odpowiedź częściowa	169	42,6%	118	30,3%	RB = 1,40 (1,18; 1,66) p = 0,0001*	0,16 (0,08; 0,23) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Terapia T-DM1 skutkowała zwiększeniem odsetka chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie, w porównaniu do terapii kontrolnej: 43,6% vs 30,8%, różnica wynosiła 12,7 (95% CI: 6,0; 19,4) punktów procentowych i była znamienna statystycznie (p < 0,001). Korzyść względna obliczona dla tego porównania wykazała, że prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie było o 41% większe u pacjentów z grupy T-DM1 niż u chorych z grupy kontrolnej: RB = 1,41

(95% CI: 1,17; 1,70). Lecząc w danym czasie 8 pacjentów T-DM1 zamiast skojarzoną terapią lapatynibem i kapecytabiną, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek obiektywnej odpowiedzi na leczenie: NNT = 8 (95% CI: 6; 17). Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie również był dłuższy u chorych otrzymujących T-DM1 (mediana 12,6 [95% CI: 8,4; 20,8] miesięcy) niż u chorych z grupy kontrolnej (mediana 6,5 [95% CI: 5,5; 7,2] miesięcy).

Rozpatrując poszczególne rodzaje odpowiedzi, nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania odpowiedzi całkowitej (1,0% vs 0,5%, interwencja vs kontrola), natomiast częstość odpowiedzi częściowej (składającej się w głównej mierze na odpowiedź obiektywną, z uwagi na małą częstość odpowiedzi całkowitej) różniła się istotnie pomiędzy grupami (42,6% vs 30,3%). Korzyść względna wystąpienia odpowiedzi częściowej w grupie interwencji wobec grupy kontrolnej wyniosła 1,40 (95% CI: 1,18; 1,66) co było znamienym statystycznie wynikiem. Podając T-DM1 zamiast lapatynibu i kapecytabiny w danym czasie 7 chorym, zyskamy jeden dodatkowy przypadek częściowej odpowiedzi na leczenie, NNT = 7 (95% CI: 5; 13).

W doniesieniu konferencyjnym *Verma 2012a* przedstawiono dodatkowo informacje na temat częstości występowania korzyści klinicznej (CBR – suma odpowiedzi obiektywnej oraz choroby stabilnej w okresie 6 miesięcy) w analizowanych grupach – dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Korzyść kliniczna (CBR); T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.

Parametr	T-DM1			Lapatynib + kapecytabina			RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n	% (95% CI)	N	n	% (95% CI)		
Korzyść kliniczna (CBR)	397	231*	58,2 (53,3; 63,1)	389	172*	44,2 (39,2; 49,2)	1,32 (1,14; 1,51) p = 0,0001	0,14 (0,07; 0,21) NNT = 8 (5; 15) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
IS istotne statystycznie.

Korzyść kliniczną stwierdzano częściej u chorych otrzymujących T-DM1, niż u pacjentów leczonych lapatynibem skojarzonym z kapecytabiną: 58,2% vs 44,2%. Obliczona korzyść względna dla tego porównania wyniosła 1,32 (95% CI: 1,14; 1,51) i była znamieną statystycznie. Lecząc 8 osób T-DM1 zamiast lapatynibem skojarzonym z kapecytabiną uzyskamy jeden dodatkowy przypadek korzyści klinicznej – NNT = 8 (95% CI: 5; 15).

1.5.4.4. Zmiany dawkowania oraz ilość użytych leków

W badaniu *EMILIA* redukcja dawki leku była wymagana istotnie rzadziej u chorych otrzymujących T-DM1 (redukcja u 16,3% chorych), niż u chorych z grupy kontrolnej (lapatynib 27,3% chorych, kapecytabina 53,4% chorych). Mediana dobowej dawki T-DM1 wyniosła 3,5 (zakres: 2,7-4,0) mg/kg co 21

dni, lapatynibu 1250,0 (zakres: 250,0-1332,3) mg dziennie oraz kapecytabiny 1729,8 (zakres: 781,6-2338,4) mg/m² dziennie. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Zmiany dawkowania oraz ilość zużytych leków; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.

	T-DM1	Lapatynib	Kapecytabina	T-DM1 vs lapatynib		T-DM1 vs kapecytabina	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Redukcja dawki leku (%)	81*/495 (16,3%)	135*/496 (27,3%)	265*/496 (53,4%)	0,60 (0,47; 0,77) p < 0,0001	-0,11 (-0,16; -0,06) NNT = 10 (7; 18) p < 0,0001	0,31 (0,25; 0,38) p < 0,0001	-0,37 (-0,43; -0,32) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
Mediana (zakres) dobowej dawki	3,5 (2,7-4,0) mg/kg	1250,0 (250,0-1332,2) mg	1729,8 (781,6-2338,4) mg/m ²				

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1.5.4.5. Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs) – ocena objawów choroby

W badaniu EMILIA ocenę objawów choroby (ocena wykonywana przez pacjentów) przeprowadzono przy pomocy kwestionariusza FACT-B (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast*), instrumentu składającego się z 37 pytań ujętych w 5 podskalach oceniających funkcjonowanie fizyczne, psychiczne, społeczne oraz emocjonalne, a także objawy charakterystyczne dla raka piersi (dokładny opis kwestionariusza przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy). W próbie EMILIA wykorzystano 23-elementowy podzbiór tego kwestionariusza, nazwany TOI-PFB (z ang. *Trial Outcome Index Physical/Functional/Breast*), podsumowujący fizyczne oraz psychiczne samopoczucie pacjentek chorych na raka piersi. Wyniki TOI-PFB mieszczą się w skali 0-92 punktów, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Zmiana wyniku o ≥ 5 punktów oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia. Kwestionariusz ten wypełniały tylko kobiety w 1. dniu pierwszego cyklu, a następnie co drugi cykl, aż do wystąpienia progresji choroby (lub ostatniej oceny guza w przypadku zakończenia leczenia z powodu innego niż progresja choroby). Kwestionariusz wypełniano również podczas ostatniej wizyty kontrolnej i co 3 miesiące podczas wizyt oceniających przeżycie chorych.

Punkty końcowe związane z oceną objawów choroby, a więc raportowane przez same pacjentki, przedstawiono w osobnej publikacji, *Welslau 2014*. Głównym punktem końcowym była ocena czasu do pogorszenia objawów choroby, w przypadku którego wykonano dwie analizy wrażliwości – w pierwszej oceniano wpływ brakujących pomiarów na wynik oceny czasu do istotnego pogorszenia objawów choroby (przypadki pogorszenia objawów występujące po ≥ 1 lub pominięciu oceny miały przypisywaną datę niewykonanego pomiaru + 1 dzień), natomiast w drugiej oceniano zakłócenia wynikające z opóźnionego raportowania objawów choroby (datę, w której stwierdzono pogorszenie objawów choroby cofano o 6 tygodni wstecz). Zdefiniowano również dwie dodatkowe analizy eksplo-

racyjne: odsetek pacjentek uzyskujących kliniczną poprawę objawów choroby, oraz odsetek chorych z objawami biegunki według skali DAS (z ang. *Diarrhea Assessment Scale*, opis w załączniku).

Ponadto zaplanowano dodatkową analizę *ad hoc*, w której oceniano różnice pomiędzy grupami w zmianie wyniku podskali PWB (z ang. *Physical Well-Being*) kwestionariusza FACT-B. Podskala ta zawierała 7 pytań (ocenianych punktowo od 0 do 4), mierzących fizyczne objawy związane ze zdarzeniami niepożądanymi. Za klinicznie istotną zmianę w tej podskali uznano różnicę rzędu 5% lub 0,25 punktu.

Ocenę objawów choroby wykonano w populacji pacjentek, u których zarejestrowano przynajmniej 1 wynik (oprócz wyjściowego) oceny w skali TOI-PFB. Liczebności tej populacji wyniosły 450/495 (91% populacji ITT) w grupie T-DM1 oraz 445/496 (90% populacji ITT) w grupie kontrolnej.

1.5.4.5.1. Czas do istotnego klinicznie pogorszenia objawów choroby

Czas do pogorszenia objawów choroby definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego zmniejszenia wyniku TOI-PFB o 5 punktów lub więcej (klinicznie istotna zmiana), w porównaniu do wartości wyjściowych. Przedstawiony w publikacji *Welslau 2014* hazard względny obliczano z wykorzystaniem stratyfikacji pod względem takich czynników wyjściowych jak region (USA, Zachodnia Europa lub inny kraj), liczba wcześniejszych schematów chemioterapii stosowanych w neresekcyjnym miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym guzie (0 lub 1 vs >1) oraz zajęcie narządów (trzewne vs pozostałe). Szczegóły opisywanego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Czas do istotnego klinicznie pogorszenia objawów choroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.

Liczba pacjentek z pogorszeniem objawów choroby (%)		mediana czasu do pogorszenia objawów [miesiące]		HR (95% CI); p
T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	
Analiza ze stratyfikacją[^]				
246/450 (54,7%)	257/445 (57,8%)	7,1	4,6	0,796 (0,667; 0,951); p = 0,0121
Analiza uwzględniająca wpływ brakujących pomiarów				
bd.	bd.	6,0	4,3	0,788 (95% CI: 0,660; 0,941); p = 0,0089
Analiza uwzględniająca zakłócenia wynikające z opóźnionego raportowania objawów choroby				
bd.	bd.	6,6	4,2	0,820 (95% CI: 0,686; 0,979); p = 0,0286

[^] pod względem takich czynników wyjściowych jak region (USA, Zachodnia Europa lub inny kraj), liczba wcześniejszych schematów chemioterapii stosowanych w nieresekcyjnym miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym guzie (0 lub 1 vs >1) oraz zajęcie narządów (trzewne vs pozostałe).

Pogorszenie objawów choroby obserwowano nieco rzadziej u chorych otrzymujących T-DM1 (54,7% pacjentek) niż u chorych z grupy kontrolnej (57,8%). Mediana czasu do istotnego klinicznie pogorszenia objawów choroby była znacznie dłuższa u chorych otrzymujących T-DM1, w porównaniu do chorych które otrzymywały skojarzenia lapatynib + kapecytabina: 7,1 vs 4,6 miesięcy. Obserwowane różnice były znamienne statystycznie i wykazano, że ryzyko pogorszenia objawów choroby w danym czasie jest znamienne niższe u pacjentek leczonych T-DM1 w stosunku do kontroli: HR = 0,796 (95% CI: 0,667; 0,951), p = 0,0121. Podobne wyniki dała analiza bez stratyfikacji (szczegółowych wyników dla tej analizy w publikacji *Welslau 2014* nie przedstawiono). Dodatkowe analizy wrażliwości wykonane przez autorów badania potwierdziły te obserwacje: 6,0 vs 4,3 miesiące (mediana T-DM1 vs kontrola), HR = 0,788 (95% CI: 0,660; 0,941), p = 0,0089 dla analizy uwzględniającej wpływ brakujących pomiarów oraz 6,6 vs 4,2 miesiące, HR = 0,820 (95% CI: 0,686; 0,979), p = 0,0286 dla analizy uwzględniającej zakłócenia wynikające z opóźnionego raportowania objawów choroby.

1.5.4.5.2. Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą objawów choroby

W poniższej tabeli przedstawiono odsetek chorych, u których stwierdzono klinicznie istotną poprawę objawów choroby w stosunku do wartości wyjściowej (zwiększenie wyniku TOI-PFB o przynajmniej 5 punktów).

Tabela 22. Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą objawów choroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.

T-DM1		Lapatynib + kapecytabina			RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	
N	n	% (95% CI)	N	n			% (95% CI)
450	249	55,3% (50,7%; 60,0%)	445	220	49,4% (44,7%; 54,2%)	1,12 (0,99; 1,27) p = 0,0782; p = 0,0842 [^]	0,06 (-0,01; 0,12) p = 0,0770

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wartość podana w publikacji *Welslau 2014*.

Klinicznie istotną poprawę objawów choroby obserwowano częściej u chorych, które otrzymywały T-DM1 (55,3%) niż u chorych z grupy kontrolnej (49,4%), lecz obserwowane różnice nie osiągnęły progu istotności statystycznej (p = 0,0842 dla analizy ze stratyfikacją na region, liczbę wcześniejszych chemioterapii, zajęcie narządów).

1.5.4.5.3. Zmiana wyniku TOI-PFB

W publikacji *Welslau 2014* przedstawiono informacje na temat różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie wyniku TOI-PFB od wartości wyjściowej do określonego punktu czasowego. Zazna-

czono, że w większości rozpatrywanych punktów czasowych wynik wskazywał na korzyść T-DM1 (wyjątek stanowiły punkty czasowe w 48. tygodniu leczenia oraz rok po zakończeniu leczenia, których w publikacji *Welslau 2014* nie przedstawiono), niemniej jednak w żadnym z tych punktów czasowych różnice wobec grupy kontrolnej nie były znamienne statystycznie. W dodatkowej analizie w modelu efektów mieszanych wykazano zależność między efektem leczenia a czasem ($p < 0,0001$) oraz efektem leczenia a czasem stosowania poszczególnych terapii ($p = 0,0302$). Wyniki dla danych punktów czasowych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Różnica w zmianie wyniku TOI-PFB; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.

Punkt czasowy pomiaru	T-DM1 vs kontrola MD (95% CI); p
12. tydzień	1,30 (-0,15; 2,74); p = 0,0783
24. tydzień	0,86 (-0,83; 2,55); p = 0,3195
36. tydzień	1,28 (-0,67; 3,15); p = 0,2023
W momencie zakończenia leczenia	1,07 (-0,59; 2,73); p = 0,2068

1.5.4.5.4. Ocena objawów biegunki

Objawy biegunki u chorych z badania *EMILIA* oceniano za pomocą skali DAS (z ang. *Diarrhea Assessment Scale*). Szczegółowy opis tej skali przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Skala ta ocenia 4 objawy związane z biegunką (częstość, nasilenie konieczności oddania stolca, konsystencję stolca oraz dyskomfort związany z biegunką), wykorzystując czteropunktową skalę, gdzie wyższy wynik oznacza większe nasilenie biegunki. Wyniki oceny objawów biegunki (dla 2. cyklu leczenia) zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Ocena objawów biegunki; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.

Parametr	n/N (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina		
> 1 stolec dziennie	143*/450 (31,7%)	269*/445 (60,5%)	0,53 (0,45; 0,61) p < 0,0001	-0,29 (-0,35; -0,22) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Luźne stolce	178*/450 (39,5%)	334*/445 (75,1%)	0,66 (0,58; 0,76) p < 0,0001	-0,20 (-0,26; -0,14) NNT = 6 (4; 8) p < 0,0001
Nasilenie konieczności oddania stolca	124*/450 (27,5%)	268*/445 (60,2%)	0,46 (0,39; 0,54) p < 0,0001	-0,33 (-0,39; -0,27) NNT = 4 (3; 4) p < 0,0001
Dyskomfort w jamie brzusznej związany z biegunką	123*/450 (27,3%)	227*/445 (51,0%)	0,54 (0,45; 0,64) p < 0,0001	-0,24 (-0,30; -0,17) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W drugim cyklu leczenia, w każdym z czterech elementów skali DAS objawy biegunki miały mniejsze nasilenie u chorych otrzymujących T-DM1, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Ryzyko pojawienia się objawów: > 1 stolca dziennie, luźnych stolców, nasilenia konieczności oddania stolca oraz dyskomfortu związanego z biegunką było niemal dwukrotnie mniejsze u chorych leczonych T-DM1 (RR dla T-DM1 vs kontrola wyniosło około 0,50), a obserwowane różnice wobec grupy kontrolnej okazały się znamienne statystycznie.

Ponadto liczba pacjentek zgłaszających objawy biegunki uległa zwiększeniu około 1,5-2 razy w grupie kontrolnej (w porównaniu do wyjściowej), podczas gdy w grupie T-DM1 prawie nie uległa zmianie od wartości wyjściowej.

1.5.4.5.5. Ocena podskali oceniającej dobrostan fizyczny pacjenta

Wyniki dodatkowej analizy *ad hoc*, w której oceniano różnice pomiędzy grupami w zmianie wyniku podskali PWB (z ang. *Physical Well-Being*) kwestionariusza FACT-B przedstawiono w poniższej tabeli. Podskala ta zawierała 7 pytań (ocenianych punktowo od 0 do 4), mierzących fizyczne objawy związane ze zdarzeniami niepożądanymi. Za klinicznie istotną zmianę w tej podskali uznano różnicę rzędu 5% lub 0,25 punktu.

Tabela 25. Ocena podskali PWB kwestionariusza FACT-B, mierzących fizyczne objawy związanych ze zdarzeniami niepożądanymi; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.

Oceniany objaw	T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina MD (95% CI)			
	6 tydzień	12 tydzień	18 tydzień	24 tydzień
Brak energii	0,22 (0,09; 0,35)	0,13 (-0,01; 0,27)	0,12 (-0,03; 0,27)	0,19 (0,02; 0,36)
Obecność nudności	0,32 (0,21; 0,43)	0,15 (0,03; 0,27)	0,07 (-0,06; 0,20)	0,15 (-0,01; 0,30)
Niemожność spełniania obowiązków rodzinnych	0,23 (0,11; 0,36)	0,11 (-0,02; 0,23)	0,03 (-0,11; 0,18)	0,07 (-0,09; 0,23)
Obecność bólu	0,13 (0,01; 0,25)	0,06 (-0,07; 0,19)	0,03 (-0,11; 0,18)	0,04 (-0,12; 0,21)
Zaniepokojenie niepożądanymi efektami leczenia	0,58 (0,44; 0,72)	0,42 (0,27; 0,56)	0,41 (0,25; 0,57)	0,34 (0,16; 0,52)
Poczucie bycia chorym	0,31 (0,19; 0,43)	0,23 (0,10; 0,35)	0,16 (0,03; 0,30)	0,13 (-0,02; 0,28)
Konieczność pozostawiania w łóżku	0,17 (0,05; 0,28)	0,19 (0,07; 0,31)	0,03 (-0,10; 0,16)	0,04 (-0,11; 0,18)

W analizie podskali PWB wykazano istotne klinicznie (i statystycznie) różnice między grupami dla elementu „zaniepokojenie niepożądanymi efektami leczenia”, które wskazywały na korzyść terapii T-DM1 w tygodniach 6-24. W pozostałych elementach podskali również odnotowano wyniki wskazują-

ce na korzyść terapii T-DM1, jednak ocena różnic między grupami nie była istotna statystycznie dla każdego punktu czasowego.

1.5.4.6. Czas do niepowodzenia leczenia

W doniesieniu konferencyjnym *Verma 2012a* przedstawiono informacje o czasie do niepowodzenia leczenia (TTF, z ang. *Time to Treatment Failure*). Ten punkt końcowy został zdefiniowany jako czas od randomizacji do przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny, w tym: przerwania leczenia bez progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z progresją choroby lub zdarzeniami niepożądanymi, rozpoczęcia leczenia innym lekiem przeciwnowotworowym przed udokumentowaną progresją choroby, a także przerwania leczenia z powodu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W ramieniu kontrolnym niepowodzenie leczenia stwierdzano w przypadku przerwania stosowania zarówno lapatynibu, jak i kapecytabiny. Dane odnośnie opisywanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Czas do niepowodzenia leczenia; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.

mediana TTF[miesiące]		Liczba zdarzeń (%)		HR (95% CI); p
T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina	
7,9	5,8	bd.	bd.	0,703 (0,602; 0,820)

Zastosowanie T-DM1 w porównaniu do kontroli znamienne wydłużało czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia – mediana tego czasu wyniosła odpowiednio 7,9 vs 5,8 miesięcy, natomiast hazard względny obliczony dla tego porównania wyniósł 0,703 (95% CI: 0,602; 0,820).

1.5.4.7. Częstość występowania progresji przerzutów do OUN

W publikacji *Krop 2015* przedstawiono odsetki chorych, u których wystąpiła progresja przerzutów do OUN, zarówno dla chorych, u których przerzuty w OUN obserwowano w momencie randomizacji do badania *EMILIA*, jak i dla pacjentów, u których pojawiły się one *de novo*. Uzyskane wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 27. Częstość występowania progresji przerzutów do OUN – chorzy brakiem lub z wyjściową obecnością przerzutów do OUN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (*Krop 2015*).

Chorzy	T-DM1			Lapatynib + kapecytabina			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%		
• bez przerzutów do OUN	450	9	2,0%	446	3	0,7%	2,97 (0,81; 10,91) p = 0,1004	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0828

Chorzy	T-DM1			Lapatynib + kapecytabina			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%		
• z przerzutami OUN	45	10	22,2%	50	8	16,0%	1,39 (0,60; 3,21) p = 0,4423	0,06 (-0,10; 0,22) p = 0,4413

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania progresji przerzutów do OUN była zbliżona w grupach T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina, niezależnie od wyjściowej obecności przerzutów do OUN. Oszacowane ryzyko względne progresji przerzutów do OUN wśród pacjentów z przerzutami do OUN stwierdzonymi w momencie randomizacji wyniosło RR = 2,97 (95% CI: 0,81; 10,91), natomiast wśród osób, u których przerzuty do OUN pojawiły się w trakcie badania *EMILIA* RR = 1,39 (95% CI: 0,60; 3,21); wartości te nie były istotne statystycznie.

1.5.4.1. Czas do wystąpienia progresji objawów

W publikacji *Krop 2015* oceniano również wpływ stosowania T-DM1 lub terapii skojarzonej lapatynibem i kapecytabiną na czas do wystąpienia progresji objawów (*time-to-symptom progression*) wśród chorych z przerzutami do OUN włączonych do badania *EMILIA* (data odcięcia: 14 styczeń 2012 r.). Punkt ten zdefiniowano jako czas, jaki upłynął od momentu randomizacji do pierwszego udokumentowanego ≥ 5 -punktowego spadku w stosunku do wartości wyjściowej ocenianej w TOI-PFB (*Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast score*) kwestionariusza FACT-B (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast*). Wyniki tej analizy zebrano poniżej.

Tabela 28. Czas do wystąpienia progresji objawów – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do OUN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie *EMILIA* (*Krop 2015*).

Mediana [miesiące]		HR (95% CI)
T-DM1 (n = 45)	Lapatynib + kapecytabina (n = 50)	
7,2	5,5	0,696 (0,328; 1,476); p = 0,3378

Nie odnotowano znamienych różnic w medianie czasu do wystąpienia progresji objawów wśród chorych leczonych T-DM1 vs lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną 7,2 vs 5,5 miesięcy, HR = 0,696 (95% CI: 0,328; 1,476); p = 0,3378.

1.5.4.2. Leczenie przeciwnowotworowe stosowane po progresji choroby

Autorzy publikacji *Krop 2015* zaprezentowali ponadto informacje na temat leczenia przeciwnowotworowego stosowanego po progresji choroby. Dane te objęły 39 pacjentów z przerzutami do OUN obecnymi w momencie randomizacji poddanych leczeniu T-DM1 oraz 44 pacjentów poddanych tera-

pii lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną, którzy pozostawali przy życiu i przerwali leczenie w momencie odcięcia danych. Uzyskane wyniki podsumowano poniżej.

Tabela 29. Leczenie przeciwnowotworowe stosowane po zakończeniu badania – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do OUN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Krop 2015).

Rodzaj leczenia	T-DM1 (N = 39)		Lapatynib + kapecytabina (N = 44)		RR (95%CI)*	RD (95% CI)*
	n	%	n	%		
Leczenie chirurgiczne	1	2,6%	2	4,5%	0,56 (0,05; 5,98) p = 0,6347	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6232
mózgowia	0	0,0%	1	2,3%	0,38 (0,02; 8,95) p = 0,5445	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4777
nie dotyczące mózgowia	1	2,6%	1	2,3%	1,13 (0,07; 17,44) p = 0,9312	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9314
Napromieniowanie	13	33,3%	8	18,2%	1,83 (0,85; 3,95) p = 0,1219	0,15 (-0,04; 0,34) p = 0,1118
mózgowia	12	30,8%	6	13,6%	2,26 (0,94; 5,44) p = 0,0699	0,17 (-0,01; 0,35) p = 0,0575
nie dotyczące mózgowia	6	15,4%	3	6,8%	2,26 (0,60; 8,42) p = 0,2259	0,09 (-0,05; 0,22) p = 0,2154
Chemioterapia	29	74,4%	23	52,3%	1,42 (1,02; 1,99) p = 0,0405	0,22 (0,02; 0,42) NNH = 5 (3; 52) p = 0,0316
kapecytabina	23	59,0%	5	11,4%	5,19 (2,18; 12,33) p = 0,0002	0,48 (0,30; 0,66) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001
taksany	5	12,8%	9	20,5%	0,63 (0,23; 1,71) p = 0,3621	-0,08 (-0,24; 0,08) p = 0,3461
alkaloidy Vinca	10	25,6%	15	34,1%	0,75 (0,38; 1,48) p = 0,4076	-0,08 (-0,28; 0,11) p = 0,3980
antracykliny	5	12,8%	4	9,1%	1,41 (0,41; 4,88) p = 0,5875	0,04 (-0,10; 0,17) p = 0,5882
Hormonoterapia	3	7,7%	4	9,1%	0,85 (0,20; 3,55) p = 0,8193	-0,01 (-0,13; 0,11) p = 0,8181
Leczenie przeciw-HER2	25	64,1%	21	47,7%	1,34 (0,91; 1,98) p = 0,1365	0,16 (-0,05; 0,37) p = 0,1279
trastuzumab	10	25,6%	18	40,9%	0,63 (0,33; 1,19) p = 0,1536	-0,15 (-0,35; 0,05) p = 0,1340
lapatynib	21	53,8%	7	15,9%	3,38 (1,62; 7,09) p = 0,0012	0,38 (0,19; 0,57) NNH = 3 (2; 6) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Po zakończeniu badania leczenie przeciw chorobie przerzutowej otrzymywało 32 (82,1%) chorych z ramienia T-DM1 oraz 28 (63,6%) chorych z ramienia lapatynib + kapecytabina. Od momentu odcięcia danych do czasu wykonania analiz w badaniu Krop 2015 (31 lipca 2012 r.) żaden z pacjentów randomizowanych do grupy kontroli nie otrzymywał leczenia T-DM1 po progresji choroby. Chorzy lecze-

ni T-DM1 w porównaniu z grupą kontrolną częściej poddawani byli napromienianiu mózgowia (30,8% vs 13,6%) lub innych obszarów (15,4% vs 16,8%), chemioterapii (74,4% vs 52,3%) i leczeniu przeciw-HER2 (64,1% vs 47,7%), jednak istotne statystycznie wyniki odnotowano w przypadku chemioterapii (w tym jedynie dla ryzyka podania kapecytabiny), oraz ryzyka podania lapatynibu.

Po zakończeniu podawania badanego leku podobne odsetki pacjentów leczonych T-DM1 oraz terapią skojarzoną lapatynib + kapecytabina osiągnęły wynik 0, 1 lub ≥ 2 w skali ECOG (uzyskane wyniki prezentuje poniższa tabela), a więc wynik w tej skali nie wydaje się odpowiadać na zwiększony odsetek chorych w ramieniu T-DM1, którzy otrzymywali dalsze leczenie przeciwnowotworowe.

Tabela 30. Ocena w skali ECOG po zakończeniu badania – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do OUN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Krop 2015).

Ocena ECOG	T-DM1 (N = 33)		Lapatynib + kapecytabina (N = 28)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n	%	n	%		
0	13	39,4%	11	39,3%	1,00 (0,54; 1,87) p = 0,9931	0,00 (-0,24; 0,25) p = 0,9931
1	16	48,5%	13	46,4%	1,04 (0,61; 1,78) p = 0,8729	0,02 (-0,23; 0,27) p = 0,8726
≥ 2	4	12,1%	4	14,3%	0,85 (0,23; 3,09) p = 0,8030	-0,02 (-0,19; 0,15) p = 0,8039

1.5.5. Bezpieczeństwo

W badaniu EMILIA przeprowadzono analizę bezpieczeństwa w populacji pacjentek, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę leku. Częstość zdarzeń niepożądanych i ich nasilenie oceniano wg kryteriów *National Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0*, w okresie zaplanowanego leczenia. Wyniki oceny bezpieczeństwa opublikowano zarówno dla wcześniejszej (14 stycznia 2012 roku – ostateczna analiza PFS i pierwsza analiza interim dla OS, publikacja *Verma 2012*), późniejszej (31 lipca 2012 roku – dodatkowa analiza OS, *Krop 2015*) oraz ostatniej (31 grudnia 2014 roku – ostateczna analiza OS, *Diéras 2017*) daty odcięcia danych. Do analizy własnej ekstrahowano dane pochodzące z najbardziej aktualnej analizy o najdłuższym okresie obserwacji, opisane w drugiej publikacji *Diéras 2017* oraz dodatkowo te parametry, które raportowano wyłącznie we wcześniejszych publikacjach (*Verma 2012* i *Krop 2015*). Wyniki analiz *post-hoc* w populacji pacjentów z przerzutami do OUN oraz podgrupach chorych z i bez przerzutów do wątroby przedstawiono w załączniku.

1.5.5.1. Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie i poważne

Ogólną częstość zdarzeń niepożądanych w grupach badania EMILIA podano w suplemencie do publikacji *Krop 2015*, natomiast w przypadku pozostałych zdarzeń przedstawianych w poniższej tabeli

przedstawiono wyniki najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (*Diéras 2017*). Dostępne wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane – dowolne, ciężkie i poważne; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (*Diéras 2017*).

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
AEs ogółem†	490	474 (96,7%)	488	478 (98,0%)	0,99 (0,97; 1,01) p = 0,2373	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2366
AEs w ≥3 stopniu nasilenia (poważne)	490	233 (48%)	488	291 (60%)	0,80 (0,71; 0,90) p = 0,0002	-0,12 (-0,18; -0,06) NNT = 9 (6; 18) p = 0,0001
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	490	91 (19%)	488	99 (20%)	0,92 (0,71; 1,18) p = 0,4980	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4977
▪ zaburzenia żołądkowo-jelitowe	490	31 (6%)	488	16 (3%)	1,93 (1,07; 3,48) p = 0,0290	0,03 (0,00; 0,06) NNH = 33 (18; 267) p = 0,0254
▪ zakażenia i zarażenia	490	15 (3%)	488	26 (5%)	0,57 (0,31; 1,07) p = 0,0813	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0767
▪ zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	490	16 (3%)	488	7 (1%)	2,28 (0,94; 5,48) p = 0,0667	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0582
▪ zaburzenia ogólne oraz w miejscu podania	490	9 (2%)	488	15 (3%)	0,60 (0,26; 1,35) p = 0,2166	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2111
▪ zaburzenia układu nerwowego	490	10 (2%)	488	9 (2%)	1,11 (0,45; 2,70) p = 0,8239	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8238

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† *Krop 2015*, suplement.

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały z podobną częstością wśród chorych otrzymujących T-DM1 (96,7%) oraz u chorych leczonych lapatynibem z kapecytabiną (98,0%) – nie wykazano znamienych statystycznie różnic w ryzyku względnym wystąpienia zdarzeń niepożądanych między tymi grupami, RR = 0,99 (95% CI: 0,97; 1,01), p = 0,2373. Z kolei ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (w ≥ 3. stopniu nasilenia) było mniejsze o 20% u chorych leczonych T-DM1, w porównaniu do chorych leczonych lapatynibem/kapecytabiną, a obserwowane różnice były znamienne statystycznie: RR = 0,80 (95% CI: 0,71; 0,90), p = 0,0002. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 9 (95% CI: 6; 18), co oznacza że lecząc chorych T-DM1 zamiast skojarzeniem lapatynibu z kapecytabiną, unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ≥ 3. stopniu ciężkości.

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych ogółem (p = 0,4980) oraz w większości takich zdarzeń dotyczących poszczególnych układów narządów. Jedynie ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych było znamienne, dwukrot-

nie większe dla T-DM1 w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 6% vs 3%, RR = 1,93 [95% CI: 1,07; 3,48], p = 0,0290, NNH = 33 [95% CI: 18; 267]).

1.5.5.2. Zdarzenia niepożądane, bez względu na stopień nasilenia

Dane dla populacji badania *EMILIA* dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia (zdarzenia w stopniu 1-5) zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Liczba i odsetek chorych z AEs bez względu na stopień nasilenia; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie *EMILIA* (Diéras 2017).

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zmiany na paznokciach (<i>nail disorders</i>)	490	18 (3,7%)	488	48 (9,8%)	0,37 (0,22; 0,63) p = 0,0002	-0,06 (-0,09; -0,03) NNT = 17 (11; 33) p = 0,0001
Zakażenie półpaścem	490	10 (2,0%)	488	6 (1,2%)	1,66 (0,61; 4,53) p = 0,3227	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3168
Infekcja	490	9 (1,8%)	488	6 (1,2%)	1,49 (0,54; 4,17) p = 0,4429	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4394
Zakażenie pochwy	490	7 (1,4%)	488	6 (1,2%)	1,16 (0,39; 3,43) p = 0,7860	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7857
Opryszczka ust	490	5 (1,0%)	488	8 (1,6%)	0,62 (0,21; 1,89) p = 0,4026	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3981
Zakażenie zęba	490	5 (1,0%)	488	0 (0,0%)	10,96 (0,61; 197,58) p = 0,1048	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0398
Zakażenie związane z urządzeniem medycznym	490	4 (0,8%)	488	2 (0,4%)	1,99 (0,37; 10,82) p = 0,4250	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4152
Róża (<i>erysipelas</i>)	490	3 (0,6%)	488	5 (1,0%)	0,60 (0,14; 2,49) p = 0,4791	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4742
Paronichia (zanokcica)	490	2 (0,4%)	488	59 (12,1%)	0,03 (0,01; 0,14) p < 0,0001	-0,12 (-0,15; -0,09) NNT = 9 (7; 12) p < 0,0001
Posocznica	490	2 (0,4%)	488	1 (0,2%)	1,99 (0,18; 21,89) p = 0,5732	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5652
Infekcja paznokci	490	1 (0,2%)	488	15 (3,1%)	0,07 (0,01; 0,50) p = 0,0085	-0,03 (-0,04; -0,01) NNT = 35 (23; 78) p = 0,0004
Ropień zęba	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609
Zapalenie jelita grubego <i>Clostridium difficile</i>	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609
Bakteriemia	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609
Bakteryjne zapalenie płuc	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zakażenie w miejscu cewnika	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Listerioza	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zapalenie ślinianek	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Urosepsa	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Żółtaczką	490	0 (0,0%)	488	4 (0,8%)	0,11 (0,01; 2,05) p = 0,1394	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0717
Ostre krwotoczne zapalenie spojówek	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zakażenie w przebiegu choroby nowotworowej (<i>infected neoplasm</i>)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zakażenie <i>Staphylococcus</i>	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
Ostra białaczka szpikowa	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Perlak, guz perlisty (<i>cholesteatoma</i>)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Rak macicy	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Rak nerwowokomórkowy	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Trombocytopenia (małopłytkowość)	490	150 (30,6%)	488	14 (2,9%)	10,67 (6,26; 18,19) p < 0,0001	0,28 (0,23; 0,32) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
Niedokrwistość	490	68 (13,9%)	488	41 (8,4%)	1,65 (1,14; 2,38) p = 0,0073	0,05 (0,02; 0,09) NNH = 19 (11; 65) p = 0,0063
Neutropenia	490	37 (7,6%)	488	44 (9,0%)	0,84 (0,55; 1,27) p = 0,4065	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4057
Leukopenia	490	24 (4,9%)	488	17 (3,5%)	1,41 (0,77; 2,58) p = 0,2724	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2694
Limfopenia	490	4 (0,8%)	488	5 (1,0%)	0,80 (0,22; 2,95) p = 0,7336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7331
Sepsa neutropeniczna	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Niedokrwistość w wyniku choroby nowotworowej	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Zmniejszony apetyt	490	105 (21,4%)	488	117 (24,0%)	0,89 (0,71; 1,13) p = 0,3422	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3416
Hipokaliemia	490	48 (9,8%)	488	45 (9,2%)	1,06 (0,72; 1,56) p = 0,7594	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7594

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zmniejszona masa ciała	490	38 (7,8%)	488	37 (7,6%)	1,02 (0,66; 1,58) p = 0,9190	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,9190
Hiperglikemia	490	11 (2,2%)	488	7 (1,4%)	1,57 (0,61; 4,00) p = 0,3500	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3453
Hiponatremia	490	6 (1,2%)	488	8 (1,6%)	0,75 (0,26; 2,14) p = 0,5864	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5851
Hiperkalcemia	490	5 (1,0%)	488	2 (0,4%)	2,49 (0,49; 12,77) p = 0,2742	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2567
Hipoalbuminemia	490	4 (0,8%)	488	4 (0,8%)	1,00 (0,25; 3,96) p = 0,9954	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9954
Hipofosfatemia	490	4 (0,8%)	488	4 (0,8%)	1,00 (0,25; 3,96) p = 0,9954	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9954
Niewydolność wielonarządowa	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Niewydolność oddechowa	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia psychiczne						
Depresja	490	27 (5,5%)	488	30 (6,1%)	0,90 (0,54; 1,48) p = 0,6707	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,6706
Letarg	490	16 (3,3%)	488	8 (1,6%)	1,99 (0,86; 4,61) p = 0,1076	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0996
Splątanie	490	9 (1,8%)	488	6 (1,2%)	1,49 (0,54; 4,17) p = 0,4429	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4394
Chwiejność emocjonalna (<i>affect lability</i>)	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Obniżenie stanu sprawności	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Zaburzenia układu nerwowego						
Bezsensowność	490	70 (14,3%)	488	46 (9,4%)	1,52 (1,07; 2,15) p = 0,0200	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 21 (12; 123) p = 0,0184
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	490	63 (12,9%)	488	53 (10,9%)	1,18 (0,84; 1,67) p = 0,3351	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3340
Neuropatia obwodowa	490	59 (12,0%)	488	30 (6,1%)	1,96 (1,29; 2,98) p = 0,0018	0,06 (0,02; 0,09) NNH = 17 (11; 44) p = 0,0013
Zaburzenia smaku	490	41 (8,4%)	488	21 (4,3%)	1,94 (1,17; 3,24) p = 0,0107	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 25 (15; 98) p = 0,0088
Obwodowa neuropatia czuciowa	490	36 (7,3%)	488	27 (5,5%)	1,33 (0,82; 2,15) p = 0,2498	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2474
Hipestezja (niedoczulica)	490	15 (3,1%)	488	11 (2,3%)	1,36 (0,63; 2,93) p = 0,4347	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4324
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	490	9 (1,8%)	488	10 (2,0%)	0,90 (0,37; 2,19) p = 0,8099	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8098
Drżenie (<i>tremor</i>)	490	6 (1,2%)	488	3 (0,6%)	1,99 (0,50; 7,92) p = 0,3278	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3175

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Neuropatia obwodowa	490	5 (1,0%)	488	2 (0,4%)	2,49 (0,49; 12,77) p = 0,2742	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2567
Nerwoból	490	4 (0,8%)	488	1 (0,2%)	3,98 (0,45; 35,51) p = 0,2156	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1792
Ataksja (niezborność ruchów)	490	2 (0,4%)	488	3 (0,6%)	0,66 (0,11; 3,96) p = 0,6529	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6507
Omdlenie	490	2 (0,4%)	488	6 (1,2%)	0,33 (0,07; 1,64) p = 0,1755	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1539
Niedokrwienie mózgu	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Paraliż strun głosowych (<i>vocal cord paralysis</i>)	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Padaczka	490	1 (0,2%)	488	1 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9977
Arefleksja (całkowite zniesienie odruchów)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Udar naczyniowy mózgu	490	1 (0,2%)	488	1 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9977
Porażenie połowicze (hemiplegia)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Encefalopatia metaboliczna	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Stan padaczkowy	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Pobudzenie (<i>agitation</i>)	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459
Śpiączka	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Gorączka neutropeniczna	490	0 (0,0%)	488	5 (1,0%)	0,09 (0,01; 1,63) p = 0,1036	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0397
Wodogłowie	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459
Zaburzenia oka						
Światłowstręt	490	2 (0,4%)	488	1 (0,2%)	1,99 (0,18; 21,89) p = 0,5732	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5652
Zaćma	490	1 (0,2%)	488	3 (0,6%)	0,33 (0,03; 3,18) p = 0,3389	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3146
Zaburzenia serca						
Tachykardia (częstoskurcz)	490	8 (1,6%)	488	6 (1,2%)	1,33 (0,46; 3,80) p = 0,5969	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5955
Zaburzenia czynności lewej komory	490	6 (1,2%)	488	6 (1,2%)	1,00 (0,32; 3,07) p = 0,9943	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9943
Zmniejszona frakcja wyrzutowa	490	5 (1,0%)	488	11 (2,3%)	0,45 (0,16; 1,29) p = 0,1389	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1282
Wysięk osierdziowy (<i>pericardial effusion</i>)	490	3 (0,6%)	488	3 (0,6%)	1,00 (0,20; 4,91) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9960

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Migotanie przedsionków	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Zapalenie osierdzia	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Dusznicza bolesna	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Choroba wieńcowa	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Obrzęk płuc	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Niewydolność serca**	490	13* (2,7%)	488	17* (3,5%)	0,76 (0,37; 1,55) p = 0,4529	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4514
Zmniejszenie LVEF od wartości wyjściowej do <40%	490	3 (0,6%)	488	3 (0,6%)	1,00 (0,20; 4,91) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9960
Upośledzenie czynności LVEF w 3. stopniu nasilenia	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
LVEF <50% oraz zmniejszenie jej wartości o ≥15 p. p. w stosunku do wartości wyjściowej	481	8 (1,7%)	445	7 (1,6%)	1,06 (0,39; 2,89) p = 0,9135	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9134
AEs świadczące o upośledzeniu czynności serca†	490	4 (0,8%)	488	11 (2,3%)	0,36 (0,12; 1,13) p = 0,0801	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0671
Zaburzenia naczyniowe						
Nadciśnienie tętnicze	490	29 (5,9%)	488	11 (2,3%)	2,63 (1,33; 5,20) p = 0,0056	0,04 (0,01; 0,06) NNH = 28 (17; 84) p = 0,0036
Krwotok odbytniczy	490	9 (1,8%)	488	5 (1,0%)	1,79 (0,61; 5,31) p = 0,2921	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2845
Niedociśnienie tętnicze	490	6 (1,2%)	488	4 (0,8%)	1,49 (0,42; 5,26) p = 0,5320	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5290
Zakrzepica w urządzeniu medycznym	490	4 (0,8%)	488	0 (0,0%)	8,96 (0,48; 166,04) p = 0,1409	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0720
Nadciśnienie wrotne	490	3 (0,6%)	488	0 (0,0%)	6,97 (0,36; 134,61) p = 0,1986	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1318
Zakrzepica	490	2 (0,4%)	488	2 (0,4%)	1,00 (0,14; 7,04) p = 0,9967	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9967
Zmienne ciśnienie tętnicze krwi (<i>labile blood pressure</i>)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Przejęciowy atak niedokrwienny	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zakrzepica żył głębokich	490	0 (0,0%)	488	5 (1,0%)	0,09 (0,01; 1,63) p = 0,1036	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0397
Zakrzepica żył	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459
Zakrzepica wewnątrz serca (<i>intracardiac thrombosis</i>)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Krwawienie z wrzodu trawiennego	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapacytynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zator żylny	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Krwawienie z nosa	490	122 (24,9%)	488	44 (9,0%)	2,76 (2,00; 3,81) p < 0,0001	0,16 (0,11; 0,20) NNH = 7 (5; 9) p < 0,0001
Kaszel	490	100 (20,4%)	488	68 (13,9%)	1,46 (1,11; 1,94) p = 0,0079	0,06 (0,02; 0,11) NNH = 16 (9; 57) p = 0,0070
Duszność	490	63 (12,9%)	488	41 (8,4%)	1,53 (1,05; 2,22) p = 0,0253	0,04 (0,01; 0,08) NNH = 23 (13; 166) p = 0,0234
Zakażenia górnych dróg oddechowych	490	57 (11,6%)	488	40 (8,2%)	1,42 (0,97; 2,08) p = 0,0742	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0717
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	490	49 (10,0%)	488	41 (8,4%)	1,19 (0,80; 1,77) p = 0,3880	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3870
Zapalenie jamy ustnej	490	20 (4,1%)	488	71 (14,5%)	0,28 (0,17; 0,45) p < 0,0001	-0,10 (-0,14; -0,07) NNT = 10 (8; 15) p < 0,0001
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	490	14 (2,9%)	488	6 (1,2%)	2,32 (0,90; 6,00) p = 0,0813	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0714
Zapalenie oskrzeli	490	13 (2,7%)	488	4 (0,8%)	3,24 (1,06; 9,86) p = 0,0387	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 55 (29; 498) p = 0,0277
Zapalenie gardła	490	9 (1,8%)	488	0 (0,0%)	18,92 (1,10; 324,22) p = 0,0425	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 55 (33; 171) p = 0,0040
Płyn w jamie opłucnej (wysięk opłucnowy) (<i>pleural effusion</i>)	490	4 (0,8%)	488	5 (1,0%)	0,80 (0,22; 2,95) p = 0,7336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7331
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	490	3 (0,6%)	488	1 (0,2%)	2,99 (0,31; 28,62) p = 0,3424	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3176
Zatorowość płucna	490	1 (0,2%)	488	14 (2,9%)	0,07 (0,01; 0,54) p = 0,0105	-0,03 (-0,04; -0,01) NNT = 38 (24; 89) p = 0,0007
Zespół ostrej niewydolności oddechowej	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609
Ból opłucnowy (<i>pleurodynia</i>)	490	0 (0,0%)	488	3 (0,6%)	0,14 (0,01; 2,75) p = 0,1967	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1314
Grypa wywołwana przez wirusy typu A (H1N1)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia żołądka i jelit						
Nudności	490	202 (41,2%)	488	225 (46,1%)	0,89 (0,78; 1,03) p = 0,1244	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,1233
Zaparcie	490	139 (28,4%)	488	60 (12,3%)	2,31 (1,75; 3,04) p < 0,0001	0,16 (0,11; 0,21) NNH = 7 (5; 9) p < 0,0001
Biegunka	490	124 (25,3%)	488	389 (79,7%)	0,32 (0,27; 0,37) p < 0,0001	-0,54 (-0,60; -0,49) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Wymioty	490	102 (20,8%)	488	150 (30,7%)	0,68 (0,54; 0,84) p = 0,0005	-0,10 (-0,15; -0,04) NNT = 11 (7; 23) p = 0,0004
Suchość w ustach	490	85 (17,3%)	488	26 (5,3%)	3,26 (2,14; 4,96) p < 0,0001	0,12 (0,08; 0,16) NNH = 9 (7; 13) p < 0,0001
Ból górnej części brzucha	490	60 (12,2%)	488	45 (9,2%)	1,33 (0,92; 1,91) p = 0,1285	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1262
Niestrawność	490	51 (10,4%)	488	57 (11,7%)	0,89 (0,62; 1,27) p = 0,5260	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5256
Ból brzucha	490	46 (9,4%)	488	52 (10,7%)	0,88 (0,60; 1,28) p = 0,5094	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5090
Zapalenie błon śluzowych	490	33 (6,7%)	488	93 (19,1%)	0,35 (0,24; 0,52) p < 0,0001	-0,12 (-0,16; -0,08) NNT = 9 (7; 13) p < 0,0001
Nieżyt żołądka	490	7 (1,4%)	488	6 (1,2%)	1,16 (0,39; 3,43) p = 0,7860	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7857
Zaburzenia przełykania (dysfagia)	490	5 (1,0%)	488	5 (1,0%)	1,00 (0,29; 3,42) p = 0,9948	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9948
Nieżyt żołądka i jelit	490	4 (0,8%)	488	7 (1,4%)	0,57 (0,17; 1,93) p = 0,3660	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3595
Zapalenie przełyku	490	2 (0,4%)	488	4 (0,8%)	0,50 (0,09; 2,71) p = 0,4195	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4101
Zapalenie jelita grubego	490	2 (0,4%)	488	1 (0,2%)	1,99 (0,18; 21,89) p = 0,5732	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5652
Krwotok z przewodu pokarmowego	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Ból żołądkowo-jelitowy	490	1 (0,2%)	488	3 (0,6%)	0,33 (0,03; 3,18) p = 0,3389	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3146
Zapalenie bańki odbytnicy (<i>proctitis</i>)	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609
Zapalenie wyrostka robaczkowego	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zapalenie dróg żółciowych	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Wrzód żołądka	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Napadowy ból odbytu (<i>proctalgia</i>)	490	0 (0,0%)	488	4 (0,8%)	0,11 (0,01; 2,05) p = 0,1394	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0717
Niedrożność jelit (<i>ileus</i>)	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459
Zakażenie żołądka	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zwężenie jelit (<i>intestinal obstruction</i>)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Niedrożność przepuszczająca jelit (<i>subileus</i>)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Hiperbilirubinemia	490	13 (2,7%)	488	47 (9,6%)	0,28 (0,15; 0,50) p < 0,0001	-0,07 (-0,10; -0,04) NNT = 15 (11; 26) p < 0,0001
Obrzęk limfatyczny	490	4 (0,8%)	488	9 (1,8%)	0,44 (0,14; 1,43) p = 0,1726	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1604
Uszkodzenie komórek wątroby	490	3 (0,6%)	488	3 (0,6%)	1,00 (0,20; 4,91) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9960
Hepatotoksyczność	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Toksyczne zapalenie wątroby	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Nieprawidłowa czynność wątroby	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Wysypka	490	64 (13,1%)	488	135 (27,7%)	0,47 (0,36; 0,62) p < 0,0001	-0,15 (-0,20; -0,10) NNT = 7 (6; 11) p < 0,0001
Świąd	490	32 (6,5%)	488	47 (9,6%)	0,68 (0,44; 1,04) p = 0,0775	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0748
Suchość skóry	490	17 (3,5%)	488	55 (11,3%)	0,31 (0,18; 0,52) p < 0,0001	-0,08 (-0,11; -0,05) NNT = 13 (10; 22) p < 0,0001
Rumień	490	16 (3,3%)	488	25 (5,1%)	0,64 (0,34; 1,18) p = 0,1511	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1470
Wybroczyny	490	12 (2,4%)	488	0 (0,0%)	24,90 (1,48; 419,36) p = 0,0257	0,02 (0,01; 0,04) NNH = 41 (26; 98) p = 0,0007
Zapalenie tkanki łącznej (<i>cellulitis</i>)	490	9 (1,8%)	488	12 (2,5%)	0,75 (0,32; 1,76) p = 0,5037	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5021
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	490	7 (1,4%)	488	291 (59,6%)	0,02 (0,01; 0,05) p < 0,0001	-0,58 (-0,63; -0,54) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001
Kontaktowe zapalenie skóry	490	6 (1,2%)	488	1 (0,2%)	5,98 (0,72; 49,45) p = 0,0973	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0578
Pokrzywka	490	5 (1,0%)	488	7 (1,4%)	0,71 (0,23; 2,23) p = 0,5585	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5566
Uogólniony świąd	490	4 (0,8%)	488	2 (0,4%)	1,99 (0,37; 10,82) p = 0,4250	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4152
Złuszczenie skóry	490	3 (0,6%)	488	11 (2,3%)	0,27 (0,08; 0,97) p = 0,0443	-0,02 (-0,03; 0,00) NNT = 61 (32; 647) p = 0,0305
Wysypka złuszcząca	490	3 (0,6%)	488	2 (0,4%)	1,49 (0,25; 8,90) p = 0,6594	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6570
Pęknięcia skóry	490	2 (0,4%)	488	27 (5,5%)	0,07 (0,02; 0,31) p = 0,0004	-0,05 (-0,07; -0,03) NNT = 20 (14; 34) p < 0,0001
Zapalenie skóry	490	2 (0,4%)	488	20 (4,1%)	0,10 (0,02; 0,42) p = 0,0018	-0,04 (-0,06; -0,02) NNT = 28 (19; 55)

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
						p < 0,0001
Ból skóry	490	2 (0,4%)	488	1 (0,2%)	1,99 (0,18; 21,89) p = 0,5732	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5652
Rumień podeszwy (<i>plantar erythema</i>)	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Ból stawów	490	102 (20,8%)	488	47 (9,6%)	2,16 (1,57; 2,98) p < 0,0001	0,11 (0,07; 0,16) NNH = 9 (7; 15) p < 0,0001
Ból pleców	490	79 (16,1%)	488	63 (12,9%)	1,25 (0,92; 1,70) p = 0,1552	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1534
Ból mięśni	490	70 (14,3%)	488	20 (4,1%)	3,49 (2,16; 5,64) p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,14) NNH = 10 (8; 16) p < 0,0001
Bóle mięśniowo-szkieletowe	490	46 (9,4%)	488	22 (4,5%)	2,08 (1,27; 3,41) p = 0,0035	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 21 (13; 59) p = 0,0026
Ból kości	490	35 (7,1%)	488	20 (4,1%)	1,74 (1,02; 2,98) p = 0,0418	0,03 (0,00; 0,06) NNH = 33 (17; 608) p = 0,0383
Bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej	490	19 (3,9%)	488	23 (4,7%)	0,82 (0,45; 1,49) p = 0,5200	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5193
Oslabienie mięśni	490	9 (1,8%)	488	11 (2,3%)	0,81 (0,34; 1,95) p = 0,6453	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6448
Martwica kości szczęki	490	5 (1,0%)	488	0 (0,0%)	10,96 (0,61; 197,58) p = 0,1048	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0398
Zapalenie stawów mostkowo-żebrowych, mostkowo-obojczykowych lub połączeń części chrzęstnej i kostnej żeber (<i>costochondritis</i>)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zwężenie kanału kręgowego (<i>spinal column stenosis</i>)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zakażenie dróg moczowych	490	53 (10,8%)	488	21 (4,3%)	2,51 (1,54; 4,10) p = 0,0002	0,07 (0,03; 0,10) NNH = 16 (11; 31) p = 0,0001
Niewydolność nerek	490	3 (0,6%)	488	2 (0,4%)	1,49 (0,25; 8,90) p = 0,6594	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6570
Zaburzenia czynności nerek	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Wysiłkowe nietrzymanie moczu	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Niedrożność moczowodu	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Niedrożność dróg moczowych	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						
Ciąża	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Nieprawidłowy wzrost masy ciała (nadmierna utrata masy ciała, niewystarczająca masa ciała) (FTT, <i>failure to thrive</i>)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						
Metrorrhagia (acykliczne, przedłużające się krwawienia waginalne)	490	5 (1,0%)	488	2 (0,4%)	2,49 (0,49; 12,77) p = 0,2742	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2567
Menorrhagia (regularne, obfite, przedłużające się miesiączki)	490	3 (0,6%)	488	4 (0,8%)	0,75 (0,17; 3,32) p = 0,7014	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7005
Krwotok z macicy	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Nadżerka narządów płciowych (<i>genital erosion</i>)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Zmęczenie	490	181 (36,9%)	488	145 (29,7%)	1,24 (1,04; 1,49) p = 0,0171	0,07 (0,01; 0,13) NNH = 14 (8; 75) p = 0,0162
Ból głowy	490	147 (30,0%)	488	77 (15,8%)	1,90 (1,49; 2,43) p < 0,0001	0,14 (0,09; 0,19) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001
Gorączka	490	100 (20,4%)	488	45 (9,2%)	2,21 (1,59; 3,07) p < 0,0001	0,11 (0,07; 0,16) NNH = 9 (7; 15) p < 0,0001
Astenia	490	92 (18,8%)	488	88 (18,0%)	1,04 (0,80; 1,36) p = 0,7644	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7644
Ból kończyn	490	71 (14,5%)	488	62 (12,7%)	1,14 (0,83; 1,57) p = 0,4160	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4153
Ból w klatce piersiowej	490	41 (8,4%)	488	27 (5,5%)	1,51 (0,95; 2,42) p = 0,0841	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0808
Obrzęk obwodowy	490	38 (7,8%)	488	38 (7,8%)	1,00 (0,65; 1,53) p = 0,9852	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9852
Ból	490	35 (7,1%)	488	16 (3,3%)	2,18 (1,22; 3,88) p = 0,0083	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 26 (16; 92) p = 0,0063
Ból szyi	490	22 (4,5%)	488	10 (2,0%)	2,19 (1,05; 4,58) p = 0,0370	0,02 (0,00; 0,05) NNH = 41 (22; 460) p = 0,0314
Odwodnienie	490	9 (1,8%)	488	27 (5,5%)	0,33 (0,16; 0,70) p = 0,0037	-0,04 (-0,06; -0,01) NNT = 28 (17; 75) p = 0,0021
Złe samopoczucie (<i>malaise</i>)	490	5 (1,0%)	488	2 (0,4%)	2,49 (0,49; 12,77) p = 0,2742	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2567
Krwotok	490	2 (0,4%)	488	2 (0,4%)	1,00 (0,14; 7,04) p = 0,9967	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9967

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Badania diagnostyczne						
Zwiększona aktywność AST	490	123 (25,1%)	488	53 (10,9%)	2,31 (1,72; 3,11) p < 0,0001	0,14 (0,10; 0,19) NNH = 8 (6; 11) p < 0,0001
Zwiększona aktywność ALT	490	93 (19,0%)	488	48 (9,8%)	1,93 (1,39; 2,67) p < 0,0001	0,09 (0,05; 0,14) NNH = 11 (8; 21) p < 0,0001
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	490	26 (5,3%)	488	23 (4,7%)	1,13 (0,65; 1,95) p = 0,6710	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6707
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	490	20 (4,1%)	488	32 (6,6%)	0,62 (0,36; 1,07) p = 0,0879	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0841
Zwiększona aktywność aminotransferaz	490	16 (3,3%)	488	5 (1,0%)	3,19 (1,18; 8,63) p = 0,0226	0,02 (0,00; 0,04) NNH = 45 (25; 232) p = 0,0152
Zmniejszone stężenie hemoglobiny	490	15 (3,1%)	488	11 (2,3%)	1,36 (0,63; 2,93) p = 0,4347	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4324
Zmniejszona liczba płytek krwi	490	15 (3,1%)	488	3 (0,6%)	4,98 (1,45; 17,09) p = 0,0107	0,02 (0,01; 0,04) NNH = 41 (25; 130) p = 0,0042
Zwiększona aktywność GGT	490	10 (2,0%)	488	0 (0,0%)	20,91 (1,23; 355,92) p = 0,0355	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 49 (30; 137) p = 0,0023
Zmniejszona zawartość potasu we krwi	490	7 (1,4%)	488	4 (0,8%)	1,74 (0,51; 5,92) p = 0,3729	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3661
Zmniejszona liczba neutrofilów	490	6 (1,2%)	488	9 (1,8%)	0,66 (0,24; 1,85) p = 0,4337	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4304
Zmniejszona liczba białych krwinek	490	4 (0,8%)	488	7 (1,4%)	0,57 (0,17; 1,93) p = 0,3660	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3595
Nieprawidłowy test czynności wątroby	490	4 (0,8%)	488	3 (0,6%)	1,33 (0,30; 5,90) p = 0,7094	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7084
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	490	2 (0,4%)	488	1 (0,2%)	1,99 (0,18; 21,89) p = 0,5732	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5652
Zwiększona wartość INR	490	2 (0,4%)	488	3 (0,6%)	0,66 (0,11; 3,96) p = 0,6529	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6507
Zmniejszone stężenie wapnia we krwi	490	1 (0,2%)	488	3 (0,6%)	0,33 (0,03; 3,18) p = 0,3389	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3146
Zmniejszone zawartość fosforu we krwi	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609
Zmniejszona liczba limfocytów	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609
Nieprawidłowa aktywność AST	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zmniejszona zawartość sodu we krwi	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609
Zwiększona aktywność lipazy	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Wydłużony czas protrombinowy	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
Upadek	490	11 (2,2%)	488	2 (0,4%)	5,48 (1,22; 24,58) p = 0,0264	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 55 (31; 247) p = 0,0118
Neurotoksyczność	490	6 (1,2%)	488	2 (0,4%)	2,99 (0,61; 14,73) p = 0,1787	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1565
Ból związany z zabiegiem medycznym	490	5 (1,0%)	488	2 (0,4%)	2,49 (0,49; 12,77) p = 0,2742	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2567
Złamanie kości udowej	490	3 (0,6%)	488	3 (0,6%)	1,00 (0,20; 4,91) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9960
Zatrucie pokarmowe	490	3 (0,6%)	488	2 (0,4%)	1,49 (0,25; 8,90) p = 0,6594	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6570
Patologiczne złamanie	490	3 (0,6%)	488	1 (0,2%)	2,99 (0,31; 28,62) p = 0,3424	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3176
Złamanie żuchwy	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Uszkodzenie chrząstki	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Złamanie biodra	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Krwawienie z jelita	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zerwanie więzadła	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Niedokrwiłość pooperacyjna	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zaburzenie psychotyczne wywołane substancją psychoaktywną	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Złamanie nadgarstka	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Toksyczność skóry	490	0 (0,0%)	488	3 (0,6%)	0,14 (0,01; 2,75) p = 0,1967	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1314
Złamanie szyjki kości udowej	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Krwotok podtwardówkowy	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† doniesienie konferencyjne *Verma 2012a*

** dane z doniesienia konferencyjnego *Diéras 2016*.

Ogółem, w badaniu *EMILIA* najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane z grupy **zaburzeń żołądka i jelit** oraz **zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania**, a także **zaburzeń krwi i układu chłonnego**. Wśród chorych otrzymujących T-DM1, w obrębie tych kategorii najczęściej (trzy najczęściej występujące AEs) stwierdzano nudności (41,2%), zmęczenie (36,9%) oraz trombocytopenię (30,6%), natomiast w grupie kontrolnej najczęściej stwierdzano biegunkę (79,7%), nudności (46,1%) oraz wymioty (30,7%). Nudności występowały z podobną częstością w obu grupach i nie stwierdzono zna-

miennych różnic w ryzyku ich wystąpienia ($p = 0,1244$). Ryzyko wystąpienia biegunki oraz wymiotów było istotnie niższe wśród chorych otrzymujących T-DM1, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej, odpowiednio $RR = 0,32$ (95% CI: 0,27; 0,37), $p < 0,0001$, $NNT = 2$ (95% CI: 2; 3) oraz $RR = 0,68$ (95% CI: 0,54; 0,84), $p = 0,0005$, $NNT = 11$ (95% CI: 7; 23). Z kolei, zmęczenie oraz trombocytopenia występowały znamienne częściej wśród chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do kontroli: $RR = 1,24$ (95% CI: 1,04; 1,49), $p = 0,0171$, $NNH = 14$ (95% CI: 8; 75) w przypadku zmęczenia oraz $RR = 10,67$ (95% CI: 6,26; 18,19), $p < 0,0001$, $NNH = 4$ (95% CI: 4; 5) w przypadku trombocytopenii.

Ogółem, w większości rozpatrywanych przypadków zdarzeń niepożądanych nie stwierdzano znamienych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia między analizowanymi grupami. W obrębie poszczególnych kategorii stwierdzano jednak zdarzenia niepożądane występujące istotnie częściej, lub istotnie rzadziej (oprócz zdarzeń wymienionych powyżej) w grupie T-DM1 w porównaniu do kontroli. W obrębie kategorii „**Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**” stwierdzano mniejsze ryzyko wystąpienia zmiany na paznokciach, zanokcicy oraz infekcji paznokci u chorych leczonych T-DM1. W kategorii „**Zaburzenia krwi i układu chłonnego**”, oprócz wspomnianej wcześniej trombocytopenii, u chorych otrzymujących T-DM1 stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości, w porównaniu do grupy kontrolnej. Dla trzech zdarzeń niepożądanych w kategorii „**Zaburzenia układu nerwowego**” odnotowano znamienne statystycznie różnice wobec grupy kontrolnej: bezsenności, neuropatii obwodowej oraz zaburzeń smaku i wszystkie te zdarzenia stwierdzano znamienne częściej u chorych otrzymujących T-DM1. W obrębie zdarzeń niepożądanych klasyfikowanych w kategorii „**Zaburzenia naczyniowe**” odnotowano istotne różnice tylko w przypadku nadciśnienia tętniczego, którego ryzyko wystąpienia istotnie wzrastało po zastosowaniu T-DM1. W ramach kategorii „**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**” istotnie częściej w grupie T-DM1 w porównaniu do kontroli obserwowano krwawienie z nosa, kaszel, duszność, zapalenie oskrzeli oraz zapalenie gardła – z kolei zapalenie jamy ustnej oraz zatorowość płucna występowały istotnie rzadziej u chorych otrzymujących T-DM1. Poza wymienionymi już wcześniej zdarzeniami niepożądanymi z kategorii „**Zaburzenia żołądka i jelit**”, istotnie częściej po stronie T-DM1 obserwowano zaparcia oraz suchość w ustach, natomiast zapalenie błon śluzowych występowało istotnie rzadziej w porównaniu do kontroli. Wśród zdarzeń niepożądanych raportowanych w kategorii „**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**” istotne różnice odnotowano w przypadku hiperbilirubinemii, która występowała rzadziej u chorych leczonych T-DM1. Wśród zdarzeń niepożądanych klasyfikowanych jako „**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**” istotne różnice między analizowanymi grupami odnotowano dla wysypki, suchości skóry, wybroczyn, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, złuszczenia skóry, pęknięcia skóry oraz zapalenia skóry. Poza wybroczynami, występującymi istotnie częściej u chorych leczonych T-DM1, wymienione zdarzenia niepożądane występowały istotnie częściej w grupie kontrolnej.

W kategorii „**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**” istotne różnice stwierdzono dla bólu stawów, bólu mięśni, bóli mięśniowo-szkieletowych oraz bólu kości i wszystkie te zdarzenia występowały częściej podczas terapii T-DM1. Wśród zdarzeń niepożądanych raportowanych w kategorii „**Zaburzenia nerek i dróg moczowych**” jedyne istotne statystycznie różnice odnotowano dla zakażenia dróg moczowych i zdarzenie to występowało istotnie częściej po zastosowaniu T-DM1. W kategorii „**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**”, poza już wymienianym zmęczeniem, istotne różnice odnotowano również dla bólu głowy, gorączki, bólu (niesprecyzowanego), bólu szyi oraz odwodnienia – poza ostatnim z wymienionych zdarzeń niepożądanych, występowały one znamienne częściej u chorych otrzymujących T-DM1. Chorzy otrzymujący terapię T-DM1 mieli również istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych klasyfikowanych w grupie „**Badania diagnostyczne**” – zwiększona aktywność AST, ALT, aminotransferaz występowały istotnie częściej po podaniu T-DM1, podobnie jak zmniejszona liczba płytek krwi oraz zwiększona aktywność GGT. Ostatnią z wymienianych kategorii były „**Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach**” i w ramach tej kategorii odnotowano istotne różnice w ryzyku wystąpienia upadku – było ono większe wśród chorych otrzymujących T-DM1.

Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami pracy serca

U 97,1% chorych z grupy T-DM1 oraz 93,0% z grupy lapatynib + kapecytabina, frakcja wyrzutowa lewej komory serca była utrzymywana na poziomie 45% lub więcej. Niewydolność serca stwierdzono u 13 (2,7%) chorych otrzymujących T-DM1 oraz u 17 (3,5%) chorych otrzymujących leczenie kontrolne – nie stwierdzono by różnice te były znamienne statystycznie ($p = 0,4529$).

U trzech chorych w każdej z grup odnotowano zmniejszenie LVEF od wartości wyjściowej do mniej niż 40% ($p = 0,9960$). Spośród 481 chorych z grupy T-DM1 oraz 445 pacjentów z grupy kontrolnej, u których możliwa była taka ocena, odpowiednio 8 (1,7%) oraz 7 (1,6%) miało frakcję wyrzutową lewej komory serca poniżej 50% oraz zmniejszenie tego parametru od wartości wyjściowej o co najmniej 15 punktów procentowych ($p = 0,9135$). Upośledzenie skurczu lewej komory 3. stopnia stwierdzono u jednego chorego z grupy T-DM1; nie stwierdzono żadnego przypadku takiego upośledzenia w grupie kontrolnej – różnice nie były znamienne statystycznie ($p = 0,9960$).

Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Verma 2012a* podano, że zdarzenia niepożądane świadczące o upośledzeniu czynności serca wystąpiły u 4 (0,8%) chorych z grupy T-DM1 oraz u 11 (2,3%) chorych z grupy kontrolnej; różnice te nie były znamienne statystycznie: RR = 0,36 (95% CI: 0,12; 1,13).

1.5.5.3. Zdarzenia niepożądane w ≥ 3 . stopniu nasilenia

W poniższej tabeli dodatkowo przedstawiono informacje na temat częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia nasilenia dla daty odcięcia danych 31 grudnia 2014 r. (publikacja *Diéras 2017* wraz z suplementem).

Tabela 33. Liczba i odsetek chorych z AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (*Diéras 2017*).

Badanie	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zmiany na paznokciach (<i>nail disorders</i>)	490	0 (0,0%)	488	3 (0,6%)	0,14 (0,01; 2,75) p = 0,1967	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1314
Zakażenie półpaścem	490	1 (0,2%)	488	1 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9977
Infekcja	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zakażenie pochwy	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Opryszczka ust	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zakażenie zęba	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zakażenie związane z urządzeniem medycznym	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Róża (<i>erysipelas</i>)	490	1 (0,2%)	488	1 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9977
Paronichia (zanokcica)	490	0 (0,0%)	488	6 (1,2%)	0,08 (0,00; 1,36) p = 0,0797	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0222
Posocznica	490	1 (0,2%)	488	1 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9977
Infekcja paznokci	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Ropień zęba	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zapalenie jelita grubego <i>Clostridium difficile</i>	490	1 (0,2%)	488	1 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9977
Bakteriemia	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459
Bakteryjne zapalenie płuc	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zakażenie w miejscu cewnika	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Listerioza	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zapalenie ślinianek	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16)	0,00 (0,00; 0,01)

Badanie	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
					p = 0,5024	p = 0,4785
Urosepsa	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Żółtaczką	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Ostre krwotoczne zapalenie spojówek	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zakażenie w przebiegu choroby nowotworowej (<i>infected neoplasm</i>)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zakażenie <i>Staphylococcus</i>	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
Ostra białaczka szpikowa	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Perlak, guz perlisy (cholesteatoma)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Rak macicy	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Rak nerkowokomórkowy	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Trombocytopenia (małopłytkowość)	490	70 (14,3%)	488	2 (0,4%)	34,86 (8,60; 141,35) p < 0,0001	0,14 (0,11; 0,17) NNH = 8 (6; 10) p < 0,0001
Niedokrwistość	490	19 (3,9%)	488	11 (2,3%)	1,72 (0,83; 3,58) p = 0,1463	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1403
Neutropenia	490	11 (2,2%)	488	21 (4,3%)	0,52 (0,25; 1,07) p = 0,0759	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0701
Leukopenia	490	5 (1,0%)	488	4 (0,8%)	1,24 (0,34; 4,61) p = 0,7429	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7423
Limfopenia	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609
Sepsa neutropeniczna	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Niedokrwistość w wyniku choroby nowotworowej	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Zmniejszony apetyt	490	2 (0,4%)	488	5 (1,0%)	0,40 (0,08; 2,04) p = 0,2699	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2530
Hipokaliemia	490	11 (2,2%)	488	22 (4,5%)	0,50 (0,24; 1,02) p = 0,0552	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0497
Zmniejszona masa ciała	490	2 (0,4%)	488	2 (0,4%)	1,00 (0,14; 7,04) p = 0,9967	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9967

Badanie	T-DM1		Lapatinib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Hiperglikemia	490	3 (0,6%)	488	1 (0,2%)	2,99 (0,31; 28,62) p = 0,3424	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3176
Hiponatremia	490	4 (0,8%)	488	2 (0,4%)	1,99 (0,37; 10,82) p = 0,4250	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4152
Hiperkalcemia	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Hipoalbuminemia	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Hipofosfatemia	490	1 (0,2%)	488	1 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9977
Niewydolność wielonarządowa	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Niewydolność oddechowa	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia psychiczne						
Depresja	490	2 (0,4%)	488	2 (0,4%)	1,00 (0,14; 7,04) p = 0,9967	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9967
Letarg	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Splątanie	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609
Chwiejność emocjonalna (<i>affect lability</i>)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Obniżenie stanu sprawności	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zaburzenia układu nerwowego						
Bezsensowność	490	3 (0,6%)	488	1 (0,2%)	2,99 (0,31; 28,62) p = 0,3424	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3176
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	490	2 (0,4%)	488	1 (0,2%)	1,99 (0,18; 21,89) p = 0,5732	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5652
Neuropatia obwodowa	490	9 (1,8%)	488	1 (0,2%)	8,96 (1,14; 70,48) p = 0,0371	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 62 (35; 266) p = 0,0108
Zaburzenia smaku	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Obwodowa neuropatia czuciowa	490	6 (1,2%)	488	0 (0,0%)	12,95 (0,73; 229,20) p = 0,0807	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0223
Hipestezja (niedoczulica)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459
Drżenie (<i>tremor</i>)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Neuropatia obwodowa	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465

Badanie	T-DM1		Lapacytynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Nerwoból	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Ataksja (niezborność ruchów)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Omdlenie	490	1 (0,2%)	488	4 (0,8%)	0,25 (0,03; 2,22) p = 0,2129	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1772
Niedokrwienie mózgu	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Paraliż strun głosowych (<i>vocal cord paralysis</i>)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Padaczka	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Arefleksja (całkowite zniesienie odruchów)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Udar naczyniowy mózgu	490	1 (0,2%)	488	1 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9977
Porażenie połowicze (hemiplegia)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Encefalopatia metaboliczna	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Stan padaczkowy	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Pobudzenie (<i>agitation</i>)	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459
Śpiączka	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Gorączka neutropeniczna	490	0 (0,0%)	488	5 (1,0%)	0,09 (0,01; 1,63) p = 0,1036	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0397
Wodogłowie	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459
Zaburzenia oka						
Światłowstręt	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaćma	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zaburzenia serca						
Tachykardia (częstoskurcz)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zaburzenia czynności lewej komory	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zmniejszona frakcja wyrzutowa	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459
Wysięk osierdziowy (<i>pericardial effusion</i>)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Migotanie przedsionków	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16)	0,00 (0,00; 0,01)

Badanie	T-DM1		Lapatinib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
					p = 0,5024	p = 0,4785
Zapalenie osierdzia	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Dusznicza bolesna	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Choroba wieńcowa	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Obrzęk płuc	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia naczyniowe						
Nadciśnienie tętnicze	490	7 (1,4%)	488	2 (0,4%)	3,49 (0,73; 16,70) p = 0,1182	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0944
Krwotok odbytniczy	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Niedociśnienie tętnicze	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zakrzepica w urzędzeniu medycznym	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Nadciśnienie wrotne	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zakrzepica	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609
Zmienne ciśnienie tętnicze krwi (<i>labile blood pressure</i>)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Przejęciowy atak niedokrwien-ny	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zakrzepica żył głębokich	490	0 (0,0%)	488	3 (0,6%)	0,14 (0,01; 2,75) p = 0,1967	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1314
Zakrzepica żył	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zakrzepica wewnątrz serca (<i>intracardiac thrombosis</i>)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Krwawienie z wrzodu trawien-nego	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zator żylny	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Krwawienie z nosa	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Kaszel	490	1 (0,2%)	488	1 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9977
Duszność	490	4 (0,8%)	488	2 (0,4%)	1,99 (0,37; 10,82) p = 0,4250	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4152
Zapalenie jamy ustnej	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459

Badanie	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	490	5 (1,0%)	488	1 (0,2%)	4,98 (0,58; 42,47) p = 0,1421	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1015
Zapalenie oskrzeli	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zapalenie gardła	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Płyn w jamie opłucnej (wysięk opłucnowy) (<i>pleural effusion</i>)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zatorowość płucna	490	0 (0,0%)	488	9 (1,8%)	0,05 (0,00; 0,90) p = 0,0419	-0,02 (-0,03; -0,01) NNT = 55 (33; 170) p = 0,0040
Zespół ostrej niewydolności oddechowej	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609
Ból opłucnowy (pleurodynia)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Grypa wywołwana przez wirusy typu A (H1N1)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia żołądka i jelit						
Nudności	490	4 (0,8%)	488	13 (2,7%)	0,31 (0,10; 0,93) p = 0,0374	-0,02 (-0,03; 0,00) NNT = 55 (29; 473) p = 0,0268
Zaparcie	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Biegunka	490	9 (1,8%)	488	103 (21,1%)	0,09 (0,04; 0,17) p < 0,0001	-0,19 (-0,23; -0,15) NNT = 6 (5; 7) p < 0,0001
Wymioty	490	5 (1,0%)	488	24 (4,9%)	0,21 (0,08; 0,54) p = 0,0013	-0,04 (-0,06; -0,02) NNT = 26 (17; 57) p = 0,0003
Suchość w ustach	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Ból górnej części brzucha	490	2 (0,4%)	488	1 (0,2%)	1,99 (0,18; 21,89) p = 0,5732	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5652
Niestrawność	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459
Ból brzucha	490	3 (0,6%)	488	7 (1,4%)	0,43 (0,11; 1,64) p = 0,2153	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2013
Zapalenie błon śluzowych	490	1 (0,2%)	488	11 (2,3%)	0,09 (0,01; 0,70) p = 0,0212	-0,02 (-0,03; -0,01) NNT = 49 (30; 149) p = 0,0035
Nieżyt żołądka	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zaburzenia przełykania (dysfagia)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776

Badanie	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Nieżyt żołądka i jelit	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zapalenie przełyku	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zapalenie jelita grubego	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Krwotok z przewodu pokarmowego	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Ból żołądkowo-jelitowy	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459
Zapalenie bańki odbytnicy (<i>proctitis</i>)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zapalenie wyrostka robaczkowego	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zapalenie dróg żółciowych	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Wrzód żołądka	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Napadowy ból odbytu (<i>proctalgia</i>)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Niedrożność jelit (<i>ileus</i>)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zakażenie żołądka	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zwężenie jelit (<i>intestinal obstruction</i>)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Niedrożność przepuszczająca jelit (<i>subileus</i>)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Hiperbilirubinemia	490	2 (0,4%)	488	6 (1,2%)	0,33 (0,07; 1,64) p = 0,1755	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1539
Obrzęk limfatyczny	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Uszkodzenie komórek wątroby	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Hepatotoksyczność	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Toksyczne zapalenie wątroby	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Nieprawidłowa czynność wątroby	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Wysypka	490	0 (0,0%)	488	8 (1,6%)	0,06 (0,00; 1,01)	-0,02 (-0,03; 0,00)

Badanie	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
					p = 0,0510	p = 0,0070
Świąd	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Suchość skóry	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Rumień	490	1 (0,2%)	488	1 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9977
Wybroczyny	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zapalenie tkanki łącznej (<i>cellulitis</i>)	490	3 (0,6%)	488	4 (0,8%)	0,75 (0,17; 3,32) p = 0,7014	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7005
Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	490	0 (0,0%)	488	87 (17,8%)	0,01 (0,00; 0,09) p = 0,0003	-0,18 (-0,21; -0,14) NNT = 6 (5; 7) p < 0,0001
Kontaktowe zapalenie skóry	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Pokrzywka	490	0 (0,0%)	488	5 (1,0%)	0,09 (0,01; 1,63) p = 0,1036	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0397
Uogólniony świąd	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Złuszczenie skóry	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459
Wysypka złuszcząca	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Pęknięcia skóry	490	0 (0,0%)	488	3 (0,6%)	0,14 (0,01; 2,75) p = 0,1967	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1314
Zapalenie skóry	490	0 (0,0%)	488	4 (0,8%)	0,11 (0,01; 2,05) p = 0,1394	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0717
Ból skóry	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Rumień podeszwy (<i>plantar erythema</i>)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Ból stawów	490	3 (0,6%)	488	0 (0,0%)	6,97 (0,36; 134,61) p = 0,1986	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1318
Ból pleców	490	4 (0,8%)	488	2 (0,4%)	1,99 (0,37; 10,82) p = 0,4250	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4152
Ból mięśni	490	3 (0,6%)	488	0 (0,0%)	6,97 (0,36; 134,61) p = 0,1986	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1318
Bóle mięśniowo-szkieletowe	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609
Ból kości	490	2 (0,4%)	488	1 (0,2%)	1,99 (0,18; 21,89) p = 0,5732	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5652
Bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609

Badanie	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Oslabienie mięśni	490	1 (0,2%)	488	1 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9977
Martwica kości szczęki	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zapalenie stawów mostkowo-żebrowych, mostkowo-obojczykowych lub połączeń części chrzęstnej i kostnej żeber (<i>costochondritis</i>)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zwężenie kanału kręgowego (<i>spinal column stenosis</i>)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zakażenie dróg moczowych	490	3 (0,6%)	488	0 (0,0%)	6,97 (0,36; 134,61) p = 0,1986	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1318
Niewydolność nerek	490	1 (0,2%)	488	1 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9977
Zaburzenia czynności nerek	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Wysiłkowe nietrzymanie moczu	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Niedrożność moczowodu	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Niedrożność dróg moczowych	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						
Ciąża	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Problemy z utrzymaniem prawidłowej masy ciała (nadmierna utrata masy ciała, niewystarczająca masa ciała) (FTT, <i>failure to thrive</i>)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						
Metrorrhagia (acykliczne, przedłużające się krwawienia waginalne)	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Menorrhagia (regularne, obfite, przedłużające się miesiączki)	490	1 (0,2%)	488	1 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9977
Krwotok z macicy	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Nadżerka narządów płciowych (<i>genital erosion</i>)	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Zmęczenie	490	12 (2,4%)	488	17 (3,5%)	0,70 (0,34; 1,46) p = 0,3429	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3402

Badanie	T-DM1		Lapacytynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Ból głowy	490	4 (0,8%)	488	4 (0,8%)	1,00 (0,25; 3,96) p = 0,9954	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9954
Gorączka	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609
Astenia	490	4 (0,8%)	488	9 (1,8%)	0,44 (0,14; 1,43) p = 0,1726	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1604
Ból kończyn	490	2 (0,4%)	488	5 (1,0%)	0,40 (0,08; 2,04) p = 0,2699	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2530
Ból w klatce piersiowej	490	2 (0,4%)	488	1 (0,2%)	1,99 (0,18; 21,89) p = 0,5732	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5652
Obrzęk obwodowy	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Ból	490	5 (1,0%)	488	2 (0,4%)	2,49 (0,49; 12,77) p = 0,2742	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2567
Ból szyi	490	1 (0,2%)	488	3 (0,6%)	0,33 (0,03; 3,18) p = 0,3389	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3146
Odwodnienie	490	0 (0,0%)	488	7 (1,4%)	0,07 (0,00; 1,16) p = 0,0631	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0125
Złe samopoczucie (<i>malaise</i>)	490	2 (0,4%)	488	0 (0,0%)	4,98 (0,24; 103,45) p = 0,2997	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2465
Krwotok	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Badania diagnostyczne						
Zwiększona aktywność AST	490	22 (4,5%)	488	7 (1,4%)	3,13 (1,35; 7,26) p = 0,0078	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 33 (20; 107) p = 0,0046
Zwiększona aktywność ALT	490	15 (3,1%)	488	9 (1,8%)	1,66 (0,73; 3,76) p = 0,2240	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2181
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	490	3 (0,6%)	488	3 (0,6%)	1,00 (0,20; 4,91) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9960
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	490	2 (0,4%)	488	4 (0,8%)	0,50 (0,09; 2,71) p = 0,4195	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4101
Zwiększona aktywność aminotransferaz	490	4 (0,8%)	488	1 (0,2%)	3,98 (0,45; 35,51) p = 0,2156	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1792
Zmniejszone stężenie hemoglobiny	490	5 (1,0%)	488	1 (0,2%)	4,98 (0,58; 42,47) p = 0,1421	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1015
Zmniejszona liczba płytek krwi	490	5 (1,0%)	488	0 (0,0%)	10,96 (0,61; 197,58) p = 0,1048	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0398
Zwiększona aktywność GGT	490	6 (1,2%)	488	0 (0,0%)	12,95 (0,73; 229,20) p = 0,0807	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0223
Zmniejszona zawartość potasu we krwi	490	2 (0,4%)	488	3 (0,6%)	0,66 (0,11; 3,96) p = 0,6529	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6507
Zmniejszona liczba neutrofilów	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zmniejszona liczba białych krwinek	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459

Badanie	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Nieprawidłowy test czynności wątroby	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zwiększona wartość INR	490	1 (0,2%)	488	2 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,47) p = 0,5686	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5609
Zmniejszone stężenie wapnia we krwi	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zmniejszone zawartość fosforu we krwi	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zmniejszona liczba limfocytów	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Nieprawidłowa aktywność AST	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zmniejszona zawartość sodu we krwi	490	0 (0,0%)	488	2 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,14) p = 0,2972	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2459
Zwiększona aktywność lipazy	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Wydłużony czas protrombinowy	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
Upadek	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Neurotoksyczność	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Ból związany z zabiegiem medycznym	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Złamanie kości udowej	490	2 (0,4%)	488	2 (0,4%)	1,00 (0,14; 7,04) p = 0,9967	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9967
Zatrucie pokarmowe	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Patologiczne złamanie	490	1 (0,2%)	488	1 (0,2%)	1,00 (0,06; 15,88) p = 0,9977	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9977
Złamanie żuchwy	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Uszkodzenie chrząstki	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Złamanie biodra	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Krwawienie z jelita	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zerwanie więzadła	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Niedokrwistość pooperacyjna	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785

Badanie	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenie psychotyczne wywołane substancją psychoaktywną	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Złamanie nadgarstka	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Toksyczność skóry	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Złamanie szyjki kości udowej	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Krwotok podtwardówkowy	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776

* obliczona na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *EMILIA* częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 . stopniu nasilenia była stosunkowo niska i zbliżona między rozpatrywanymi grupami. W obrębie kategorii „**Zaburzenia krwi i układu chłonnego**” stwierdzono istotne różnice między grupami dla ryzyka wystąpienia trombocytopenii (która jednocześnie była najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanim w ≥ 3 . stopniu nasilenia w grupie T-DM1, 14,3%), występującej znacznie częściej u chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej, RR = 34,86 (95% CI: 8,60; 141,35), $p < 0,0001$, NNH = 8 (95% CI: 6; 10). W kategorii „**Zaburzenia układu nerwowego**” istotnie częściej wśród chorych leczonych T-DM1 stwierdzano neuropatię obwodową: RR = 8,96 (95% CI: 1,14; 70,48), $p = 0,0371$, NNH = 62 (95% CI: 35; 266). Z kolei w kategorii „**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**” jedyne istotne różnice odnotowano w przypadku zdarzenia zatorowości płucna i występowało ono znacznie rzadziej wśród chorych otrzymujących T-DM1, w porównaniu do grupy kontrolnej: RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,90), $p = 0,0419$, NNT = 55 (95% CI: 33; 170). Podobnie, istotne różnice w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych odnotowane w kategorii „**Zaburzenia żołądka i jelit**” wskazywały na korzyść T-DM1 – w grupie tej istotnie rzadziej niż w kontrolnej obserwowano nudności, RR = 0,31 (95% CI: 0,10; 0,93), $p = 0,0374$, NNT = 55 (95% CI: 29; 473), biegunkę, RR = 0,09 (95% CI: 0,04; 0,17), $p < 0,0001$, NNT = 6 (95% CI: 5; 7), wymioty, RR = 0,21 (95% CI: 0,08; 0,54), $p = 0,0013$, NNT = 26 (95% CI: 17; 57) oraz zapalenie błon śluzowych, RR = 0,09 (95% CI: 0,01; 0,70), $p = 0,0212$, NNT = 49 (95% CI: 30; 149). W obrębie kategorii „**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**” istotne różnice między analizowanymi grupami stwierdzono w ryzyku wystąpienia zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, który stwierdzano znacznie rzadziej u chorych z grupy T-DM1: RR = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,09), $p = 0,0003$, NNT = 6 (95% CI: 5; 7). Ostatnią kategorią, w której odnotowano znamienne różnice między ocenianymi grupami w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych były „**Badania diagnostyczne**” – odnotowano znacznie wyższe ryzyko wystąpienia zwięk-

szoney aktywności AST u chorych leczonych T-DM1 w stosunku do kontroli, RR = 3,13 (95% CI: 1,35; 7,26), p = 0,0078, NNH = 33 (95% CI: 20; 107).

1.5.5.4. Zdarzenia niepożądane 5. stopnia (zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi)

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zgonów raportowanych badaniu EMILIA, do których doszło w wyniku zdarzeń niepożądanych, w okresie zaplanowanego leczenia.

Tabela 34. Zgony z powodu AEs; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Diéras 2017).

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Zgon z powodu AE (AEs 5 st.)	490	4 (0,8%)	488	5 (1,0%)	0,80 (0,22; 2,95) p = 0,7336	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7331
Zgon uznany za związany z leczeniem (TRAEs 5 st.)	490	3 (0,6%)	488	2 (0,4%)	1,00 (0,20; 4,91) p = 0,9960	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9960
Zgony z powodu poszczególnych AEs (AEs w 5. stopniu nasilenia)						
Encefalopatia metaboliczna	490	1† (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Sepsa neutropeniczna	490	1† (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	490	1 (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Ostra białaczka szpikowa	490	1† (0,2%)	488	0 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,16) p = 0,5024	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4785
Choroba wieńcowa	490	0 (0,0%)	488	1† (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Śpiączka	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Wodogłowie	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Zespół ostrej niewydolności oddechowej	490	0 (0,0%)	488	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776
Niewydolność wielonarządowa	490	0 (0,0%)	488	1† (0,2%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,4992	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4776

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† zgon uznany za związany z leczeniem.

W grupie T-DM1 odnotowano 4 (0,8%) zgony spowodowane zdarzeniami niepożądanymi (w wyniku encefalopatii metabolicznej, sepsy neutropenicznej, zapalenia płuc i ostrej białaczki szpikowej), a w grupie lapatynib + kapecytabina takich zgonów było 5 (1,0%) (w wyniku choroby wieńcowej, śpiączki, wodogłowia, zespołu ostrej niewydolności oddechowej oraz niewydolności wielonarządowej). Spośród nich za związane z leczeniem uznano 3 (0,6%) zgony w grupie T-DM1 i 2 (0,4%) zgony w grupie

kontrolnej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami zarówno w ryzyku wystąpienia AEs skutkujących zgonem ($p = 0,7336$), jak i zgonów związanych z leczeniem ($p = 0,9960$).

1.5.5.5. Zakończenie leczenia, czasowe wstrzymanie lub modyfikacja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu *EMILIA* przedstawiono dane dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych będących przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia. Dane pochodzą z uaktualnionej analizy – publikacja *Krop 2015*. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej, osiągnięta istotność statystyczna została pogrubiona.

Tabela 35. Zakończenie leczenia lub modyfikacja dawkowania z powodu AEs; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie *EMILIA* (*Krop 2015*).

AEs	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		T-DM1	Lapatynib + kapecytabina
	N	n (%)	N	n (%)		
Zakończenie leczenia z powodu AEs	490	35 (7,1%)	488	54 (11,1%)	0,65 (0,43; 0,97) p = 0,0348	-0,04 (-0,08; 0,00) NNT = 26 (14; 309) p = 0,0326

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu do grupy kontrolnej wśród chorych otrzymujących T-DM1 odnotowano znamienne niższe ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs, RR = 0,65 (95% CI: 0,43; 0,97); NNT = 26 (95% CI: 14; 309).

W głównej publikacji do badania *EMILIA* (*Verma 2012*) podano, że w populacji bezpieczeństwa, z powodu zdarzeń niepożądanych, 37/488 (7,6%) chorych zakończyło leczenie lapatynibem, 46/488 (9,4%) zakończyło leczenie kapecytabiną oraz 29/490 (5,9%) zakończyło leczenie T-DM1.

Z powodu zdarzeń niepożądanych redukcji dawki trastuzumabu emtanzyny dokonano u 91 chorych (19%), kapecytabiny u 205 pacjentów (42%), a lapatynibu u 98 chorych (20%). Istotnie mniej pacjentów doświadczyło gorączki prowadzącej do redukcji dawki stosowanego leczenia w grupie T-DM1 w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 91 (19%) vs 205 (42%) w przypadku kapecytabiny i 98 (20%) w przypadku lapatynibu. Z kolei przerwanie terapii trastuzumabem emtanzyną na skutek AEs nastąpiło u 49 (10%) chorych, kapecytabiną u 53 pacjentów (11%), a lapatynibem u 42 chorych (9%).

1.5.5.6. Bezpieczeństwo w podgrupie chorych po cross-over

W próbie *EMILIA* 136 pacjentów przeszło z terapii lapatynibem + kapecytabiną na leczenie trastuzumabem emtanzyną. 18 (13%) z nich wymagało redukcji dawki z powodu AEs, a 14 (10%) zakończyło terapię na skutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych. U 41 (30%) chorych stwierdzono AEs ≥ 3 .

stopnia ciężkości – najczęstszymi były: trombocytopenia (4%), niedokrwistość (3%) i astenia (3%). Nie stwierdzono żadnego przypadku AEs w 5. stopniu ciężkości. Szczegółowe dane o bezpieczeństwie w tej podgrupie pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Bezpieczeństwo T-DM1 u pacjentów po cross-over; T-DM1 po lapatynibie + kapecytabinie; badanie EMILIA (Diéras 2017).

AEs	T-DM1 po lapatynibie + kapecytabinie (N = 136)	
	jakikolwiek stopień ciężkości	3. lub 4. stopień ciężkości
Krwawienia z nosa	36 (26,5%)	0 (0%)
Nudności	35 (25,7%)	0 (0%)
Zmęczenie	30 (22,1%)	2 (1,5%)
Ból głowy	28 (20,6%)	1 (0,7%)
Zwiększona aktywność AST	25 (18,4%)	2 (1,5%)
Astenia	24 (17,6%)	4 (2,9%)
Małopłytkowość	23 (16,9%)	6 (4,4%)
Zaparcia	22 (16,2%)	0 (0%)
Ból stawów	21 (15,4%)	0 (0%)
Spadek apetytu	21 (15,4%)	2 (1,5%)
Biegunka	20 (14,7%)	1 (0,7%)
Suchość w ustach	20 (14,7%)	0 (0%)
Gorączka	20 (14,7%)	0 (0%)
Kaszel	18 (13,2%)	0 (0%)
Duszności	17 (12,5%)	0 (0%)
Wysypka	17 (12,5%)	1 (0,7%)
Ból mięśni	16 (11,8%)	0 (0%)
Neuropatia obwodowa	16 (11,8%)	0 (0%)
Zwiększona aktywność ALT	14 (10,3%)	0 (0%)
Bezsenna	14 (10,3%)	0 (0%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14 (10,3%)	0 (0%)
Niedokrwistość	11 (8,1%)	4 (2,9%)
Zwiększona aktywność GGT	4 (2,9%)	3 (2,2%)

1.6. Badanie z randomizacją *TH3RESA* – trastuzumab emtanzyna vs wybór lekarza, u chorych po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i lapatynibem

1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją przeprowadzone w populacji chorych na zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi, poddanych uprzednio co najmniej dwóm liniom leczenia choroby zaawansowanej z udziałem leków ukierunkowanych na receptor HER2 – trastuzumabu i lapatynibu, w którym skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny w monoterapii porównano bezpośrednio z innym leczeniem systemowym, wybranym przez lekarza prowadzącego: *TH3RESA* (*Krop 2017, Krop 2014, Miles 2014, Bartley 2014*).

Próba kliniczna *TH3RESA* była międzynarodowym, wieloośrodkowym (w tym 4 ośrodki w Polsce), badaniem z randomizacją, przeprowadzonym bez zaślepienia (*open-label*). Pacjentki włączone do badania przypisywano losowo do jednej z dwóch równoległych grup, otrzymujących trastuzumab emtanzynę (T-DM1, z ang. *Trastuzumab-Derivative of Maytansine 1*) lub leczenie systemowe wybrane przez lekarza prowadzącego (TPC, z ang. *Treatment of Physician's Choice*). Trastuzumab emtanzynę stosowano dożylnie w dawce 3,6 mg/kg mc. co 21 dni, a leczenie systemowe wybrane przez lekarza (chemioterapia, hormonoterapia lub leczenie ukierunkowane na receptor HER2; wyłącznie z udziałem leków dopuszczonych do obrotu) – zgodnie z miejscową praktyką kliniczną, odpowiednio do potrzeb indywidualnej pacjentki. W obu grupach leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub niekontrolowanej toksyczności.

Badanie *TH3RESA* zaprojektowano odpowiednio do weryfikacji hipotezy przewagi (*superiority*) T-DM1 nad TPC w odniesieniu do dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych (*co-primary endpoints*): przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*; w ocenie badacza) oraz przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) w populacji analizowanej zgodnie z intencją leczenia (ITT, z ang. *Intention-To-Treat*). Liczebność analizowanej próby chorych (N = 602) zapewniała moc testów statystycznych właściwą do oceny wymienionych wyników. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. ocenę odpowiedzi na leczenie, jakość życia i bezpieczeństwo. Ostateczną ocenę PFS i OS przeprowadzono po wystąpieniu zakładanej w protokole, odpowiedniej liczby zdarzeń: ocena PFS została przeprowadzona po wystąpieniu ok. 324 zdarzeń, włączeniu do badania całej zaplanowanej próby chorych i pierwszej wizycie kontrolnej, a ocena OS – po wystąpieniu ok. 492 zgonów. Okresy obserwacji były zatem wystarczające do wiarygodnej oceny różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Mediana okresu obserwacji w ocenie PFS wyniosła 7,2 i 6,5 miesiąca, odpowiednio

w grupach T-DM1 i TPC (wyniki opisano w publikacji *Krop 2014*), a w ocenie OS – 30,5 miesiąca dla całej analizowanej próby (wyniki opisano w publikacji *Krop 2017*).

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze cechy metodyki badania *TH3RESA*. Szczegółowe informacje na temat metodyki analizy w podgrupach chorych z i bez przerzutów do wątroby (odpowiednio $n = 162$ i $n = 241$, *Miles 2014*) zaprezentowano w załączniku.

Tabela 37. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do analizy; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.

Charakterystyka badania	TH3RESA
Hipoteza badawcza	<i>superiority</i>
Klasyfikacja AOTMiT / punktacja Jadad	IIA / 3 (R2; B0; W1)
Okres obserwacji†	OS: mediana 30,5 (95% CI: 29,8; 31,2) miesięcy PFS: mediana 7,2 (IQR: 5,0–10,1) miesiąca w grupie T-DM1 i 6,5 (IQR: 4,1–9,7) miesiąca w grupie TPC
Moc statystyczna	Tak
Liczebność grup (T-DM1 vs TPC)	Skuteczność kliniczna: 404 vs 198 bezpieczeństwo: 402 vs 185
Typ analiz	skuteczność: ITT‡ bezpieczeństwo: PP^
Liczba ośrodków	146 (22 kraje, 4 ośrodki z Polski)
Sponsor	<i>F Hoffmann-La Roche/Genentech</i>

† podano dla analiz pierwotnych (*primary analyses*), pominięto analizy śródotkresowe;

‡ populacja ITT: wszyscy chorzy poddani randomizacji, niezależnie od tego, czy ostatecznie otrzymali oni leczenie;

^ populacja *safety*: wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

W przypadku obu wyników pierwszorzędowych (OS i PFS) opublikowano ostateczne wyniki – tj. wyniki analiz pierwotnych (*Primary Analyses*), w publikacjach pełnotekstowych. Dodatkowo w materiałach konferencyjnych zidentyfikowano wyniki analizy PFS w podgrupach, częstości występowania poszczególnych AEs (zdarzenia niepożądane, z ang. *Adverse Events*) ≥ 3 stopnia (w szczególności z uwzględnieniem parametrów wątrobowych) oraz wyniki zorientowane na pacjenta (PROs, z ang. *Patient-Reported Outcomes*).

W obu publikacjach pełnotekstowych przedstawiono informacje dotyczące liczb pacjentek poddanych randomizacji, włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa oraz chorych, którzy nie otrzymali leczenia lub przerwali udział w badaniu. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące przepływu chorych pochodzące z dłuższego okresu obserwacji (*Krop 2017*).

Tabela 38. Przepływ chorych w badaniu TH3RESA.

Etap badania / populacja	TH3RESA	
	T-DM1, n (%*)	TPC, n (%*)
Przepływ od randomizacji do uwzględnienia w poszczególnych analizach		
Wszyscy pacjenci poddani randomizacji (populacja ITT = 100%)	404†	198†
Pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (populacja <i>safety</i>)	402 (99,5%)†	185 (93,4%)†
Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu (ogółem)	271 (67,1%)	157 (79,3%)
Przyczyna przerywania udziału w badaniu:		
• zgon	221 (54,7%)	117 (59,1%)
• wycofanie się pacjenta z badania	33 (8,2%)‡	31 (15,7%)‡
• decyzja lekarza	3 (0,7%)	4 (2,0%)
• inna przyczyna	14 (3,5%)	5 (2,5%)
Status pacjentek w dniu odcięcia danych do analizy		
Pacjenci pozostający w badaniu (ogółem)	133 (32,9%)	41 (20,7%)
Status pacjentek pozostających w badaniu:		
• pacjent kontynuuje przypisaną terapię	17 (4,2%)	1 (0,5%)
• pacjent jest leczony po <i>cross-over</i> (T-DM1)	nie dotyczy	11 (5,6%)
• pacjent pozostaje w obserwacji przeżycia	116 (28,7%)	29 (14,6%)

† jedna pacjentka została losowo przypisana do grupy TPC, ale w wyniku pomyłki otrzymała 2 cykle T-DM1; w analizie ITT chora ta została uwzględniona w grupie, a w analizie bezpieczeństwa – w grupie T-DM1;

‡ w tym wycofanie z badania przed rozpoczęciem leczenia: n=2 w grupie T-DM1 i n=13 w grupie TPC.

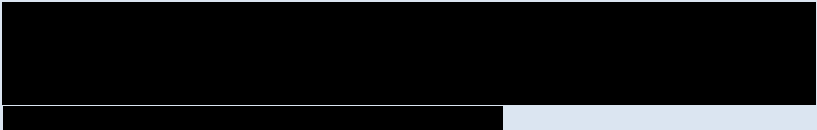
W obu grupach badania TH3RESA do analizy skuteczności włączono wszystkie pacjentki poddane randomizacji (100%). Z analizy bezpieczeństwa wykluczono niewielkie odsetki chorych, które nie otrzymały ani jednej dawki przypisanego leku, a chore, które otrzymały terapię właściwą dla grupy innej niż przypisana w randomizacji analizowano zgodnie z otrzymanym leczeniem (*per protocol*). Odsetek chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa był nieznacznie wyższy w grupie T-DM1 niż w grupie kontrolnej (99,5% vs 93,4%), przede wszystkim z powodu wyższego odsetka chorych, które wycofały się z badania przed rozpoczęciem leczenia w grupie TPC (0,5% vs 6,6%). Główną przyczyną przerywania udziału w badaniu, zarówno w grupie T-DM1, jak i w grupie TPC były zgony; zdarzenie to wystąpiło z większą częstością w grupie TPC (67,1% vs 79,3%), co ma bezpośredni związek z nierównoważną skutecznością porównywanych interwencji. Ponadto w grupie TPC nieco częściej dochodziło do wycofania się chorej z badania (8,2% vs 15,7%), co może mieć związek przede wszystkim z brakiem zaślepienia pacjentek (przemawia za tym większa dysproporcja w częstości wycofań przed rozpoczęciem leczenia – 0,5% vs 6,6% niż po rozpoczęciu leczenia – 7,7% vs 9,1%). Przerwanie leczenia z innych przyczyn wymienionych w publikacji (decyzja lekarza, inne) występowało ze zbliżoną częstością w porównywanych ramionach badania. W momencie odcięcia danych do ostatecznej analizy całkowitego przeżycia w badaniu pozostawało 32,9% pacjentek przypisanych do grupy T-DM1 i 20,7%

chorych włączonych do grupy kontrolnej. Wśród pacjentek nadal leczonych w grupie TPC 26,8% (11/41) było w okresie analizy danych poddawanych leczeniu trastuzumabem emtanzyną (po *cross-over*).

Ocenę jakości badania TH3RESA przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017) – ocena ryzyka błędu systematycznego (*risk of bias*). Szczegółowe wyniki tej oceny przedstawiono w tabeli.

Tabela 39. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT TH3RESA przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Element oceny	TH3RESA	
	Ryzyko	Uzasadnienie oceny
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	niskie	Randomizację do grup T-DM1 i TPC przeprowadzono w stosunku 1:2, metodą blokową (blok po 6 pacjentek). Randomizację przeprowadzono w warstwach względem regionu (USA vs Europa zachodnia vs inny), liczby wcześniejszych terapii zaawansowanego raka piersi (2-3 vs > 3) oraz obecności choroby trzewnej (tak vs nie), co umożliwiła uzyskanie lepszego zbalansowania grup i zwiększa wiarygodność analiz w subpopulacjach.
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	niskie	Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu <i>voice and web response</i> (IVRS). Oznacza to, że była ona prowadzona centralnie i automatycznie, w związku z czym pacjentki ani badacze nie mogli przewidywać wyniku alokacji.
Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	niejednoznaczne	Personel medyczny ani pacjentki nie zostali poddani procedurze zaślepienia i nie można bezwzględnie wykluczyć przypadków odmiennego traktowania chorych leczonych eksperymentalnie vs standardowo lub odmiennych oczekiwań pacjentek w obu grupach, wpływających na ich samopoczucie. Niemniej I-rzędowy punkt końcowy badania (OS) jest wysoce obiektywny, wobec czego ryzyko wpływu wspomnianych różnic na główny wniosek z badania nie wydaje się wysokie.
OS	niskie	Wynik w pełni obiektywny, niezależny od zaślepienia.
PFS	niejednoznaczne	Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny progresji choroby dokonywano zgodnie z wystandaryzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.1).
odpowiedź na leczenie	niejednoznaczne	Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny – oceny odpowiedzi dokonywano zgodnie z wystandaryzowanymi kryteriami, z udziałem badań obrazowych (RECIST v. 1.1).
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	PROs	wysokie
	AES	niejednoznaczne
		Wiedza o otrzymywanym leczeniu mogła mieć wpływ na subiektywną ocenę nasilenia objawów dokonywaną przez pacjentkę.
		Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń.
		Nasilenie AEs stopniowano wg standardowych kryteriów oceny toksyczności terapii onkologicznych (NCI CTC-AE v. 4.0), co ogranicza wpływ subiektywności na wynik oceny AEs rozpatrywanych pod względem nasilenia, w tym poważnych.
		Brak zaślepienia może działać konserwatywnie na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może zwiększać skłonność do podjęcia decyzji o hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE.
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	niskie	W pierwotnej analizie skuteczności w obu porównywanych grupach uwzględniono po 100% chorych poddanych randomizacji (populacja ITT), a odsetek chorych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa (zgodnie z regułą PP) przekraczał 90% (99,5% w grupie T-DM1 i 93,4% w grupie TPC). W grupie T-DM1 rzadziej niż w grupie TPC dochodziło do przerywania udziału w badaniu z powodu zgonu pacjentki (67,1% vs 79,3%), co ma bezpośredni związek z nierównowazną skutecznością porównywanych interwencji (OS jest punktem końcowym ocenianym w badaniu). Ponadto w grupie TPC nieco częściej dochodziło do wycofania się chorej z badania (8,2% vs 15,7%), co może mieć związek przede wszystkim z brakiem zaślepienia pacjentek; przemawia za tym większa dysproporcja w częstości wycofań przed rozpoczęciem leczenia – 0,5% vs 6,6% niż po rozpoczęciu leczenia – 7,7% vs 9,1%. Omawiane różnice były jednak niewielkie (< 10 p.p.). Przerwywanie leczenia z innych przyczyn wymienionych w publikacji (decyzja leka-

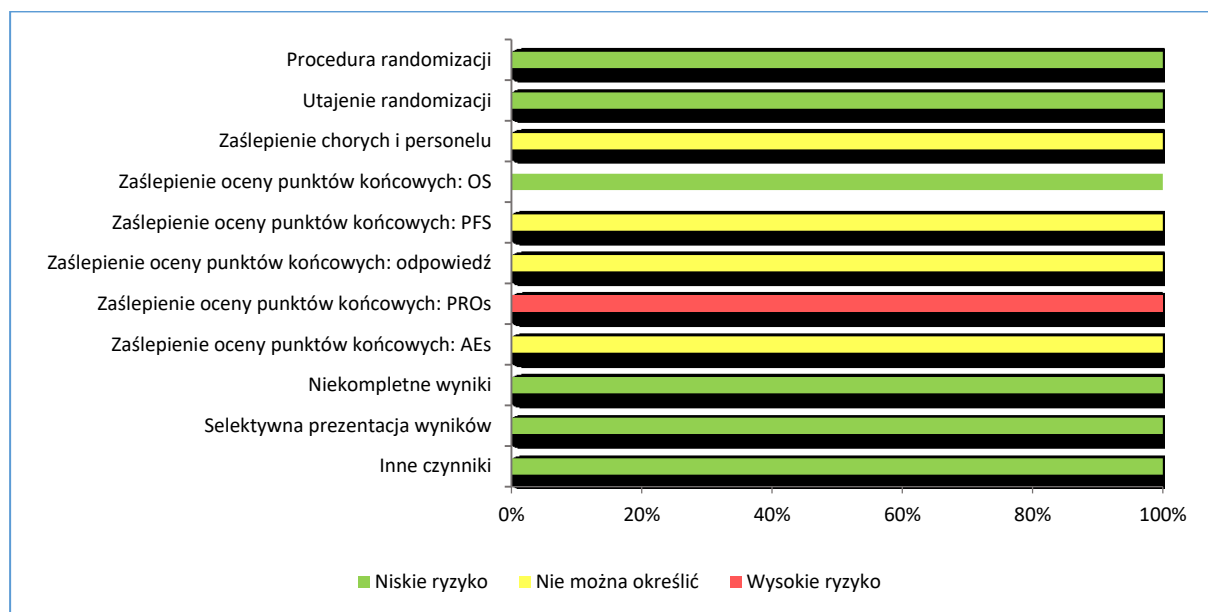
Element oceny		TH3RESA	
	Ryzyko	Uzasadnienie oceny	
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	niskie	<p>rza, inne) występowało ze zbliżoną częstością w porównywanych ramionach badania.</p> 	
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	niskie	<p>Zidentyfikowano jeden dodatkowy czynnik, który może wpływać na ryzyko błędu systematycznego: możliwość zmiany leczenia przez pacjentki w grupie kontrolnej (TPC) na interwencję eksperymentalną (T-DM1). Możliwość <i>cross-over</i> wprowadzono do protokołu badania TH3RESA we wrześniu 2012 roku, tj. od momentu upublicznienia wyników badania EMILIA (dokumentujących skuteczność T-DM1). Chore, u których doszło do progresji w trakcie leczenia w grupie wyboru lekarza mogły otrzymać T-DM1, rozpoczynając od dawki 3,6 mg/kg; ostatecznie z tej możliwości skorzystały 93/198 (47%) osoby w grupie TPC. Zmiana leczenia była możliwa po progresji choroby, zatem czynnik ten może wpływać wyłącznie na wyniki OS. Wpływ <i>cross-over</i> na wyniki był w badaniu oceniany w przeprowadzonej <i>post-hoc</i> analizie wrażliwości, w której pacjentki były cenzorowani w momencie <i>cross-over</i>. Wynik analizy wrażliwości był spójny z wynikiem analizy podstawowej, zarówno pod względem kierunku, jak i istotności statystycznej ocenianego efektu; uzyskane wartości HR były także zbliżone liczbowo: 0,68 vs 0,58, odpowiednio w analizie podstawowej i analizie wrażliwości, a różnica pomiędzy tymi wynikami wskazuje, że ewentualny wpływ <i>cross-over</i> na wynik oceny OS jest konserwatywny (wpływ <i>cross-over</i> na wynik analizy ITT zaniża efekt T-DM1). W związku z tym ryzyko błędu systematycznego uznano za niskie.</p> <p>Nie zidentyfikowano innych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, takich jak ocena złożonych punktów końcowych lub przedwczesne przerwanie badania.</p>	

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny, badanie TH3RESA charakteryzowało się niskim ryzykiem błędów systematycznych związanych z procedurą i utajeniem randomizacji, oceną pierwszorzędnego punktu końcowego (OS) – w kontekście braku zaślepienia, niekompletnością wyników lub selektywną prezentacją wyników. Brak zaślepienia personelu medycznego i chorych mógł natomiast wpłynąć, w sposób trudny do jednoznacznej oceny, na sposób traktowania chorych przez personel medyczny (*performance bias*) oraz ocenę wyników innych niż OS, w szczególności wyników o ocenianych subiektywnie przez pacjenta (PROs; w tym przypadku ryzyko błędu systematycznego uznano za wysokie).

Jako dodatkowe potencjalne źródło błędu systematycznego w badaniu zidentyfikowano możliwość zmiany terapii lek eksperymentalny (*cross-over*), z której skorzystało 47% chorych w grupie TPC. Zmiana leczenia była możliwa po progresji choroby, zatem czynnik ten mógł wpłynąć wyłącznie na wyniki oceny OS. Wpływ *cross-over* na wyniki OS został poddany w badaniu analizie wrażliwości, w której pacjentki były cenzorowani w momencie *cross-over*. Wynik analizy wrażliwości był spójny z wynikiem analizy podstawowej, zarówno pod względem kierunku, jak i istotności statystycznej ocenianego efektu. Uzyskane wartości HR były także zbliżone liczbowo (0,68 vs 0,58, odpowiednio w analizie podstawowej i analizie wrażliwości), a kierunek różnicy pomiędzy nimi wskazuje, że ewentualny wpływ *cross-over* na wynik oceny OS jest konserwatywny (zaniża efekt T-DM1). W związku z tym ryzyko błędu systematycznego generowanego przez *cross-over* uznano za niskie.

Poniżej zaprezentowano graficzną ilustrację sumarycznej oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu z randomizacją TH3RESA.

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT TH3RESA.



1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania TH3RESA włączano dorosłych chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego albo przerzutowego raka piersi, poddanych wcześniej leczeniu trastuzumabem i lapatynibem (w stadium zaawansowanym) oraz taksanem (w dowolnym stadium zaawansowania), przy czym każdy z tych leków powinien być stosowany co najmniej 6 miesięcy, z wyjątkiem przypadków nietolerancji na lapatynib. Kryterium włączenia do badania stanowiła udokumentowana progresja po leczeniu choroby zaawansowanej w przynajmniej dwóch liniach leczenia ukierunkowanych na receptor HER2, a progresja choroby powinna wystąpić zarówno w trakcie terapii z udziałem trastuzumabu, jak i lapatynibu. W badaniu wzięli udział pacjentki z chorobą mierzalną lub niemierzalną wg RECIST, wersja 1.1. Dodatkowo uczestnicy musieli spełniać warunki dotyczące frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF $\geq 50\%$), stanu sprawności (ECOG 0-2) i prawidłowej czynności narządów.

Do badania nie kwalifikowano chorych, u których stwierdzono występowanie neuropatii 3. stopnia, objawowych lub nieleczonych przerzutów do OUN, a także z wywiadem objawowej, zastoinowej niewydolności serca, zawału serca lub niestabilnej dławicy piersiowej w okresie 6 miesięcy poprzedzających kwalifikację.

Szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w badaniu *TH3RESA* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT *TH3RESA*.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> rak piersi HER2-dodatni (dodatni stan receptora HER2 wg prospektywnej oceny w centralnym laboratorium, we wcześniej pobranej tkance guza, zdefiniowany jako dodatni wynik hybrydyzacji in situ lub IHC 3+) zaawansowany rak piersi: nieresekcyjny miejscowo zaawansowany lub nieresekcyjny nawrót lub uogólniony (przerzutowy) choroba mierzalna lub niemierzalna wg RECIST, wersja 1.1 	<ul style="list-style-type: none"> neuropatia obwodowa w 3. lub wyższym stopniu nasilenia wg NCI CTCAE, wersja 4.0 objawowe lub nieleczone przerzuty do OUN lub leczenie przerzutów do OUN w okresie miesiąca poprzedzającego randomizację objawowa zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie, zawał serca w wywiadzie lub niestabilna dławica piersiowa w okresie 6 miesięcy poprzedzających randomizację
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie choroby zaawansowanej z udziałem trastuzumabu i lapatynibu oraz wcześniejsze leczenie taksanem w dowolnym stadium zaawansowania, przy co najmniej 6-tygodniowej ekspozycji na każdy z wymienionych leków, z wyjątkiem sytuacji stwierdzonej nietolerancji lapatynibu udokumentowania progresja choroby w ocenie badacza po leczeniu zaawansowanego raka piersi z udziałem co najmniej dwóch terapii ukierunkowanych na receptor HER2; do progresji musiało dojść zarówno w trakcie terapii z udziałem trastuzumabu, jak i w trakcie terapii z udziałem lapatynibu 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejszy udział w badaniu klinicznym trastuzumabu emtanzyny
Parametry laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> prawidłowa czynność narządów (w tym liczba płytek krwi > 100000 komórek/mm³ oraz AST i ALT ≤ 2,5 × GGN) 	–
Inne	<ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat 0-2 wg ECOG LVEF ≥ 50% (ocena echokardiograficzna lub MUGA) 	–

1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania *TH3RESA* zakwalifikowano 602 pacjentki, z czego 404 przypisano do leczenia trastuzumabem emtanzyną, a 198 do leczenia według wyboru lekarza.

W obu losowo utworzonych grupach charakterystyki wyjściowe populacji nie różniły się istotnie pod względem cech klinicznych i demograficznych, co świadczy o właściwym zbalansowaniu ramion badania. Mediana wieku kształtowała się w zakresie 53-54 lat, a większość uczestniczek badania było rasy białej. U zdecydowanej większości chorych (94%-97%) przy kwalifikacji do badania stwierdzano przerzutowego raka piersi. Dodatni stan receptorów hormonalnych (ER i/lub PgR) odnotowano

w obu grupach u około połowy chorych. Stan sprawności większości pacjentek był w nieznacznym stopniu ograniczony objawami choroby (ECOG 0: 41-45%, ECOG 1: 50-51%).

Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia zaawansowanego raka piersi (nie uwzględniając leczenia hormonalnego) wynosiła w obu grupach 4. W obu analizowanych subpopulacjach pacjentek 10-14% chorych przebyło leczenie bezobjawowych przerzutów do mózgu.

Szczegóły dotyczące najważniejszych charakterystyk klinicznych oraz demograficznych chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu TH3RESA.

Charakterystyka		T-DM1 N = 404	TPC N = 198
Wiek [lata]	Mediana (zakres)	53 (27-89)	54 (28-85)
	<65, n (%)	345 (85%)	164 (83%)
	65-74, n (%)	46 (11%)	28 (14%)
	≥75, n (%)	13 (3%)	6 (3%)
Rasa biała, n (%)		325 (80%)	161 (81%)
Region, n (%)	USA	99 (25%)	48 (24%)
	Europa Zachodnia	171 (42%)	85 (43%)
	Inny	134 (33%)	65 (33%)
Stan sprawności wg ECOG [^] , n (%)	0	180 (45%)	82 (41%)
	1	200 (50%)	101 (51%)
	2	22 (5%)	15 (8%)
Status ER/PgR [†] , n (%)	ER(+) i /lub PgR(+)	208 (51%)	103 (52%)
	ER(-) i PgR(-)	185 (46%)	85 (43%)
	Nieznany	11 (3%)	10 (5%)
Choroba trzewna, n (%)		302 (75%)	150 (76%)
Zaawansowanie choroby, n (%)	Rak przerzutowy	391 (97%)	187 (94%)
	Rak nieoperacyjny miejscowo zaawansowany lub nawrotowy	13 (3%)	11 (6%)
Liczba wcześniejszych linii leczenia zaawansowanego raka piersi (z wyłączeniem leczenia hormonalnego) ^{&}	Mediana (zakres)	4 (1-14)	4 (1-19)
	≤3, n (%)	131 (33%)	78 (39%)
	4-5, n (%)	149 (37%)	65 (33%)
	>5, n (%)	122 (30%)	55 (28%)
Wcześniejsza terapia anti-HER2 [†]	Trastuzumab, n (%)	404 (100%)	198 (100%)
	Czas trwania, mediana (zakres) [miesiące]	24,3 (1,4-140,5)	23,7 (0,7-508,8)
	Lapatynib, n (%)	404 (100%)	198 (100%)
	Czas trwania, mediana (zakres) [miesiące]	7,98 (0,1-71,2)	7,62 (0,1-48,0)
Wcześniej leczone, bezobjawowe przerzuty do mózgu, n (%)		40 (10%)	27 (14%)

- [^] u dwóch pacjentek w grupie T-DM1 brakowało oceny sprawności wg ECOG, odsetki zostały obliczone dla grupy 402 chorych;
[&] u dwóch pacjentek w grupie T-DM1 brakowało informacji o wcześniejszej terapii zaawansowanego raka piersi, proporcje zostały obliczone dla grupy 402 chorych;
[†] dane z publikacji *Krop 2014*.

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

Terapie przypisywane w procesie randomizacji

W badaniu chore poddano randomizacji do jednego z dwóch ramion badania: trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) lub leczenia jednym ze schematów zaproponowanych przez lekarza (TPC).

W grupie eksperymentalnej (T-DM1) pacjentkom podawano dożylnie trastuzumab emtanzyny w dawce 3,6 mg/kg co 21 dni.

Leczenie w grupie kontrolnej (TPC) opierało się na decyzji lekarza, który dokonywał wyboru leczenia spośród metod terapeutycznych dopuszczonych protokołem badania. U każdego chorego w grupie TPC musiało zostać zastosowane leczenie systemowe, z udziałem leków dopuszczonych do obrotu, stosowanych zgodnie z miejscową praktyką i odpowiednio do potrzeb indywidualnych pacjentek. Możliwe opcje obejmowały: chemioterapię (dowolny lek w monoterapii), hormonoterapię – w przypadku chorych na raka hormonowrażliwego (monoterapia lub skojarzenie dwóch leków) oraz leczenie ukierunkowane na receptor HER2 (monoterapia, podwójna blokada HER2 lub leczenie skojarzone z pojedynczym lekiem cytotoksycznym lub hormonalnym). Stosowanie wyłącznie leczenia podtrzymującego (*best supportive care*), w tym paliatywnej radioterapii, nie było dozwolone (tj. jeżeli nie stosowano także leczenia systemowego).

W obu grupach badania terapię kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania. Od momentu upublicznienia wyników badania *EMILIA* protokół badania *TH3RESA* pozwalał pacjentkom na przechodzenie po wystąpieniu progresji z grupy kontrolnej na leczenie trastuzumabem emtanzyny (*cross-over*). Ostatecznie z tej możliwości skorzystały 93/198 (47%) osoby w grupie TPC. Wpływ *cross-over* na wyniki oceniano w analizie wrażliwości.

Szczegółowo kluczowe cechy interwencji ocenianej i kontrolnej, stosowanej w badaniu *TH3RESA* zestawiono poniżej w tabeli.

Tabela 42. Opis interwencji stosowanej w badaniu TH3RESA.

T-DM1		TPC
Stosowane leki	Trastuzumab emtanzyna	Leczenie systemowe z udziałem leków dopuszczonych do obrotu, wg wyboru lekarza (możliwe opcje): <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia (dowolny lek w monoterapii)

T-DM1		TPC
		<ul style="list-style-type: none"> • hormonoterapia (monoterapia lub skojarzenie dwóch leków; wyłącznie u chorych na raka hormonowrażliwego) • leczenie ukierunkowane na receptor HER2 (monoterapia, podwójna blokada HER2 lub leczenie skojarzone z pojedynczym lekiem cytotoksycznym lub hormonalnym)
Dawkowanie	3,6 mg/kg i.v. co 21 dni	Zgodnie z miejscową praktyką, odpowiednio do indywidualnych potrzeb chorych
Zasady kontynuacji leczenia	Do progresji choroby lub toksyczności niemożliwej do opanowania	Do progresji choroby lub toksyczności niemożliwej do opanowania
Możliwość cross-over	Nie	Tak (opcja dostępna od momentu upublicznienia wyników badania <i>EMILIA</i>)

Redukcja dawki w grupie T-DM1 była dozwolona jeśli wystąpiły zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku, np. trombocytopenia, hepatotoksyczność lub inne klinicznie znaczące objawy toksyczności. W razie potrzeby dawka mogła zostać zredukowana do 3,0 mg/kg, a następnie do 2,4 mg/kg. Występowanie zdarzeń niepożądanych, wymagających dalszego zmniejszenia dawki (do poniżej 2,4 mg/kg), skutkowało wykluczeniem z badania. Dopuszczalne było wstrzymanie podawania T-DM1 do 42 dni od ostatniej dawki, w związku z wystąpieniem związanych z leczeniem: małopłytkowości, hepatotoksyczności, neurotoksyczności, kardiotoxyczności, reakcji związanych z wlewem lub nadwrażliwości, toksyczności płucnej lub jakiegokolwiek innej klinicznie istotnej toksyczności związanej z lekiem, o ile toksyczność nie została złagodzona do 1. stopnia nasilenia lub stanu wyjściowego.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Miles 2014* przedstawiono dane dotyczące modyfikacji dawkowania T-DM1 w zależności od obecności bądź nieobecności przerzutów do wątroby i poziomu aktywności transaminaz wątrobowych (ALT). Większość uczestników badania ze stwierdzonymi przerzutami w wątrobie, niezależnie od wyniku początkowego badania aktywności ALT, nie wymagało redukcji dawki podczas leczenia trastuzumabem emtanzyną.

Terapie zastosowane w grupie kontrolnej

W grupie kontrolnej większość chorych otrzymała, jako leczenie wybrane przez lekarza prowadzącego, leczenie skojarzone z udziałem leku ukierunkowanego na receptor HER2 (83%), tj. trastuzumabu lub lapatynibu (10% chorych otrzymało trastuzumab z lapatynibem). Pozostałe pacjentki w grupie TPC zostały poddane chemioterapii pojedynczym lekiem cytotoksycznym (17%). Spośród chemioterapeutyków, stosowanych w połączeniu z lekiem anty-HER2 lub w monoterapii, najczęstszym wyborem była winorelbina (32%) i gemcytabina (16%); rzadziej stosowano erybulinę (9%), paklitaksel (9%) i docetaksel (5%). Bardziej szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu TH3RESA – terapie systemowe zastosowane zgodnie z wyborem lekarzy w grupie TPC.

Rodzaje leczenia systemowego i oraz cytostatyki stosowane w grupie TPC (N = 185)	n (%)
Kategorie leczenia systemowego	
Leczenie skojarzone z udziałem leku ukierunkowanego na receptor HER2, w tym:	153 (83%)
• trastuzumab + chemioterapia	126 (68%)
• trastuzumab + lapatynib	19 (10%)
• trastuzumab + hormonoterapia	3 (2%)
• lapatynib + chemioterapia	5 (3%)
Chemioterapia pojedynczym lekiem cytotoksycznym	31 (17%)
Trastuzumab emtanzyna w monoterapii	1 (<1%)*
Leki cytotoksyczne (stosowane w połączeniu lub bez połączenia z leczeniem ukierunkowanym na receptor HER2)	
Winorelbina	59 (32%)
Gemcytabina	29 (16%)
Erybulina	16 (9%)
Paklitaksel	16 (9%)
Docetaksel	10 (5%)
Inne	32 (17%)

* jedna pacjentka przypisana w wyniku randomizacji do grupy TPC, u której zaplanowano leczenie trastuzumabem z gemcytabiną otrzymała w wyniku pomyłki 2 cykle T-DM1.

Czas trwania leczenia

Dane dotyczące przeciętnego czasu leczenia w grupie T-DM1 i TPC w momencie odcięcia danych do analizy przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego przedstawiono w tabeli poniżej. W momencie odcięcia danych do ostatecznej analizy przeżycia całkowitego mediana czasu trwania leczenia trastuzumabem emtanzyną w badaniu TH3RESA wynosiła 5,22 miesiące dla grupy T-DM1 i 2,79 miesięcy dla grupy TPC. W obu grupach leczenie prowadzono do progresji lub toksyczności niemożliwej do opanowania, zatem dłuższy przeciętny czas leczenia w grupie T-DM1 wynika z wyższej skuteczności i/lub lepszego bezpieczeństwa tej terapii.

Tabela 44. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu TH3RESA – czas trwania leczenia.

Etap analizy	T-DM1	TPC
Ostateczna analiza PFS	Mediana: 4,24 mies.	Mediana: 2,66 mies.

Etap analizy	T-DM1	TPC
	IQR: 2,23-6,24	IQR: 1,05-4,34
Ostateczna analiza OS	Mediana: 5,22 mies. [^] IQR: 2,23-10,38	Mediana: 2,79 mies. [^] IQR: 1,18-5,63

[^] mediany czasu trwania leczenia wyznaczone dla fazy randomizowanej, tj. bez uwzględnienia czasu leczenia pacjentek, które przeszły z grupy kontrolnej do grupy T-DM1; mediana czasu trwania leczenia trastuzumabem emtanzyną u pacjentek po *cross-over* wynosiła 4,5 mies. (IQR 2,3-6,9).

Leczenie stosowane po ukończeniu terapii ocenianych w badaniu

Leczenie kolejnej linii, po progresji w toku terapii otrzymywanej w ramach badania, otrzymało 44,8% pacjentek w ramieniu T-DM1 i 64,6% chorych w ramieniu TPC. Wśród chorych przypisanych do TPC odsetek pacjentek, które otrzymały leczenie anty-HER2 w kolejnych liniach był wyższy, niż w grupie T-DM1 (75,3% vs 32,7%), co wynikało z dostępności opcji *cross-over* w grupie TPC. Częstość stosowania w kolejnych liniach chemioterapii i hormonoterapii była zbliżona pomiędzy ramionami badania.

Tabela 45. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu TH3RESA – terapie stosowane po progresji; T-DM1 vs TPC.

Leczenie	T-DM1 N = 404 n (%*)	TPC N = 198 n (%*)
Leczenie po progresji ogółem [†]	181 (44,8%)	128 (64,6%)
Leczenie ukierunkowane na receptor HER2 ^{&}	132 (32,7%)	56 (28,3%) [^] T-DM1 ^ε : 93 (47,0%)
Chemioterapia	159 (39,4%)	66 (33,3%)
Hormonoterapia	36 (8,9%)	10 (5,1%)
Inne	16 (4,0%)	4 (2,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[†] pacjentki mogły otrzymać >1 terapię;

[&] pacjentki, które otrzymały terapię ukierunkowaną na receptor HER2 mogły otrzymać >1 terapię;

[^] z wykluczeniem pacjentek, u których po *cross-over* zastosowano T-DM1 (N = 93);

^ε leczenie w ramach *cross-over*.

1.6.4. Skuteczność kliniczna

Definicje punktów końcowych

Ocena skuteczności leczenia badania TH3RESA oparta była na istotnych klinicznie punktach końcowych – przeżyciu całkowitym (OS, z ang. *Overall Survival*) i przeżyciu bez progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response Rate*), czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration Of Response*), 6-miesięczne i 1-roczone przeżycie całkowite oraz bezpieczeństwo. Ponadto jako drugorzę-

dowe punkty końcowe oceniono wyniki zorientowane na pacjenta (PROs, z ang. *Patient-Reported Outcomes*): ogólny stan zdrowia i jakość życia związaną ze zdrowiem, objawy i funkcjonowanie w różnych obszarach życia – przy użyciu kwestionariusza *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30* (EORTC QLQ-C30) oraz czas do progresji dolegliwości bólowych – za pomocą kwestionariusza *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Bone Metastasis* (EORTC QLQ-BM22) i oceny zużycia leków opioidowych.

Szczegółowe informacje dotyczące definicji i sposobu oceny poszczególnych punktów końcowych skuteczności w badaniu *TH3RESA* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Zestawienie definicji i sposobu oceny punktów końcowych ocenianych w badaniu *TH3RESA*.

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
Przeżycie całkowite* (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>)	Okres od randomizacji do śmierci bez względu na przyczynę
Przeżycie bez progresji* (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)	Czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby wg RECIST lub śmierci bez względu na przyczynę, w zależności co pojawi się pierwsze
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Objective Response Rate</i>)	Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza wg RECIST, w populacji pacjentek, u których wyjściowo stwierdzono chorobę mierzalną
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. <i>Duration of Response</i>)	Czas od pierwszej oceny guza, podczas której stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie do momentu pierwszej udokumentowanej progresji choroby wg RECIST v1.1 dokonanej przez badacza lub śmierci, w zależności co wystąpi pierwsze
6-miesięczne i 1-letnie przeżycie całkowite	Estymacja skumulowanego odsetka pacjentek, którzy przeżyli odpowiednio 6 miesięcy i rok metodą Kaplana-Meiera
Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs, z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)	Ocenę za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BM22 prowadzono przed podaniem leczenia i na początku każdego cyklu terapii; Klinicznie istotna poprawa stwierdzana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oznaczała poprawę o ≥ 10 punktów stwierdzoną w ≥ 1 ocenie przeprowadzonej po ocenie wstępnej; poprawa została zdefiniowana jako wzrost wyniku o ≥ 10 punktów w podskalach ogólnego stanu zdrowia/jakości życia i podskalach funkcjonalnych oraz zmniejszenie wyniku o ≥ 10 punktów w skalach objawowych; Czas do progresji dolegliwości bólowych (TPP) zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego wzrostu w zużyciu narkotycznych leków przeciwbólowych i/lub zwiększenie o 10 punktów indeksu charakterystyki bólu wg oceny w kwestionariuszu EORTC QLQ-BM22

* pierwszorzędowy punkt końcowy.

1.6.4.1. Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite oceniono w badaniu *TH3RESA* jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Analiza OS została przeprowadzona w populacji ITT. W badaniu dokonano także oceny przeżycia całkowitego w podgrupach uwzględniających miejsce zamieszkania, liczbę poprzednich linii leczenia, stan choroby, status receptorowy, kategorię leczenia z wyboru lekarza, wiek i obecność zmian w mózgu.

Mediana okresu obserwacji w dniu odcięcia danych do ostatecznej analizy OS (*Krop 2017*) wynosiła 30,5 miesiąca (95% CI: 29,8; 31,2). Wyniki oceny przeżycia całkowitego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT i w podgrupach; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.

Populacja / podgrupy	T-DM1			TPC			HR (95% CI)
	N	n (%*) zgonów	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%*) zgonów	Mediana (95% CI) [mies.]	
Analiza ITT							
Analiza główna							
ITT	404	221 (54,7%)	22,7 (19,4; 27,5)	198	117 (59,1%)	15,8 (13,5; 18,7)	0,68 (0,54; 0,85); p = 0,0007
Analiza wrażliwości (pacjentki cenzorowane w momencie cross-over)							
ITT	404	bd.	22,7 (19,4; 27,5)	198	bd.	15,6 (12,5; 22,5)	0,58 (0,43; 0,77); p = 0,0002
Analiza w podgrupach							
Region							
USA	99	46 (46,5%)	30,1 (21,2; 33,6)	48	16 (33,3%)	NE (12,5; NE)	1,04 (0,59; 1,84)
Europa Zachodnia	171	103 (60,2%)	21,8 (18,2; 27,2)	85	59 (69,4%)	14,9 (12,6; 17,1)	0,66 (0,48; 0,91)
Inny	134	72 (53,7%)	20,6 (17,0; 28,0)	65	42 (64,6%)	16,1 (12,3; 21,9)	0,62 (0,42; 0,90)
Liczba poprzednich linii leczenia zaawansowanego raka piersi (z wyłączeniem hormonoterapii)							
≤3	125	64 (51,2%)	24,0 (20,7; NE)	75	38 (50,7%)	17,0 (14,0; 33,0)	0,73 (0,49; 1,09)
>3	279	157 (56,3%)	21,6 (18,1; 27,0)	123	79 (64,2%)	15,5 (12,6; 21,1)	0,65 (0,50; 0,86)
Umiejscowienie przerzutów							
Przerzuty do narządów trzewnych	301	167 (55,5%)	21,8 (19,1; 26,9)	150	87 (58,0%)	15,6 (13,3; 21,1)	0,71 (0,55; 0,92)
Przerzuty poza narządami trzewnymi	103	54 (52,4%)	27,2 (18,1; 32,3)	48	30 (62,5%)	17,0 (12,5; 26,2)	0,65 (0,42; 1,02)
Stan receptorów hormonalnych[^]							
ER(+) i/lub PR(+)	208	106 (51,0%)	26,3 (20,1; 32,1)	105	62 (59,0%)	16,4 (13,4; 25,8)	0,71 (0,52; 0,97)
ER(-) i PR(-)	185	108 (58,4%)	21,2 (17,1; 26,9)	85	52 (61,2%)	15,5 (12,6; 17,8)	0,65 (0,46; 0,90)
Grupa wiekowa							
< 65 lat	345	188 (54,5%)	23,1 (19,4; 27,8)	164	95 (58,9%)	16,1 (13,9; 22,2)	0,71 (0,55; 0,91)
65-74 lat	46	28 (60,9%)	18,2 (14,3; 28,3)	28	17 (60,7%)	13,5 (11,5; 21,9)	0,73 (0,40; 1,34)
≥ 75 lat	13	5 (38,5%)	31,8 (13,5; NE)	6	5 (83,3%)	16,4 (12,4; 24,7)	0,27 (0,07; 1,04)

Populacja / podgrupy	T-DM1			TPC			HR (95% CI)
	N	n (%*) zgonów	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%*) zgonów	Mediana (95% CI) [mies.]	
Zmiany w mózgu							
Tak	44	30 (68,2%)	17,3 (10,3; 26,2)	28	18 (64,3%)	12,6 (7,4; 21,2)	0,62 (0,34; 1,13)
Nie	360	191 (53,1%)	23,7 (20,6; 28,2)	170	99 (58,2%)	16,4 (14,0; 22,3)	0,70 (0,55; 0,89)
Leczenie stosowane w grupie kontrolnej (w ramach TPC)							
Skojarzenie z leczeniem ukierunkowanym na HER2	404	221 (54,7%)	22,7 (19,4; 27,5)	154	95 (61,7%)	17,1 (14,9; 22,5)	0,75 (0,59; 0,95)
Chemioterapia (monoterapia)	404	221 (54,7%)	22,7 (19,4; 27,5)	31	22 (71,0%)	11,5 (7,4; 15,8)	0,44 (0,28; 0,68)
Leczenie w grupie kontrolnej (w ramach TPC) z udziałem trastuzumabu							
Tak	404	221 (54,7%)	22,7 (19,4; 27,5)	149	92 (61,7%)	17,7 (14,9; 24,5)	0,76 (0,60; 0,97)
Nie	404	221 (54,7%)	22,7 (19,4; 27,5)	49	25 (51,0%)	12,3 (7,4; 15,8)	0,43 (0,28; 0,65)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ 19 pacjentek nie posiadało oznaczenia stanu receptorów hormonalnych.

W analizowanym okresie czasu odsetek zgonów był niższy wśród chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do pacjentek poddanych terapii jednym ze schematów leczenia systemowego wybranych przez lekarza (54,7% vs 59,1%). Mediana całkowitego przeżycia w grupie T-DM1 wyniosła 22,7 miesięcy i była dłuższa od analogicznego wskaźnika w grupie TPC (15,8 mies.). Roczne przeżycie całkowite, estymowane funkcją Kaplana-Meiera na etapie oceny śródkresowej (*Krop 2014*) wyniosło 68,6% (95% CI: 59,9; 77,3) w grupie T-DM1 i 56,9% (95% CI: 42,2; 71,6) w grupie TPC. Analogiczny wskaźnik dla 6 miesięcy wyniósł 90,9% (95% CI: 87,8; 94,0) i 78,3% (95% CI: 71,5; 85,2) odpowiednio w grupie T-DM1 i TPC. Ostateczna analiza hazardu względnego (*Krop 2017*) wykazała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych leczonych T-DM1, o 32% w porównaniu do grupy kontrolnej; HR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,85); p = 0,0007. Biorąc pod uwagę wielkość zmniejszenia ryzyka uzyskany wynik jest także istotny klinicznie.

Wyniki analizy wrażliwości (*post-hoc*), w której obserwacje chorych w grupie kontrolnej, u których po progresji choroby doszło do zmiany leczenia na T-DM1, zostały ucięte w momencie *cross-over*, były spójne z wynikami analizy głównej i potwierdziły istotną statystycznie i klinicznie poprawę całkowitego przeżycia u chorych w grupie T-DM1; HR = 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77); p = 0,0002.

Wyniki analizy przeżycia całkowitego w podgrupach pacjentek były wysoce spójne z wynikami analizy ITT i konsekwentnie wskazywały na poprawę OS u chorych leczonych TD-M1 w porównaniu z TPC, bez względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia choroby zaawansowanej, obecność choroby

trzewnej, stan receptorów hormonalnych, wiek i obecność zmian w mózgu. Zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie T-DM1 było szczególnie wyrażone w porównaniu do podgrupy chorych leczonych lekiem cytotoksycznym w monoterapii (bez skojarzenia z lekiem ukierunkowanym na receptor HER2) oraz w porównaniu do podgrupy chorych z kontroli leczonych bez udziału trastuzumabu; niemniej istotny statystycznie i klinicznie (zmniejszenie ryzyka zgonu o > 20%) efekt stosowania T-DM1 był utrzymany także w porównaniach względem leczenia skojarzonego z udziałem leków anty-HER2 (trastuzumab i/lub lapatynib). Jedyny wynik odbiegający co do kierunku różnicy od analizy głównej uzyskano w analizie podgrup względem regionów geograficznych – korzyść z T-DM1 została potwierdzona u chorych leczonych w Europie Zachodniej i „innych”, natomiast pacjentki leczone w USA nie uzyskiwały poprawy OS względem grupy kontrolnej; szeroki 95% przedział ufności wokół HR wskazuje na bardzo duże zróżnicowanie wyników poszczególnych chorych, co przy stosunkowo małej liczebności tej podgrupy utrudnia wyprowadzanie wniosków jej dotyczących.

1.6.4.2. *Przeżycie bez progresji choroby (PFS)*

Przeżycie bez progresji stanowiło w badaniu TH3RESA drugi pierwszorzędowy punkt końcowy (*co-primary endpoint*). Wyniki ostatecznej analizy PFS zostały przedstawione w pierwszej publikacji Krop 2014, dla okresu obserwacji o medianie 7,2 miesiąca (IQR: 5,0-10,1). W tabeli poniżej zebrano wyniki uzyskane w populacji ITT oraz w wyodrębnionych podgrupach.

Tabela 48. *Przeżycie bez progresji (PFS); w populacji ITT i w podgrupach; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.*

Populacja / podgrupy	T-DM1			TPC			HR (95% CI)
	N	n (%*) zdarzeń	Mediana (95% CI) [†] [mies.]	N	n (%*) zdarzeń	Mediana (95% CI) [†] [mies.]	
Analiza ITT							
ITT	404	219 (54,2%)	6,2 (5,59; 6,87)	198	129 (65,2%)	3,3 (2,89; 4,14)	0,53 (0,42; 0,66); p < 0,0001
Analiza w podgrupach							
Grupa wiekowa							
< 65 lat	345	191 (55,4%)	5,8	164	108 (65,9%)	3,4	0,55 (0,44; 0,70)
65-74	46	25 (54,3%)	6,9	28	17 (60,7%)	3,2	0,42 (0,22; 0,80)
≥ 75 lat	13	3 (23,1%)	NE	6	4 (66,7%)	3,0	0,14 (0,02; 0,79)
Region							
USA	99	58 (58,6%)	5,8	48	24 (50,0%)	4,1	0,71 (0,44; 1,14)
Europa Zachodnia	171	91 (53,2%)	6,9	85	61 (71,8%)	3,2	0,44 (0,32; 0,61)

Populacja / podgrupy	T-DM1			TPC			HR (95% CI)
	N	n (%*) zdarzeń	Mediana (95% CI) [†] [mies.]	N	n (%*) zdarzeń	Mediana (95% CI) [†] [mies.]	
Inny	134	70 (52,2%)	5,8	65	44 (67,7%)	3,1	0,53 (0,36; 0,78)
Rasa							
Biała	325	177 (54,5%)	6,3	161	104 (64,6%)	3,4	0,50 (0,39; 0,64)
Azjatycka	57	30 (52,6%)	5,4	24	17 (70,8%)	2,8	0,63 (0,35; 1,14)
Inna	22	12 (54,5%)	6,6	13	8 (61,5%)	3,3	0,57 (0,23; 1,41)
Stan sprawności wg ECOG							
0	180	84 (46,7%)	7,0	82	48 (58,5%)	3,6	0,44 (0,31; 0,64)
1	200	120 (60,0%)	5,4	101	68 (67,3%)	3,1	0,63 (0,47; 0,85)
2	22	13 (59,1%)	6,9	15	13 (86,7%)	1,6	0,41 (0,19; 0,92)
Stan receptorów hormonalnych[^]							
ER(+) i/lub PR(+)	208	109 (52,4%)	5,9	103	66 (64,1%)	3,9	0,56 (0,41; 0,76)
ER (-) i PR (-)	185	105 (56,8%)	6,0	85	58 (68,2%)	2,9	0,51 (0,37; 0,71)
Nieznany	11	5 (45,5%)	8,3	10	5 (50,0%)	3,9	0,17 (0,03; 0,93)
Umiejscowienie przerzutów							
Przerzuty do narządów trzewnych	302	168 (55,6%)	6,2	150	95 (63,3%)	3,4	0,56 (0,44; 0,72)
Przerzuty poza narządami trzewnymi	102	51 (50,5%)	6,7	48	34 (70,8%)	3,1	0,41 (0,26; 0,64)
Przerzuty do wątroby (doniesienie konferencyjne Miles 2014, data odcięcia: 11 lutego 2013 r.)							
Chorzy bez przerzutów do wątroby	241	bd.	bd.	123	bd.	bd.	0,54 (0,40; 0,72)
Chorzy z przerzutami do wątroby	163	bd.	bd.	75	bd.	bd.	0,51 (0,36; 0,73)
Chorzy z przerzutami do wątroby, ALT ≤ 1 × GGN	117	bd.	6,5	56	bd.	2,8	0,481 (0,308; 0,752) p = 0,0011
Chorzy z przerzutami do wątroby, ALT > 1 × GGN	46	bd.	5,4	19	bd.	2,8	0,560 (0,279; 1,125) p = 0,0984
Liczba poprzednich linii leczenia zaawansowanego raka piersi (z wyłączeniem hormonoterapii)							
≤3	131	60 (45,8%)	6,9	78	49 (62,8%)	3,3	0,48 (0,32; 0,70)
>3	271	158 (58,3%)	5,8	120	80 (66,7%)	3,4	0,55 (0,42; 0,72)
Wcześniej leczone bezobjawowe przerzuty do mózgu							
Tak	40	24 (60,0%)	5,8	27	16 (59,3%)	2,9	0,47 (0,24; 0,89)
Nie	364	195 (53,6%)	6,2	171	113 (66,1%)	3,6	0,53 (0,42; 0,66)

Populacja / podgrupy	T-DM1			TPC			HR (95% CI)
	N	n (%*) zdarzeń	Mediana (95% CI) [†] [mies.]	N	n (%*) zdarzeń	Mediana (95% CI) [†] [mies.]	
Leczenie w grupie kontrolnej (w ramach TPC) z udziałem trastuzumabu							
Tak	404	219 (54,2%)	6,2 (5,59; 6,87)	149	101 (67,8%)	3,2 (2,83; 4,11)	0,56 (0,44; 0,71); p<0,0001
Nie	404	219 (54,2%)	6,2 (5,59; 6,87)	49	28 (57,1%)	3,4 (1,61; 4,63)	0,43 (0,28; 0,65); p<0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† podano, jeśli dostępny w publikacji;

^ oznaczony przy wstępnym rozpoznaniu raka piersi.

Analiza populacji ITT wykazała statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji wśród pacjentek otrzymujących trastuzumab emtanzynę w porównaniu z chorymi z grupy TPC; HR = 0,53 (95% CI: 0,42; 0,66); p < 0,0001. Zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu związane ze stosowaniem T-DM1 o 47% jest wynikiem klinicznie istotnym. Mediana PFS w grupie T-DM1 była dłuższa niż w grupie TPC; 6,2 (95% CI: 5,59; 6,87) vs 3,3 (95% CI: 2,89; 4,14).

Wyniki analizy przeżycia bez progresji w podgrupach pacjentek były wysoce spójne z wynikami analizy ITT i konsekwentnie wskazywały na poprawę PFS u chorych leczonych TD-M1 w porównaniu z TPC, bez względu na wiek, region geograficzny, rasę, wyjściowy stan sprawności wg ECOG, stan receptorów hormonalnych, umiejscowienie przerzutów odległych, liczbę wcześniejszych linii leczenia choroby zaawansowanej, jak i wcześniejszą obecność bezobjawowych przerzutów do mózgu (leczonych). Korzystny efekt T-DM1 potwierdzono także w porównaniu do podgrup chorych otrzymujących w ramach TPC leczenie z udziałem lub bez udziału trastuzumabu.

Przerzuty do wątroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (w ocenie badaczy) było istotnie statystycznie dłuższe u chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną, w porównaniu z TPC, zarówno w podgrupie bez wyjściowych przerzutów do wątroby [HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,72)], jak i z przerzutami do wątroby [HR = 0,51 (95% CI: 0,36; 0,73)].

Przeżycie wolne od progresji choroby uległo znamiennej wydłużeniu po zastosowaniu terapii T-DM1 w porównaniu z TPC wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby i prawidłową aktywnością ALT: HR = 0,481 (95% CI: 0,308; 0,752); p = 0,0011. W znacznie mniejszej podgrupie pacjentek z przerzutami do wątroby i podwyższoną aktywnością ALT stwierdzono nieistotny statystycznie trend na korzyść T-DM1: 0,560 (95% CI: 0,279; 1,125); p = 0,0984.

1.6.4.3. Odpowiedź na leczenie

W badaniu TH3RESA oceniono prawdopodobieństwo uzyskania przez pacjenta obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST, wersja 1.1. Wyniki oceny odpowiedzi zostały przedstawione w pierwszej publikacji *Krop 2014*, dla okresu obserwacji o medianie 7,2 miesiąca (IQR: 5,0-10,1). Ocena tego punktu końcowego była możliwa wyłącznie w populacji chorych, u których wyjściowo stwierdzono chorobę mierzalną. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Obiektywna odpowiedź na leczenie; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.

Populacja	T-DM1		TPC		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Pacjentki z chorobą mierzalną w momencie kwalifikacji do badania	345	108 (31,3%)	163	14 (8,6%)	3,64 (2,16; 6,16) p < 0,0001	0,23 (0,16; 0,29) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród pacjentek z mierzalną chorobą w momencie rozpoczęcia badania, 108 (31,3%) z 345 chorych z grupy T-DM1 osiągnęło obiektywną odpowiedź na leczenie ocenioną wg RECIST v.1.1 w porównaniu z 14 pacjentami (8,6%) spośród 163 chorych z grupy TPC. Prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi w toku leczenia T-DM1 było zatem ponad trzykrotnie wyższe niż w trakcie standardowego leczenia systemowego, a wynik był istotny statystycznie; RB = 3,64 (95% CI: 2,16; 6,16). Niska wartość NNT wskazuje także na istotność kliniczną opisanego wyniku; NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

1.6.4.4. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)

Ocena czasu utrzymywania się odpowiedzi u chorych, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie stanowiła drugorzędowy punkt końcowy badania TH3RESA. Wyniki przedstawiono w publikacji *Krop 2014*.

U chorych, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie w wyniku zastosowania T-DM1 (N = 108) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 9,7 miesiąca (95% CI: 6,6; 10,5), natomiast u chorych z odpowiedzią w grupie TPC (N = 14) mediana DoR nie została osiągnięta.

1.6.4.5. Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs)

1.6.4.5.1. Poprawa stanu zdrowia/jakości życia pacjenta w ocenie wg EORTC QLQ-C30

Ocenę stanu zdrowia/jakości życia w badaniu TH3RESA przeprowadzono przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Ocena obejmowała skale objawowe i funkcjonalne oraz wskaźnik ogólnego stanu zdrowia. Za poprawę istotną klinicznie w zakresie zdrowia ogólnego/jakości życia i funkcjonowania w poszczególnych obszarach życia przyjęto wzrost punktacji względem stanu wyjściowego o ≥ 10

punktów (wyższa liczba punktów oznacza lepszy stan zdrowia/jakość życia w danym obszarze). Za poprawę istotną klinicznie w zakresie skal objawowych przyjęto obniżenie punktacji względem stanu wyjściowego o ≥ 10 punktów (wyższa liczba punktów oznacza pogorszenie w zakresie danego objawu). Wyniki zostały przedstawione w doniesieniu konferencyjnym *Bartley 2014*.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny częstości uzyskiwania istotnie klinicznej poprawy w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w grupie T-DM1 i kontrolnej.

Tabela 50. Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy objawowej, funkcjonalnej i ogólnego stanu zdrowia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.

Punkt końcowy	T-DM1 N = 303 n* (% [†])	TPC N = 121 n* (% [†])	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Istotna klinicznie poprawa w skalach objawowych				
Zmęczenie	207 (68,3%)	69 (57,0%)	1,20 (1,01; 1,42) p = 0,0403	0,11 (0,01; 0,22) NNT = 9 (5; 97) p = 0,0310
Nudności/wymioty	80 (26,4%)	19 (15,7%)	1,68 (1,07; 2,65) p = 0,0248	0,11 (0,03; 0,19) NNT = 10 (6; 40) p = 0,0102
Ból	165 (54,5%)	68 (56,2%)	0,97 (0,80; 1,17) p = 0,7426	-0,02 (-0,12; 0,09) p = 0,7442
Duszność	125 (41,3%)	28 (23,1%)	1,78 (1,25; 2,53) p = 0,0013	0,18 (0,09; 0,27) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0001
Bezsenna	161 (53,1%)	55 (45,5%)	1,17 (0,94; 1,46) p = 0,1681	0,08 (-0,03; 0,18) p = 0,1517
Utrata apetytu	98 (32,3%)	38 (31,4%)	1,03 (0,76; 1,40) p = 0,8522	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,8512
Zaparcia	99 (32,7%)	32 (26,4%)	1,24 (0,88; 1,73) p = 0,2205	0,06 (-0,03; 0,16) p = 0,1974
Biegunka	56 (18,5%)	15 (12,4%)	1,49 (0,88; 2,53) p = 0,1393	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,1032
Istotna klinicznie poprawa w skalach funkcjonalnych				
Funkcjonowanie fizyczne	121 (39,9%)	48 (39,7%)	1,01 (0,78; 1,30) p = 0,9600	0,00 (-0,10; 0,11) p = 0,9599
Pełnienie ról społecznych	157 (51,8%)	49 (40,5%)	1,28 (1,00; 1,63) p = 0,0457	0,11 (0,01; 0,22) NNT = 9 (5; 109) p = 0,0329
Funkcjonowanie emocjonalne	169 (55,8%)	60 (49,6%)	1,12 (0,92; 1,38) p = 0,2625	0,06 (-0,04; 0,17) p = 0,2488
Funkcjonowanie poznawcze	133 (43,9%)	41 (33,9%)	1,30 (0,98; 1,71) p = 0,0696	0,10 (0,00; 0,20) p = 0,0525
Funkcjonowanie społeczne	167 (55,1%)	58 (47,9%)	1,15 (0,93; 1,42) p = 0,1961	0,07 (-0,03; 0,18) p = 0,1808

Punkt końcowy	T-DM1	TPC	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 303 n* (%†)	N = 121 n* (%†)		
Istotna klinicznie poprawa w skali ogólnego stanu zdrowia				
Ogólny stan zdrowia	175 (57,8%)	57 (47,1%)	1,23 (0,99; 1,52) p = 0,0595	0,11 (0,00; 0,21) p = 0,0466

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

& uwzględniono wyłącznie pacjentek z dostępnym wynikiem co najmniej jednej oceny *post-baseline*; z uwagi na koszty tłumaczenia kwestionariusza, ośrodki zlokalizowane w 6 krajach zostały wyłączone z oceny PROs (83 pacjentek);

† odsetki zostały odczytane z wykresów.

Ocena PROs na podstawie danych z badania *TH3RESA* wykazała, że leczenie trastuzumabem emtanzyną zamiast inną, wybraną przez lekarza terapią systemową, związane jest z istotnym statystycznie wzrostem prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjenta istotnego klinicznie zmniejszenia dolegliwości objawów choroby w postaci zmęczenia [RB = 1,20 (95% CI: 1,01; 1,42); NNT = 9 (95% CI: 5; 97)], nudności i wymiotów [RB = 1,68 (95% CI: 1,07; 2,65); NNT = 10 (95% CI: 6; 40)] oraz duszności [RB = 1,78 (95% CI: 1,25; 2,53); NNT = 6 (95% CI: 4; 12)]. Ponadto chorzy w grupie T-DM1 częściej niż pacjentki w grupie TPC uzyskiwali wynik świadczący o istotnej klinicznie poprawie w obszarze jakości życia związanym z pełnieniem ról społecznych; różnica na granicy istotności statystycznej [RB = 1,28 (95% CI: 1,00; 1,63), p = 0,0457; NNT = 9 (95% CI: 5; 109)].

Odsetek pacjentek wykazujących istotną klinicznie poprawę wskaźnika ogólnego stanu zdrowia był liczbowo wyższy w grupie T-DM1 w porównaniu do grupy TPC, ale różnica nie spełniła przyjętych kryteriów istotności statystycznej. Istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami nie stwierdzono także w pozostałych podskalach objawowych i funkcjonalnych EORTC QLQ-C30.

Dodatkowo, w celu dostarczenia pełniejszych informacji na temat doświadczeń pacjentek w trakcie leczenia trastuzumabem emtanzyną, w badaniu *TH3RESA* dokonano oceny objawów w rozbiciu na cykle leczenia (analiza eksploracyjna *post hoc*, opisana w doniesieniu konferencyjnym *Bartley 2014*). Ocena dotyczyła wyłącznie grupy T-DM1. Podano wartości dla cyklu 1. (stan wyjściowy), 2. (pierwszy pomiar *post-baseline*), 5. (odpowiadającego w przybliżeniu medianie PFS w ramieniu TPC) oraz 9. (odpowiadającego w przybliżeniu medianie PFS w ramieniu T-DM1).

W tabeli poniżej zestawiono odsetki pacjentek w ramieniu T-DM1, zgłaszających uciążliwość poszczególnych objawów w określonych cyklach leczenia.

Tabela 51. Odsetek pacjentek w grupie T-DM1 zgłaszających obciążenie objawami chorobowymi w rozbiciu na cykle choroby; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.

Etap leczenia	N	Objawy nieuciążliwe, %	Objawy nieznacznie uciążliwe, %	Objawy umiarkowanie uciążliwe, %	Objawy bardzo uciążliwe, %
Zmęczenie					
Ocena stanu wyjściowego, cykl 1 dzień 1	310	19%	45%	25%	11%
Ocena po 3 tygodniu, cykl 2 dzień 1	311	21%	49%	21%	9%
Ocena po 12 tygodniu, cykl 5 dzień 1	246	26%	50%	17%	7%
Ocena po 24 tygodniu, cykl 9 dzień 1	107	34%	47%	14%	5%
Ból					
Ocena stanu wyjściowego, cykl 1 dzień 1	310	34%	32%	22%	12%
Ocena po 3 tygodniu, cykl 2 dzień 1	311	41%	34%	19%	6%
Ocena po 12 tygodniu, cykl 5 dzień 1	246	44%	37%	14%	5%
Ocena po 24 tygodniu, cykl 9 dzień 1	107	46%	38%	9%	7%
Nudności/wymioty					
Ocena stanu wyjściowego, cykl 1 dzień 1	310	79%	15%	3%	3%
Ocena po 3 tygodniu, cykl 2 dzień 1	311	74%	21%	3%	2%
Ocena po 12 tygodniu, cykl 5 dzień 1	246	81%	16%	3%	0%
Ocena po 24 tygodniu, cykl 9 dzień 1	107	85%	14%	1%	0%
Biegunka					
Ocena stanu wyjściowego, cykl 1 dzień 1	310	80%	17%	2%	1%
Ocena po 3 tygodniu, cykl 2 dzień 1	311	88%	9%	2%	1%
Ocena po 12 tygodniu, cykl 5 dzień 1	246	86%	12%	2%	0%
Ocena po 24 tygodniu, cykl 9 dzień 1	107	88%	11%	1%	0%

Jako objawy najbardziej uciążliwe chorzy leczeni T-DM1 oceniali zmęczenie i uogólniony ból, a jako najmniej uciążliwe – nudności/wymioty i biegunkę. Największa zmiana liczbowa pomiędzy wartością wyjściową a wynikiem oceny w 9. cyklu leczenia dotyczyła odsetków chorych oceniających zmęczenie jako objaw nieuciążliwy – w toku leczenia trastuzumabem emtanzyną odsetek chorych oceniających zmęczenie jako nieuciążliwy wzrósł z 19% do 34% (poprawa o 15 p.p.), czemu towarzyszyło zmniejszenie

szanie proporcji chorych doświadczających tego objawu jako umiarkowanie lub bardzo uciążliwy. Podobnie w toku leczenia trastuzumabem emtanzyną obserwowano zwiększenie odsetka chorych oceniających jako nieuciążliwe dolegliwości bólowe z 34% do 46% (poprawa o 12 p.p.), przy jednoczesnym zmniejszeniu częstości oceny tego objawu jako umiarkowanie lub bardzo uciążliwy. Zmiany uciążliwości pozostałych ocenionych objawów zachodziły w podobnym kierunku, ale różnice pomiędzy wartościami wyjściowymi a końcowymi były znacznie mniejsze, niż w przypadku bólu i zmęczenia.

1.6.4.5.2. Czas do progresji dolegliwości bólowych (EORTC QLQ-BM22, zużycie leków opioidowych)

W zakresie oceny wyników zorientowanych na pacjenta w badaniu TH3RESA przeprowadzono analizę czasu do progresji dolegliwości bólowych (TPP, z ang. *Time To Pain Symptom Progression*), który zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego wzrostu zużycia opioidowych leków przeciwbólowych i/lub wzrostu o przynajmniej 10 punktów we wskaźniku bólu (*Pain Characteristics Score Index*) kwestionariusza EORTC QLQ-BM22.

Wyniki oceny TTP, opisane w doniesieniu konferencyjnym *Bartley 2014*, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Czas do progresji dolegliwości bólowych, wg oceny zużycia leków opioidowych i kwestionariusza EORTC QLQ-BM22; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.

Punkt końcowy	T-DM1		TPC		HR (95% CI)
	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
Czas do progresji dolegliwości bólowych	297	2,9	117	3,6	1,115 (0,819; 1,517); p = 0,4952

Czas do progresji dolegliwości bólowych był zbliżony w grupach T-DM1 i TPC. Niewielka różnica nie była istotna statystycznie. Ponadto w cytowanej pracy podano informację, że średnie nasilenie bólu wg oceny w kwestionariuszu EORTC QLQ-BM22 nie wykazywało klinicznie istotnych zmian w przebiegu badania.

1.6.5. Bezpieczeństwo

W badaniu TH3RESA przeprowadzono analizę bezpieczeństwa w populacji pacjentek, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę leku. Częstość zdarzeń niepożądanych i ich nasilenie oceniano wg kryteriów *National Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.0*, w okresie zaplanowanego leczenia. Wyniki oceny bezpieczeństwa opublikowano zarówno dla wcześniejszej (11 lutego 2013 r. – ostateczna analiza PFS), jak i późniejszej (13 lutego 2015 r. – ostateczna analiza OS) daty odcięcia danych. Do analizy własnej ekstrahowano dane pochodzące z analizy późniejszej, opisane

w drugiej publikacji z badania (*Krop 2017*) oraz dodatkowo te parametry, które raportowano wyłącznie w pierwszej publikacji (*Krop 2014*). Wyniki analizy *post-hoc* w podgrupach chorych z i bez przerzutów do wątroby przedstawiono w załączniku.

1.6.5.1. Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie i poważne

Ogólną częstość zdarzeń niepożądanych w grupach badania *TH3RESA* podano wyłącznie w pierwszej publikacji z badania, tj. wg oceny w okresie ostatecznej analizy PFS (*Krop 2014*). Wyniki oceny ciężkich oraz poważnych (w ≥ 3 . stopniu nasilenia) zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z publikacji bardziej aktualnej (*Krop 2017*). Dostępne wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane – dowolne, ciężkie i poważne; T-DM1 vs TPC; badanie *TH3RESA*.

Punkt końcowy	T-DM1 N = 403 n (%)	TPC N = 184 n (%)	RR (95% CI)* p	RD (95% CI)* p
AEs ogółem†	377 (93,5%)	163 (88,6%)	1,06 (1,00; 1,12) p = 0,0649	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0606
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	102 (25,3%)	41 (22,3%)	1,14 (0,83; 1,56) p = 0,4319	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4201
AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia (poważne)	161 (40,0%)	87 (47,3%)	0,84 (0,70; 1,03) p = 0,0886	-0,07 (-0,16; 0,01) p = 0,0968

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† *Krop 2014*.

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u większości pacjentek w grupach T-DM1 i TPC (93,5% vs 88,6%). Różnica nie była istotna statystycznie. Ponadto, z uwagi na znacznie większą ekspozycję na lek w grupie T-DM1 (dłuższy czas leczenia, z uwagi na dłuższe przeżycie bez progresji i/lub nieakceptowalnej toksyczności w tej grupie – patrz rozdz. 1.6.3.) niż TPC, autorzy badania wyrazili częstość AEs także w przeliczeniu na liczbę pacjento-lat terapii w porównywanych ramionach badania. Wskaźnik częstości AEs skorygowany ekspozycją na lek był niższy wśród chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną niż w grupie kontrolnej; 1789 vs 2014 zdarzeń na 100 pacjento-lat terapii.

Ze zbliżoną częstością odnotowywano także występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (25,3% vs 22,3%). Różnica nie była istotna statystycznie.

Poważne zdarzenia niepożądane (tj. w co najmniej 3. stopniu nasilenia) występowały u 40,0% i 47,3% chorych, odpowiednio w grupach T-DM1 i TPC; różnica nie była istotna statystycznie. Wskaźnik częstości AEs w ≥ 3 stopniu skorygowany ekspozycją na lek był niższy wśród chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną niż w grupie kontrolnej; 123,6 vs 278,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat terapii.

1.6.5.2. Zdarzenia niepożądane, bez względu na stopień nasilenia

W publikacjach z badania TH3RESA raportowano zdarzenia niepożądane w 1-2 stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentek w co najmniej jednej z grup badania oraz wszystkie zdarzenia niepożądane, jakie wystąpiły w 3, 4 i 5 stopniu nasilenia. Po zsumowaniu liczb pacjentek dostępnych w publikacjach obliczono ryzyko wystąpienia raportowanych zdarzeń niepożądanych, bez względu na ich stopień nasilenia. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej, w układzie uwzględniającym podstawowe klasy układowo-narządowe w klasyfikacji MedDRA. Wyniki istotnie statystycznie pogrubiono.

Tabela 54. Liczba i odsetek chorych z AEs bez względu na stopień nasilenia; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zakażenie dróg moczowych	403	28 (6,9%)	184	7 (3,8%)	1,83 (0,81; 4,10) p = 0,1448	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,0972
Zapalenie tkanki łącznej	403	7 (1,7%)	184	7 (3,8%)	0,46 (0,16; 1,28) p = 0,1369	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1832
Zakażenie płuściami	403	7 (1,7%)	184	2 (1,1%)	1,60 (0,34; 7,62) p = 0,5563	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5173
Zakażenie związane z zastosowaniem aparatury medycznej	403	4 (1,0%)	184	2 (1,1%)	0,91 (0,17; 4,94) p = 0,9160	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9174
Zakażenie	403	4 (1,0%)	184	1 (0,5%)	1,83 (0,21; 16,23) p = 0,5889	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5402
Posocznica	403	3 (0,7%)	184	0 (0,0%)	3,21 (0,17; 61,74) p = 0,4402	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2136
Zakażenie skóry	403	2 (0,5%)	184	1 (0,5%)	0,91 (0,08; 10,01) p = 0,9407	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9417
Zapalenie tkanki łącznej w okolicy cewnika	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Infekcja rany	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Pooperacyjne zakażenie rany	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zakażenie grzybicze	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Posocznica moczopochodna	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Bakteryjne zakażenie żołądkowo-jelitowe	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Posocznica związana z zastosowaniem aparatury medycznej	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zakażenie przetoki	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zapalenie naczyń chłonnych	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Bakteriemia <i>Clostridium</i>	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Posocznica neutropeniczna	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
Krwotok z guza	403	4 (1,0%)	184	0 (0,0%)	4,12 (0,22; 76,15) p = 0,3413	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1249
Ból nowotworowy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Rak szyjki macicy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Ból w obrębie guza	403	0 (0,0%)	184	3 (1,6%)	0,07 (0,00; 1,26) p = 0,0708	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1088
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Małopłytkowość	403	83 (20,6%)	184	7 (3,8%)	5,41 (2,55; 11,48) p < 0,0001	0,17 (0,12; 0,22) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001
Niedokrwistość	403	46 (11,4%)	184	21 (11,4%)	1,00 (0,62; 1,63) p = 0,9996	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9996
Neutropenia	403	31 (7,7%)	184	40 (21,7%)	0,35 (0,23; 0,55) p < 0,0001	-0,14 (-0,21; -0,08) NNT = 8 (5; 14) p < 0,0001
Leukopenia	403	9 (2,2%)	184	11 (6,0%)	0,37 (0,16; 0,89) p = 0,0254	-0,04 (-0,07; 0,00) NNT = 27 (14; 3572) p = 0,0483
Ból węzłów chłonnych	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Granulocytopenia	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Gorączka neutropeniczna	403	1 (0,2%)	184	7 (3,8%)	0,07 (0,01; 0,53) p = 0,0104	-0,04 (-0,06; -0,01) NNT = 29 (16; 134) p = 0,0130
Limfopenia	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zaburzenia układu immunologicznego						
Nadwrażliwość	403	10 (2,5%)	184	1 (0,5%)	4,57 (0,59; 35,40) p = 0,1462	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0404
Zaburzenia endokrynologiczne						
Hiperkalcemia spowodowana chorobą nowotworową	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Zmniejszony apetyt	403	65 (16,1%)	184	25 (13,6%)	1,19 (0,77; 1,82) p = 0,4312	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4153
Hipokaliemia	403	30 (7,4%)	184	4 (2,2%)	3,42 (1,22; 9,58) p = 0,0190	0,05 (0,02; 0,09) NNH = 19 (12; 52) p = 0,0018
Utrata masy ciała	403	18 (4,5%)	184	5 (2,7%)	1,64 (0,62; 4,36) p = 0,3180	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2682

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Hiperglikemia	403	11 (2,7%)	184	0 (0,0%)	10,53 (0,62; 177,77) p = 0,1025	0,03 (0,01; 0,05) p = 0,0027
Hiponatremia	403	8 (2,0%)	184	3 (1,6%)	1,22 (0,33; 4,54) p = 0,7693	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7606
Hipoalbuminemia	403	5 (1,2%)	184	0 (0,0%)	5,04 (0,28; 90,62) p = 0,2728	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0728
Hipofosfatemia	403	4 (1,0%)	184	1 (0,5%)	1,83 (0,21; 16,23) p = 0,5889	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5402
Hipokalcemia	403	4 (1,0%)	184	4 (2,2%)	0,46 (0,12; 1,81) p = 0,2637	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3180
Cukrzyca	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Hiperkalcemia	403	2 (0,5%)	184	1 (0,5%)	0,91 (0,08; 10,01) p = 0,9407	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9417
Hipermagnezemia	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Hiperurykemia	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Upośledzona tolerancja glukozy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Niedożywienie	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia psychiczne						
Splątanie	403	5 (1,2%)	184	1 (0,5%)	2,28 (0,27; 19,40) p = 0,4496	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3672
Zaburzenia układu nerwowego						
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	403	32 (7,9%)	184	6 (3,3%)	2,44 (1,04; 5,72) p = 0,0412	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (12; 101) p = 0,0127
Parestezja	403	28 (6,9%)	184	12 (6,5%)	1,07 (0,55; 2,05) p = 0,8494	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,8476
Obwodowa neuropatia	403	20 (5,0%)	184	10 (5,4%)	0,91 (0,44; 1,91) p = 0,8095	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8126
Obwodowa neuropatia czuciowa	403	20 (5,0%)	184	8 (4,3%)	1,14 (0,51; 2,54) p = 0,7462	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7399
Niedoczulica	403	12 (3,0%)	184	1 (0,5%)	5,48 (0,72; 41,82) p = 0,1010	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0155
Drgawki	403	9 (2,2%)	184	1 (0,5%)	4,11 (0,52; 32,20) p = 0,1785	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0645
Zawroty głowy typu <i>vertigo</i>	403	9 (2,2%)	184	5 (2,7%)	0,82 (0,28; 2,42) p = 0,7216	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7307
Zaburzenia czucia	403	6 (1,5%)	184	1 (0,5%)	2,74 (0,33; 22,59) p = 0,3492	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2437
Letarg	403	4 (1,0%)	184	3 (1,6%)	0,61 (0,14; 2,69) p = 0,5129	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,5459
Obrzęk mózgu	403	3 (0,7%)	184	0 (0,0%)	3,21 (0,17; 61,74) p = 0,4402	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2136
Rwa kulszowa	403	3 (0,7%)	184	0 (0,0%)	3,21 (0,17; 61,74) p = 0,4402	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2136
Afazja	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45)	0,00 (-0,01; 0,02)

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)* p = 0,5922	RD (95% CI)* p = 0,3632
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Ataksja	403	2 (0,5%)	184	1 (0,5%)	0,91 (0,08; 10,01) p = 0,9407	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9417
Krwotok mózgowy	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Neuralgia	403	2 (0,5%)	184	1 (0,5%)	0,91 (0,08; 10,01) p = 0,9407	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9417
Utrata świadomości	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Nadmierna senność	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Krwiak mózgowy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Krwotok podpajęczynówkowy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Obniżony poziom świadomości	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Uogólnione drgawki toniczno-kloniczne	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zaburzenia poznawcze	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Parapareza (niedowład kończyn dolnych)	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia oka						
Ubytki w polu widzenia	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Jaskra	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Operacja zaćmy	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Zaburzenia serca						
Niewydolność serca	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego	403	11 (2,7%)	184	12 (6,5%)	0,42 (0,19; 0,93) p = 0,0327	-0,04 (-0,08; 0,00) NNT = 27 (13; 878) p = 0,0571
Obniżenie LVEF o ≥15% p.p., do wartości <50%	403	6 (1,5%)	184	4 (2,2%)	0,68 (0,20; 2,40) p = 0,5538	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5784
LVEF <40%	403	0 (0%)	184	0 (0%)	NS	NS
Zaburzenia naczyniowe						
Nadciśnienie tętnicze	403	16 (4,0%)	184	5 (2,7%)	1,46 (0,54; 3,93) p = 0,4524	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4170
Zakrzepica żył głębokich	403	6 (1,5%)	184	0 (0,0%)	5,95 (0,34; 105,12) p = 0,2233	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0423
Obrzęk limfatyczny	403	5 (1,2%)	184	7 (3,8%)	0,33 (0,10; 1,01) p = 0,0529	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0905
Obniżone ciśnienie tętnicze	403	3 (0,7%)	184	2 (1,1%)	0,68 (0,12; 4,06) p = 0,6769	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6958

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Zator	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Przełom nadciśnieniowy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Wstrząs hipowolemiczny	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zespół żyły głównej górnej	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Kaszel	403	76 (18,9%)	184	24 (13,0%)	1,45 (0,95; 2,21) p = 0,0887	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0654
Krwawienie z nosa	403	67 (16,6%)	184	7 (3,8%)	4,37 (2,05; 9,33) p = 0,0001	0,13 (0,08; 0,17) NNH = 8 (6; 13) p < 0,0001
Duszność	403	47 (11,7%)	184	24 (13,0%)	0,89 (0,56; 1,42) p = 0,6333	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6400
Zakażenie górnych dróg oddechowych	403	35 (8,7%)	184	8 (4,3%)	2,00 (0,95; 4,22) p = 0,0698	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0349
Zapalenie gardła (<i>pharyngitis</i>)	403	13 (3,2%)	184	0 (0,0%)	12,36 (0,74; 206,87) p = 0,0802	0,03 (0,01; 0,05) p = 0,0009
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	403	12 (3,0%)	184	2 (1,1%)	2,74 (0,62; 12,12) p = 0,1840	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0974
Wysięk opłucnowy	403	4 (1,0%)	184	3 (1,6%)	0,61 (0,14; 2,69) p = 0,5129	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,5459
Zakażenie płuc	403	4 (1,0%)	184	0 (0,0%)	4,12 (0,22; 76,15) p = 0,3413	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1249
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	403	3 (0,7%)	184	1 (0,5%)	1,37 (0,14; 13,08) p = 0,7846	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7711
Niewydolność oddechowa	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Odma opłucnowa	403	2 (0,5%)	184	2 (1,1%)	0,46 (0,06; 3,22) p = 0,4312	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4823
Zator tętnicy płucnej	403	2 (0,5%)	184	4 (2,2%)	0,23 (0,04; 1,24) p = 0,0864	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1379
Krwioplucie	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Zachyłkowe zapalenie płuc	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zapalenie gardła (<i>pharyngeal inflammation</i>)	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zapalenie odoskrzelowe płuc	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Niekardiogeny obrzęk płuc	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Przetoka tchawiczo-oskrzelowa	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zapalenie gardła i migdałków podniebiennych	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia żołądka i jelit						
Nudności	403	144 (35,7%)	184	41 (22,3%)	1,60 (1,19; 2,16)	0,13 (0,06; 0,21) NNH = 8 (5; 18)

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)* p = 0,0020	RD (95% CI)* p = 0,0005
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Zaparcia	403	90 (22,3%)	184	32 (17,4%)	1,28 (0,89; 1,85) p = 0,1778	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1557
Wymioty	403	78 (19,4%)	184	17 (9,2%)	2,09 (1,28; 3,44) p = 0,0034	0,10 (0,04; 0,16) NNH = 10 (7; 23) p = 0,0005
Biegunka	403	51 (12,7%)	184	41 (22,3%)	0,57 (0,39; 0,82) p = 0,0029	-0,10 (-0,16; -0,03) NNT = 11 (7; 36) p = 0,0058
Suchość w ustach	403	51 (12,7%)	184	2 (1,1%)	11,64 (2,87; 47,31) p = 0,0006	0,12 (0,08; 0,15) NNH = 9 (7; 13) p < 0,0001
Ból brzucha	403	30 (7,4%)	184	23 (12,5%)	0,60 (0,36; 1,00) p = 0,0483	-0,05 (-0,10; 0,00) NNT = 20 (10; 273) p = 0,0676
Dyspepsja	403	21 (5,2%)	184	12 (6,5%)	0,80 (0,40; 1,59) p = 0,5224	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5384
Ból w nadbrzuszu	403	19 (4,7%)	184	5 (2,7%)	1,73 (0,66; 4,57) p = 0,2653	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2112
Zapalenie żołądka i jelit	403	3 (0,7%)	184	2 (1,1%)	0,68 (0,12; 4,06) p = 0,6769	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6958
Aftowe zapalenie jamy ustnej	403	2 (0,5%)	184	1 (0,5%)	0,91 (0,08; 10,01) p = 0,9407	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9417
Niedrożność jelit	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Zapalenie jelita grubego	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Krwiak ściany jamy brzusznej	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zapalenie wyrostka robaczkowego	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zwężenie jelita cienkiego	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zwężenie żołądka	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Krwotok żołądkowy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zapalenie trzustki	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Owrzodzenie błony śluzowej	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Utrata zębów	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Cholestaza	403	4 (1,0%)	184	1 (0,5%)	1,83 (0,21; 16,23) p = 0,5889	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5402
Zapalenie dróg żółciowych	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Hepatotoksyczność	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Encefalopatia wątrobowa	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Niedrożność przewodu żółciowego	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Wysypka	403	27 (6,7%)	184	19 (10,3%)	0,65 (0,37; 1,14) p = 0,1303	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1576
Świąd	403	23 (5,7%)	184	17 (9,2%)	0,62 (0,34; 1,13) p = 0,1169	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,1457
Łysienie	403	9 (2,2%)	184	20 (10,9%)	0,21 (0,10; 0,44) p < 0,0001	-0,09 (-0,13; -0,04) NNT = 12 (8; 26) p = 0,0003
Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	403	8 (2,0%)	184	4 (2,2%)	0,91 (0,28; 2,99) p = 0,8808	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8827
Pokrzywka	403	3 (0,7%)	184	3 (1,6%)	0,46 (0,09; 2,24) p = 0,3341	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3884
Ból skóry	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Ból stawów	403	61 (15,1%)	184	8 (4,3%)	3,48 (1,70; 7,12) p = 0,0006	0,11 (0,06; 0,15) NNH = 10 (7; 17) p < 0,0001
Ból mięśni	403	47 (11,7%)	184	15 (8,2%)	1,43 (0,82; 2,49) p = 0,2056	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1726
Ból kończyn	403	44 (10,9%)	184	9 (4,9%)	2,23 (1,11; 4,47) p = 0,0236	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 17 (10; 60) p = 0,0067
Ból pleców	403	37 (9,2%)	184	12 (6,5%)	1,41 (0,75; 2,64) p = 0,2853	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2517
Ból kości	403	22 (5,5%)	184	7 (3,8%)	1,43 (0,62; 3,30) p = 0,3952	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3601
Ból mięśniowo-szkieletowy	403	18 (4,5%)	184	10 (5,4%)	0,82 (0,39; 1,75) p = 0,6096	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6218
Mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej	403	17 (4,2%)	184	8 (4,3%)	0,97 (0,43; 2,21) p = 0,9425	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,9429
Krwotok do mięśni	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Martwica kości zuchwy	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Ostra niewydolność nerek	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Wodonercze	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						
Ból piersi	403	10 (2,5%)	184	3 (1,6%)	1,52 (0,42; 5,46) p = 0,5196	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4831

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Krwawienie z pochwy	403	9 (2,2%)	184	1 (0,5%)	4,11 (0,52; 32,20) p = 0,1785	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0645
Zapalenie sutka	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Zmęczenie	403	124 (30,8%)	184	48 (26,1%)	1,18 (0,89; 1,57) p = 0,2544	0,05 (-0,03; 0,12) p = 0,2383
Ból głowy	403	99 (24,6%)	184	22 (12,0%)	2,05 (1,34; 3,15) p = 0,0010	0,13 (0,06; 0,19) NNH = 8 (6; 16) p < 0,0001
Gorączka	403	80 (19,9%)	184	24 (13,0%)	1,52 (1,00; 2,32) p = 0,0508	0,07 (0,01; 0,13) p = 0,0323
Astenia	403	77 (19,1%)	184	33 (17,9%)	1,07 (0,74; 1,54) p = 0,7365	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7334
Odwodnienie	403	6 (1,5%)	184	2 (1,1%)	1,37 (0,28; 6,72) p = 0,6983	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,6798
Ból	403	19 (4,7%)	184	8 (4,3%)	1,08 (0,48; 2,43) p = 0,8441	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8417
Bóle w klatce piersiowej	403	17 (4,2%)	184	4 (2,2%)	1,94 (0,66; 5,69) p = 0,2269	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1640
Reakcje związane z wlewem	403	13 (3,2%)	184	4 (2,2%)	1,48 (0,49; 4,49) p = 0,4847	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4490
Obrzęki obwodowe	403	27 (6,7%)	184	13 (7,1%)	0,95 (0,50; 1,80) p = 0,8704	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8717
Niesercowy ból w klatce piersiowej	403	3 (0,7%)	184	2 (1,1%)	0,68 (0,12; 4,06) p = 0,6769	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6958
Zaburzenia chodu	403	3 (0,7%)	184	1 (0,5%)	1,37 (0,14; 13,08) p = 0,7846	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7711
Niedrożność urządzenia medycznego (<i>device occlusion</i>)	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zgon†	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Badania diagnostyczne						
Wzrost aktywności AST	403	50 (12,4%)	184	13 (7,1%)	1,76 (0,98; 3,15) p = 0,0591	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0328
Wzrost aktywności ALT	403	37 (9,2%)	184	10 (5,4%)	1,69 (0,86; 3,32) p = 0,1287	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,0893
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	403	21 (5,2%)	184	5 (2,7%)	1,92 (0,73; 5,01) p = 0,1836	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1265
Wzrost aktywności transaminaz	403	9 (2,2%)	184	2 (1,1%)	2,05 (0,45; 9,41) p = 0,3538	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2800
Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	403	3 (0,7%)	184	2 (1,1%)	0,68 (0,12; 4,06) p = 0,6769	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6958
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	403	3 (0,7%)	184	1 (0,5%)	1,37 (0,14; 13,08) p = 0,7846	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7711
Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Wzrost stężenia bilirubiny sprzężonej	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45)	0,00 (-0,01; 0,02)

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
					p = 0,5922	p = 0,3632
Wzrost stężenia fosforu we krwi	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Zmniejszenie liczby białych krwinek	403	2 (0,5%)	184	3 (1,6%)	0,30 (0,05; 1,81) p = 0,1905	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2553
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zmniejszenie liczby neutrofilii	403	1 (0,2%)	184	2 (1,1%)	0,23 (0,02; 2,50) p = 0,2266	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2966
Zwiększenie aktywności lipazy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Nieprawidłowa aktywność AST	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
Upadek	403	13 (3,2%)	184	0 (0,0%)	12,36 (0,74; 206,87) p = 0,0802	0,03 (0,01; 0,05) p = 0,0009
Krwak podtwardówkowy	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Złamanie szyjki kości udowej	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Krwotok podtwardówkowy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Krwotok śródczaszkowy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Krwotok z rany	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Złamanie kości udowej	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Złamania żeber	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† zgon, który nie został sklasyfikowany jako wynik określonego zdarzenia niepożądanego; wszystkie zgony zgłoszone jako AEs poddano analizie w odrębnym podrozdziale.

W grupie T-DM1 istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie kontrolnej występowały **zaburzenia hematologiczne** w postaci neutropenii [RR = 0,35 (95% CI: 0,23; 0,55); NNT = 8 (95% CI: 5; 14)], gorączki neutropenicznej [RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,53); NNT = 29 (95% CI: 16; 134)] i leukopenii [RR = 0,37 (95% CI: 0,16; 0,89); NNT = 27 (95% CI: 14; 3572)], przy istotnym zwiększeniu ryzyka małopłytkowości [RR = 5,41 (95% CI: 2,55; 11,48); NNH = 6 (95% CI: 5; 9)].

W zakresie **zaburzeń serca** u chorych w grupie T-DM1 istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie TPC stwierdzano zmniejszenie frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego [RR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,93); NNT = 27 (95% CI: 13; 878)]. Także obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) o $\geq 15\%$

p.p., do wartości < 50% było obserwowane liczbowo rzadziej w grupie trastuzumabu emtanzyny, a przypadków obniżenia LVEF do < 40% w ogóle nie odnotowano.

W odniesieniu do **zaburzeń żołądkowo-jelitowych**, leczenie trastuzumabem emtanzyną istotnie rzadziej, w porównaniu do kontrolnej terapii systemowej, związane było z biegunką [RR = 0,57 (95% CI: 0,39; 0,82); NNT = 11 (95% CI: 7; 36)] i bólem brzucha [RR = 0,60 (95% CI: 0,36; 1,00), p = 0,0483; NNT = NNT = 20 (95% CI: 10; 273)], natomiast częściej w grupie T-DM1 występowały nudności [RR = 1,60 (95% CI: 1,19; 2,16); NNH = 8 (95% CI: 5; 18)], wymioty [RR = 2,09 (95% CI: 1,28; 3,44); NNH = 10 (95% CI: 7; 23)] i suchość w ustach [RR = 11,64 (95% CI: 2,87; 47,31); NNH = 9 (95% CI: 7; 13)].

W kategorii **zaburzeń skóry i tkanki podskórnej** w grupie T-DM1 odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka łysienia w porównaniu z grupą TPC [RR = 0,21 (95% CI: 0,10; 0,44); NNT = 12 (95% CI: 8; 26)].

W **pozostałych kategoriach** klasyfikacji układów i narządów wg MedDRA u pacjentek leczonych trastuzumabem emtanzyną obserwowano statystycznie istotne zwiększenie ryzyka następujących zdarzeń niepożądanych względem grupy TPC: hipokaliemia [RR = 3,42 (95% CI: 1,22; 9,58); NNH = 19 (95% CI: 12; 52)]; zawroty głowy [RR = 2,44 (95% CI: 1,04; 5,72); NNH = 22 (95% CI: 12; 101)]; krwawienia z nosa [RR = 4,37 (95% CI: 2,05; 9,33); NNH = 8 (95% CI: 6; 13)]; ból stawów [RR = 3,48 (95% CI: 1,70; 7,12); NNH = 10 (95% CI: 7; 17)]; ból kończyn [RR = 2,23 (95% CI: 1,11; 4,47); NNH = 17 (95% CI: 10; 60)]; ból głowy [RR = 2,05 (95% CI: 1,34; 3,15); NNH = 8 (95% CI: 6; 16)].

1.6.5.3. Zdarzenia niepożądane w ≥ 3 . stopniu nasilenia

W tabeli poniżej zawarto dane dotyczące zdarzeń niepożądanych odnotowanych w 3., 4. lub 5. stopniu nasilenia. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 55. Liczba i odsetek chorych z AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zakażenie dróg moczowych	403	3 (0,7%)	184	2 (1,1%)	0,68 (0,12; 4,06) p = 0,6769	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6958
Zapalenie tkanki łącznej	403	2 (0,5%)	184	4 (2,2%)	0,23 (0,04; 1,24) p = 0,0864	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1379
Bakteryjne zakażenie żołądkowo-jelitowe	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Pooperacyjne zakażenie rany	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Posocznica	403	3 (0,7%)	184	0 (0,0%)	3,21 (0,17; 61,74) p = 0,4402	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2136
Posocznica moczopochodna	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Posocznica związana z zastosowaniem aparatury medycznej	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zakażenia	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zakażenie grzybicze	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zakażenie przetoki	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zakażenie rany	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Zakażenie związane z zastosowaniem aparatury medycznej	403	1 (0,2%)	184	2 (1,1%)	0,23 (0,02; 2,50) p = 0,2266	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2966
Zapalenie naczyń chłonnych	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zapalenie tkanki łącznej w okolicy cewnika	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Bakteriemia <i>Clostridium</i>	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Posocznica neutropeniczna	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zakażenie półpaścem	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zakażenie skóry	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
Krwotok z guza	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Ból nowotworowy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Rak szyjki macicy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Ból w obrębie guza	403	0 (0,0%)	184	2 (1,1%)	0,09 (0,00; 1,90) p = 0,1222	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2098
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Małopłytkowość	403	24 (6,0%)	184	5 (2,7%)	2,19 (0,85; 5,65) p = 0,1046	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0541
Niedokrwistość	403	14 (3,5%)	184	6 (3,3%)	1,07 (0,42; 2,73) p = 0,8950	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8938
Neutropenia	403	10 (2,5%)	184	29 (15,8%)	0,16 (0,08; 0,32) p < 0,0001	-0,13 (-0,19; -0,08) NNT = 8 (6; 13) p < 0,0001
Leukopenia	403	2 (0,5%)	184	5 (2,7%)	0,18 (0,04; 0,93) p = 0,0410	-0,02 (-0,05; 0,00) NNT = 46 (22; 442) p = 0,0753

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Ból węzłów chłonnych	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Gorączka neutropeniczna	403	1 (0,2%)	184	7 (3,8%)	0,07 (0,01; 0,53) p = 0,0104	-0,04 (-0,06; -0,01) NNT = 29 (16; 134) p = 0,0130
Limfopenia	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Granulocytopenia	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia układu immunologicznego						
Nadwrażliwość	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zaburzenia endokrynologiczne						
Hiperkalcemia spowodowana chorobą nowotworową	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Hipokaliemia	403	6 (1,5%)	184	1 (0,5%)	2,74 (0,33; 22,59) p = 0,3492	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2437
Hiponatremia	403	6 (1,5%)	184	1 (0,5%)	2,74 (0,33; 22,59) p = 0,3492	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2437
Hiperglikemia	403	4 (1,0%)	184	0 (0,0%)	4,12 (0,22; 76,15) p = 0,3413	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1249
Hipofosfatemia	403	3 (0,7%)	184	1 (0,5%)	1,37 (0,14; 13,08) p = 0,7846	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7711
Cukrzyca	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Hiperkalcemia	403	2 (0,5%)	184	1 (0,5%)	0,91 (0,08; 10,01) p = 0,9407	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9417
Hipoalbuminemia	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Utrata masy ciała	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Zmniejszony apetyt	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Hiperurykemia	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Upośledzona tolerancja glukozy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Hipermagnezemia	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Hipokalcemia	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Niedożywienie	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia psychiczne						
Splątanie	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Zaburzenia układu nerwowego						
Drgawki	403	3 (0,7%)	184	0 (0,0%)	3,21 (0,17; 61,74) p = 0,4402	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2136
Krwotok mózgowy	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Obrzęk mózgu	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Obwodowa neuropatia	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Zawroty głowy typu <i>vertigo</i>	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Afazja	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Ataksja	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Uogólnione drgawki toniczno-kloniczne	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Krwiak mózgowy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Letarg	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Obwodowa neuropatia czuciowa	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Niedoczulica	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Rwa kulszowa	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Utrata świadomości	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zaburzenia czucia	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Krwotok podjajczynówkowy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Nadmierna senność	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Obniżony poziom świadomości	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zaburzenia poznawcze	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Neuralgia	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Parapareza (niedowład kończyn dolnych)	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Parestezja	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia oka						
Jaskra	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Ubytki w polu widzenia	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Operacja zaćmy	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia serca						
Niewydolność serca	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Zaburzenia naczyniowe						
Nadciśnienie tętnicze	403	4 (1,0%)	184	0 (0,0%)	4,12 (0,22; 76,15) p = 0,3413	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1249
Niedociśnienie tętnicze	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Przełom nadciśnieniowy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Wstrząs hipowolemiczny	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zakrzepica żył głębokich	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zator	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zespół żyły głównej górnej	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Obrzęk limfatyczny	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Duszność	403	10 (2,5%)	184	7 (3,8%)	0,65 (0,25; 1,69) p = 0,3780	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4110
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	403	5 (1,2%)	184	1 (0,5%)	2,28 (0,27; 19,40) p = 0,4496	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3672
Niewydolność oddechowa	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Zator tętnicy płucnej	403	2 (0,5%)	184	4 (2,2%)	0,23 (0,04; 1,24) p = 0,0864	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1379
Wysięk opłucnowy	403	2 (0,5%)	184	2 (1,1%)	0,46 (0,06; 3,22) p = 0,4312	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4823
Kaszel	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Krwawienie z nosa	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Krwioplucie	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Odma opłucnowa	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Odoskrzelowe zapalenie płuc (<i>bronchopneumonia</i>)	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zachyłstowe zapalenie płuc	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Zakażenie górnych dróg oddechowych	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zakażenie płuc (<i>lung infection</i>)	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zapalenie gardła (<i>pharyngeal inflammation</i>)	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zapalenie gardła (<i>pharyngitis</i>)	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Niekardiogeny obrzęk płuc	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Przetoka tchawiczo-oskrzelowa	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zapalenie gardła i migdałków podniebiennych	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Zaburzenia żołądka i jelit						
Nudności	403	4 (1,0%)	184	1 (0,5%)	1,83 (0,21; 16,23) p = 0,5889	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5402
Wymioty	403	4 (1,0%)	184	2 (1,1%)	0,91 (0,17; 4,94) p = 0,9160	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9174
Ból brzucha	403	5 (1,2%)	184	5 (2,7%)	0,46 (0,13; 1,56) p = 0,2105	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2630
Biegunka	403	3 (0,7%)	184	8 (4,3%)	0,17 (0,05; 0,64) p = 0,0085	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 28 (15; 186) p = 0,0212
Niedrożność jelit	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Zapalenie jelita grubego	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Zapalenie żołądka i jelit	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Aftowe zapalenie jamy ustnej	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Krwiak ściany jamy brzusznej	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Krwotok żołądkowy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zapalenie trzustki	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zapalenie wyrostka robaczkowego	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zaparcia	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zwężenie jelita cienkiego	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zwężenie żołądka	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Ból w nadbrzuszu	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Dyspepsja	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Owrzodzenie błony śluzowej	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Utrata zębów	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Cholestaza	403	2 (0,5%)	184	1 (0,5%)	0,91 (0,08; 10,01) p = 0,9407	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9417
Zapalenie dróg żółciowych	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Encefalopatia wątrobowa	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Hepatotoksyczność	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Niedrożność przewodu żółciowego	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Świąd	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Wysypka	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Ból skóry	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Pokrzywka	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Ból pleców	403	5 (1,2%)	184	1 (0,5%)	2,28 (0,27; 19,40) p = 0,4496	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3672
Ból kończyn	403	3 (0,7%)	184	1 (0,5%)	1,37 (0,14; 13,08) p = 0,7846	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7711
Ból mięśniowo-szkieletowy	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Ból stawów	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Ból kości	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Krwotok do mięśni	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Martwica kości żuchwy	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Wodonercze	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Ostra niewydolność nerek	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						
Krwawienie z pochwy	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Ból piersi	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zapalenie sutka	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Zmęczenie	403	9 (2,2%)	184	5 (2,7%)	0,82 (0,28; 2,42) p = 0,7216	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7307
Astenia	403	4 (1,0%)	184	6 (3,3%)	0,30 (0,09; 1,07) p = 0,0628	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,1050
Ból głowy	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Reakcje związane z wlewem	403	2 (0,5%)	184	1 (0,5%)	0,91 (0,08; 10,01) p = 0,9407	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9417
Obrzęki obwodowe	403	2 (0,5%)	184	3 (1,6%)	0,30 (0,05; 1,81) p = 0,1905	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2553
Odwodnienie	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Ból	403	1 (0,2%)	184	3 (1,6%)	0,15 (0,02; 1,45) p = 0,1020	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,1524
Ból w klatce piersiowej	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Niedrożność urządzenia medycznego (<i>device occlusion</i>)	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Niesercowy ból w klatce piersiowej	403	1 (0,2%)	184	1 (0,5%)	0,46 (0,03; 7,26) p = 0,5786	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6202
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zaburzenia chodu	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zgon z nieznannej przyczyny	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Gorączka	403	0 (0,0%)	184	2 (1,1%)	0,09 (0,00; 1,90) p = 0,1222	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2098
Badania diagnostyczne						
Wzrost aktywności AST	403	10 (2,5%)	184	5 (2,7%)	0,91 (0,32; 2,63) p = 0,8665	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8687
Wzrost aktywności ALT	403	6 (1,5%)	184	4 (2,2%)	0,68 (0,20; 2,40) p = 0,5538	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5784
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	403	4 (1,0%)	184	2 (1,1%)	0,91 (0,17; 4,94) p = 0,9160	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9174

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n* (%)	N	n* (%)		
Wzrost aktywności transaminaz	403	3 (0,7%)	184	0 (0,0%)	3,21 (0,17; 61,74) p = 0,4402	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2136
Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	403	2 (0,5%)	184	2 (1,1%)	0,46 (0,06; 3,22) p = 0,4312	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4823
Zmniejszenie liczby białych krwinek	403	2 (0,5%)	184	3 (1,6%)	0,30 (0,05; 1,81) p = 0,1905	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2553
Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Obniżenie stężenia hemoglobiny	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Wzrost stężenia bilirubiny sprzężonej	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Wzrost stężenia fosforu we krwi	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zwiększenie aktywności lipazy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Nieprawidłowa aktywność AST	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zwiększone stężenia kreatyniny we krwi	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zmniejszenie liczby neutrofilii	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
Złamanie szyjki kości udowej	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Upadek	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Krwiak podtwardówkowy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Krwotok podtwardówkowy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Krwotok śródczaszkowy	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Krwotok z rany	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Złamania żeber	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Złamanie kości udowej	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie T-DM1 istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie kontrolnej występowały **zaburzenia hematologiczne w 3. lub 4. stopniu nasilenia**: neutropenia [RR = 0,16 (95% CI: 0,08; 0,32); NNT = 8 (95% CI: 6; 13)], gorączka neutropeniczna [RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,53); NNT = 29 (95% CI: 16; 134)] oraz leukopenia [RR = 0,18 (95% CI: 0,04; 0,93); NNT = 46 (95% CI: 22; 442)]. Jednocześnie ryzyko

żadnego z powikłań hematologicznych o analizowanym nasileniu nie zostało istotnie statystycznie zwiększone w wyniku leczenia T-DM1 w porównaniu ze stosowaniem TPC.

Leczenie trastuzumabem emtanzyną nie było związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia **zaburzeń serca w 3. lub 4. stopniu nasilenia** w porównaniu do ryzyka w grupie kontrolnej. W analizowanych stopniach nasilenia notowano jedynie pojedyncze przypadki niewydolności serca i zmniejszenia frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego.

W zakresie **zaburzeń żołądkowo-jelitowych w 3. lub 4. stopniu nasilenia**, leczenie trastuzumabem emtanzyną istotnie rzadziej, w porównaniu do kontrolnej terapii systemowej, związane było z biegunką [RR = 0,17 (95% CI: 0,05; 0,64); NNT = 28 (95% CI: 15; 186)].

W pozostałych kategoriach klasyfikacji układów i narządów wg MedDRA nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami T-DM1 i TPC w odniesieniu do zdarzeń w 3 lub 4 stopniu nasilenia.

1.6.5.4. Zdarzenia niepożądane 5. stopnia (zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi)

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zgonów raportowanych badaniu TH3RESA, do których doszło w wyniku działań niepożądanych, w okresie zaplanowanego leczenia.

Tabela 56. Zgony z powodu AEs; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Zgony z powodu AEs ogółem						
Zgon z powodu AE (AEs 5 st.)	403	9 (2,2%)	184	3 (1,6%)	1,37 (0,38; 5,00) p = 0,6339	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6121
Zgon uznany za związany z leczeniem (TRAEs 5 st.)	403	3 (1,0%)	184	1 (0,5%)	1,83 (0,21; 16,23) p = 0,5889	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5402
Zgony z powodu poszczególnych AEs (AEs w 5. stopniu nasilenia)						
Posocznica	403	2 (0,5%)	184	0 (0,0%)	2,29 (0,11; 47,45) p = 0,5922	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3632
Encefalopatia wątrobowa	403	1† (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Krwotok podpajęczynówkowy	403	1† (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Odoskrzelowe zapalenie płuc	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Przyczyna nieznaną	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zakażenie płuc	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105

Zdarzenie niepożądane	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	403	1 (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	403	1† (0,2%)	184	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Bakteriemia <i>Clostridium</i>	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Niekardiogeny obrzęk płuc	403	0 (0,0%)	184	1† (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256
Zator tętnicy płucnej	403	0 (0,0%)	184	1 (0,5%)	0,15 (0,01; 3,73) p = 0,2490	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4256

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† zgon uznany za związany z leczeniem.

W grupie T-DM1 odnotowano 9 zgonów (2,2%) z powodu AEs. Wśród przyczyn zgonów w grupie T-DM1 wymieniono encefalopatię wątrobową, krwotok podpajęczynówkowy, zapalenie płuc (*pneumonitis* i *pneumonia*), posocznicę (dwa przypadki), zakażenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc i zgon z nieznannej przyczyny. W grupie TPC wystąpiły trzy zgony (1,6%) związane z AEs, do których doszło w następstwie niekardiogenego obrzęku płuc, bakteriemii *Clostridium* oraz zatoru płucnego. Różnice pomiędzy grupami T-DM1 i TPC w częstości zdarzeń niepożądanych w 5. stopniu nasilenia, jak również w częstości zgonów związanych z leczeniem nie były istotne statystycznie.

Trzy zgony, do których doszło w grupie T-DM1 w okresie leczenia uznano za związane z leczeniem trastuzumabem emtanzyną: z powodu encefalopatii wątrobowej, krwotoku podpajęczynówkowego i zapalenia płuc (*pneumonitis*). Dodatkowo jeden pacjent, który w trakcie badania przeszedł z grupy TPC do T-DM1 zmarł z powodu krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego, co uznano za związane z zastosowanym leczeniem trastuzumabem emtanzyną (po okresie zaplanowanego leczenia). W grupie pacjentek otrzymujących leczenie zgodnie z wyborem lekarza, jeden zgon został uznano za związany z leczeniem gemcytabiną (z powodu niekardiogenego obrzęku płuc).

1.6.5.5. Zdarzenia krwotoczne, bez względu na rodzaj

Autorzy badania TH3RESA dokonali odrębnej, łącznej analizy częstości zdarzeń krwotocznych w ≥ 3 . stopniu nasilenia w grupie T-DM1 (bez względu na ich rodzaj i sklasyfikowanie wg MedDRA), w okresie zaplanowanego leczenia. W tabeli poniżej zestawiono dostępne dane dotyczące zdarzeń krwotocznych, z uwzględnieniem wszystkich stopni nasilenia oraz z wyodrębnieniem zdarzeń poważnych (w ≥ 3 . stopniu nasilenia).

Tabela 57. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia krwotoczne; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.

Zdarzenia krwotoczne wg stopnia nasilenia [†]	T-DM1 N = 403 n* (%*)	TPC N = 184 n* (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Stopień 1-2	76 (18,9%)	10 (5,4%)	3,47 (1,84; 6,55) p = 0,0001	0,13 (0,08; 0,18) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001
Stopień 3	13 (3,2%)	1 (0,5%)	5,94 (0,78; 45,03) p = 0,0850	0,03 (0,01; 0,05) p = 0,0095
Stopień 4	3 (0,7%)	0 (0,0%)	3,21 (0,17; 61,74) p = 0,4402	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2136
Stopień 5	1 [‡] (0,2%)	0 (0,0%)	1,37 (0,06; 33,56) p = 0,8456	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6105
Bez względu na stopień nasilenia (stopień 1-5)	93 (23,1%)	11 (6,0%)	3,86 (2,12; 7,03) p < 0,0001	0,17 (0,12; 0,22) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001
Poważne (stopień ≥3)	17 (4,2%)	1 (0,5%)	7,76 (1,04; 57,88) p = 0,0456	0,04 (0,01; 0,06) NNH = 28 (17; 70) p = 0,0012

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane: krwiak ściany jamy brzusznej, krwotok mózgowy, krwiak mózgowy, krwawienie z nosa, krwotok żołądkowy, krwioplucie, krwotok śródczaszkowy, krwotok do mięśni, krwotok podpajęczynówkowy, krwiak podtwardówkowy, krwotok podtwardówkowy, krwotok z guza, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwawienie z pochwy, krwawienie z rany;

‡ krwotok podpajęczynówkowy, uznany za związany z leczeniem; u tego samego pacjenta stwierdzono również małopłytkowość w 4. stopniu nasilenia.

łącznie, biorąc pod uwagę wszystkie rodzaje i stopnie nasilenia, w okresie zaplanowanego leczenia w badaniu TH3RESA odnotowano 76 zdarzeń krwotocznych w grupie T-DM1 (18,9% pacjentek) i 10 w grupie TPC (5,4% pacjentek). Różnica na niekorzyść trastuzumabu emtanzyny jest istotna statystycznie, RR = 3,47 (95% CI: 1,84; 6,55); NNH = 8 (95% CI: 6; 12). W celu obliczenia zdarzeń krwotocznych w stopniu 1-2. zsumowano poszczególne zdarzenia, a więc u pojedynczego pacjenta mogły wystąpić różne zdarzenia krwotoczne, co mogło prowadzić do przeszacowania liczby chorych ze zdarzeniami krwotocznymi.

Poważne zdarzenia krwotoczne (w stopniach 3-5) również występowały częściej w grupie T-DM1 niż TPC (4,2% vs 0,5%). Ryzyko związane z zastosowaniem trastuzumabu emtanzyny zamiast terapii kontrolnej jest istotnie zwiększone, RR = 7,76 (95% CI: 1,04; 57,88); NNH = 28 (95% CI: 17; 70).

W okresie leczenia wystąpił jeden zgon w wyniku krwotoku podpajęczynówkowego, uznany za związany ze stosowaniem trastuzumabu emtanzyny. Autorzy badania podali również informację o jednym dodatkowym przypadku poważnego krwotoku ze skutkiem śmiertelnym, który wystąpił u pacjenta leczonego ocenianym lekiem poza okresem planowanego leczenia – po *cross-over* z grupy TPC (zgon w wyniku krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, uznany za związany z leczeniem, poprzedzony stwierdzeniem małopłytkowości w 1. stopniu nasilenia).

1.6.5.6. Zakończenie leczenia lub modyfikacja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu *TH3RESA* przedstawiono dane dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych będących przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia, jego czasowego wstrzymania bądź modyfikacji dawki. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej, osiągnięta istotność statystyczna została pogrubiona.

Tabela 58. Zakończenie leczenia lub modyfikacja dawkowania z powodu AEs; T-DM1 vs TPC; badanie *TH3RESA*.

AEs	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Zakończenie leczenia z powodu AEs	403	59 (14,6%)	184	20 (10,9%)	1,35 (0,84; 2,17) p = 0,2203	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1924
Modyfikacja dawkowania z powodu AEs	403	54 (13,4%)	184	38 (20,7%)	0,65 (0,45; 0,95) p = 0,0244	-0,07 (-0,14; -0,01) NNT = 14 (8; 191) p = 0,0346

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *TH3RESA* chore w grupie T-DM1 nieco częściej przerywały leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentkami z grupy TPC (14,6% vs 10,9%), ale różnica nie jest istotna statystycznie. Z kolei wśród pacjentek leczonych zgodnie z wyborem lekarza (TPC) istotnie statystycznie częściej konieczna była modyfikacja dawkowania leku w związku z występującymi zdarzeniami niepożadanymi w porównaniu z chorymi z grupy otrzymującej trastuzumabu emtanzyny; 20,7% vs 13,4% [RR = 0,65 (95% CI: 0,45; 0,95); NNT = 14 (95% CI: 8; 191)].

W grupie T-DM1 do zakończenia leczenia najczęściej (tj. u >1 pacjentki) prowadziły: małopłytkowość (n = 16; 4%), wzrost stężenia bilirubiny we krwi (n = 9; 2%), guzkowy przerost regeneracyjny wątroby (n = 3; 1%), neutropenia (n = 2; 1%) i posocznica (n = 2; 1%). W grupie TPC do zakończenia leczenia najczęściej prowadziły: biegunka (n = 2; 1%), reakcje związane z wlewem (n = 2; 1%), wzrost aktywności AST (n = 2; 1%) oraz uogólniona wysypka (n = 2; 1%).

1.7. Badania bez randomizacji

1.7.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy zidentyfikowano trzy badania kliniczne bez randomizacji oraz bez grupy kontrolnej opisujące efektywność trastuzumabu emtanzyny (T-DM1), które spełniały kryteria włączenia. Były to badania II fazy (*Burriss 2011*, *Gupta 2013*, *Krop 2012*), które oceniały skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo leku stosowanego w ustalonej dawce u pacjentek chorych na HER2-dodatniego, przerzutowego raka piersi uprzednio leczonych trastuzumabem. W przypadku badania *Krop 2012* przedstawiono dodatkowe dane zamieszczone w załączniku dostępnym na stronie wydawnictwa. Szczegóły metodyki ocenianych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Charakterystyka metodyki badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.

Badanie	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Okres obserwacji	Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTMiT	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Burriss 2011</i>	prospektywne badanie II fazy bez grupy kontrolnej	112	≥ 12 miesięcy ¹	7/8	IVA	wieloośrodkowe	Genentech
<i>Gupta 2013</i>	prospektywne badanie II fazy bez grupy kontrolnej	51	bd. ²	6/8	IVA	wieloośrodkowe (16)	Genentech
<i>Krop 2012</i>	prospektywne badanie II fazy bez grupy kontrolnej	110	mediana 17,4 miesięcy ³	7/8	IVA	wieloośrodkowe	Genentech

¹ mediana czasu ekspozycji na T-DM1 wyniosła 4,2 miesiąca;

² monoterapia T-DM1 trwała co najmniej 3 cykle leczenia;

³ w momencie odciążenia danych 21 czerwca 2010 r. mediana ekspozycji na lek wyniosła 19,3 (zakres: 0,1-88,0) tygodnia.

Wszystkie badania były prospektywnymi próbami klinicznymi bez grupy kontrolnej. Badanie II fazy *Gupta 2013* miało na celu ocenę głównie bezpieczeństwa stosowania T-DM1 (podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z pertuzumabem), ze szczególnym uwzględnieniem wpływu tego leku na czynność serca, a monoterapia T-DM1 trwała przynajmniej 3 cykle leczenia. Pozostałe badania były próbami II fazy mającymi na celu ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa T-DM1 stosowanego w zalecanym schemacie dawkowania. Badania te (*Burriss 2011*, *Krop 2012*) oceniały większą populację chorych, odpowiednio 112 oraz 110. W pierwszym z tych badań zaznaczono, że leczenie chorych trwało do 1 roku, z możliwością wzięcia udziału w fazie dodatkowej badania po zakończeniu podstawowej próby: 21 (18,8%) ukończyło 1 rok leczenia, 19 (17,0%) kontynuowało je w fazie dodatkowej. W drugim badaniu, *Krop 2012*, mediana obserwacji wyniosła 17,4 miesięcy.

Wszystkie uwzględnione próby kliniczne były wielośrodkowymi próbami sponsorowanymi przez firmę Genentech.

Włączone badania charakteryzowały się dobrą jakością, uzyskując 6 (*Gupta 2013*) lub 7 (*Burriss 2011*, *Krop 2012*) punktów w 8 punktowej skali NICE służącej do oceny badań bez randomizacji i grupy kontrolnej. Podsumowanie oceny według tej skali przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Ocena jakości badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1 według skali NICE.

Kryterium NICE	<i>Gupta 2013</i>	<i>Burriss 2011</i>	<i>Krop 2012</i>
Czy badanie było wielośrodkowe?	+	+	+
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	+	+	+
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	+	+	+
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	+	+	+
Czy badanie było prospektywne?	+	+	+
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	-	-	-
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	+	+	+
Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	-	+	+

Autorzy badania *Krop 2012* zaznaczyli, że do daty odcięcia danych (21 czerwca 2010 r.) leczenie przerwano u 92 (84%) chorych, a pozostałych 18 (16%) kontynuowało terapię. Przyczyną zakończenia leczenia była progresja choroby u 76 (69,1%) chorych, zdarzenia niepożądane u 7 (6,4%), decyzja pacjenta w przypadku 2 (1,8%) chorych, decyzja lekarza w przypadku 6 (5,5%) chorych oraz inna przyczyna u 1 (0,9%) pacjenta. W badaniu *Gupta 2013* zaznaczono, że spośród 51 chorych u 20 (39,2%) odnotowano progresję choroby przed 18 tygodniem badania i otrzymali oni skojarzenie T-DM1 z pertuzumabem. W badaniu *Burriss 2011* nie podano informacji o przeptywie chorych w badaniu. Dane uzyskane z badania *Krop 2012* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Przeptyw chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.

Badanie	N	Chorzy kończący badanie	Przyczyna zakończenia leczenia
<i>Krop 2010</i>	24	21 (87,5%)	<ul style="list-style-type: none"> • Progresja choroby: 15 (62,5%) • Decyzja lekarza: 2 (8,3%) • Zdarzenia niepożądane: 4 (16,7%)

1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.7.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Wszystkie badania oceniały pełnoletnich chorych na przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi, z nadekspresją receptora lub amplifikacją genu HER2 (potwierdzonymi odpowiednimi badaniami laboratoryjnymi), u których wystąpiła progresja choroby po chemioterapii zawierającej trastuzumab. W badaniach *Burriss 2011* oraz *Krop 2012* zaznaczono dodatkowo, że choroba musiała być wyjściowo mierzalna według kryteriów RECIST. W analizowanych badaniach wymagano również dobrej sprawności fizycznej pacjentów (ECOG 0-2 w badaniu *Krop 2012*) oraz prawidłowej czynności serca (frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 50\%$).

W badaniach wykluczano najczęściej chorych z upośledzoną czynnością serca oraz wątroby, objawowymi lub nieleczonymi (lub leczonymi w okresie 3 miesięcy przed badaniem) przerzutami do mózgu, ciężką neuropatią obwodową oraz nadwrażliwością na trastuzumab. Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia w każdym z badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62. Zestawienie kryteriów włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.

Kryterium	Burris 2011	Gupta 2013	Krop 2012
Charakterystyka nowotworu	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy rak piersi nadekspresja/amplifikacja HER2 potwierdzona za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> lub badaniem IHC (wynik 3+) przez laboratorium lokalne choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 	<ul style="list-style-type: none"> miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi nadekspresja/amplifikacja HER2 potwierdzona za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> lub badaniem IHC (wynik 3+) 	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy rak piersi nadekspresja/amplifikacja HER2 potwierdzona za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> lub badaniem IHC (wynik 3+) przez laboratorium lokalne choroba mierzalna wg kryteriów RECIST
Wymogi odnośnie wcześniejszej terapii	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 wcześniejsza terapia celowana HER2 ≥ 1 lek stosowany wcześniej w chemioterapii przerzutowego raka piersi progresja choroby w trakcie terapii celowanej HER2 lub progresja w okresie ≤ 60 dni po ostatniej dawce trastuzumabu 	<ul style="list-style-type: none"> nawrót lub progresja choroby podczas wcześniejszej terapii zawierającej trastuzumab 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 wcześniejsze terapie celowane HER2 w chorobie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej; progresja w trakcie ostatniej takiej terapii wcześniejsze leczenie trastuzumabem, lapatynibem, antracyklinami, taksanami, kapecytabiną w terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej, chorobie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej ≥ 1 lek stosowany wcześniej w chemioterapii przerzutowego raka piersi
Parametry laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono
Pozostałe kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> frakcja wyrzutowa lewej komory serca ≥ 50% 	<ul style="list-style-type: none"> frakcja wyrzutowa lewej komory serca ≥ 50% prawidłowa czynność szpiku kostnego, wątroby oraz nerek 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat ECOG 0-2 frakcja wyrzutowa lewej komory serca ≥ 50%
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> znaczące choroby serca neuropatia obwodowa ≥ 3. stopnia ciężkości objawowe lub nieleczone przerzuty do mózgu lub leczenie takich przerzutów w okresie ≤ 3 miesięcy przed pierwszą dawką leku w badaniu nadwrażliwość ≥ 3. stopnia ciężkości na trastuzumab lub zdarzenia niepożądane wymagające przerwania terapii tym lekiem 	<ul style="list-style-type: none"> znaczące choroby serca (w tym niestabilna dusznica, objawowa zastoinowa niewydolność serca, zawał serca, arytmia zatokowa) w okresie 6 miesięcy przed pierwszą dawką leku w badaniu klinicznie istotna bradykardia niekontrolowane nadciśnienie tętnicze wrodzony zespół długiego QT wszczepiony rozrusznik serca lub defibrylator QTcF > 450 ms lub inne nieprawidłowości w EKG w momencie skryningu, mogące wskazywać na ryzyko wydłużenia odstępu QT klinicznie istotna arytmia innego rodzaju niż wymieniona 	<ul style="list-style-type: none"> znaczące choroby serca neuropatia obwodowa ≥ 3. stopnia ciężkości objawowe lub nieleczone przerzuty do mózgu lub leczenie takich przerzutów w okresie 2 miesięcy przed pierwszą dawką leku w badaniu nadwrażliwość ≥ 3. stopnia ciężkości na trastuzumab lub toksyczność wymagająca przerwania terapii tym lekiem

1.7.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W poniższej tabeli zaprezentowano wybrane charakterystyki wyjściowe oraz demograficzne chorych, takie jak wiek, płeć, stopień sprawności według kryteriów ECOG, liczbę wcześniej stosowanych chemioterapeutyków, rodzaj wcześniejszej terapii oraz czas trwania terapii trastuzumabem (który, zgodnie z kryteriami włączenia, otrzymywali wcześniej wszyscy pacjenci biorący udział w analizowanych badaniach).

Tabela 63. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.

Parametr	Burris 2011	Gupta 2013	Krop 2012
Liczba chorych			
N	112	51	110
Wiek			
Mediana (zakres) [lata]	54,5 (33-82)	52,0 (34-85)	52,5 (34-77)
Płeć			
Kobiety, n (%)	bd.	51 (100%)	108 (98,2%)
Mężczyźni, n (%)	bd.	0 (0%)	2 (1,8%)
Stopień sprawności			
ECOG 0, n (%)	60 (53,6%)	28 (54,9%)	54 (49,1%)
ECOG 1, n (%)	43 (38,4%)	23 (45,1%)	53 (48,2%)
ECOG 2, n (%)	8 (7,1%)	0 (0%)	3 (2,7%)
ECOG 3, n (%)	1 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Liczba wcześniejszych chemioterapeutyków stosowanych ogółem			
Mediana (zakres)	8 (2-19)	bd.	8,5 (5-19)
Mediana (zakres)	5 (1-17)	6,0 (1-10)	7 (3-17)
Wcześniejsza terapia			
Trastuzumab, n (%)	112 (100%)	51 (100%)	110 (100%)
Lapatynib, n (%)	67 (59,8%)	34 (66,7%)	110 (100%)
Taksany, n (%)	94 (83,9%)	48 (94,1%)	109 (99,1%)
Kapecytabina, n (%)	74 (66,1%)	29 (56,9%)	110 (100%)
Antracykliny, n (%)	79 (70,5%)	37 (72,5%)	110 (100%)

Parametr	<i>Burriss 2011</i>	<i>Gupta 2013</i>	<i>Krop 2012</i>
Karboplatyna, n (%)	47 (42%)	bd.	bd.
Radioterapia, n (%)	bd.	bd.	95 (86,4%)
Terapia hormonalna, n (%)	bd.	bd.	53 (48,2%)
Inne terapie celowane, n (%)	bd.	bd.	37 (33,6%)
Czas trwania wcześniejszej terapii trastuzumabem w przerzutowym raku piersi			
Mediana (zakres) [miesiące]	17,6 (1-152)	bd.	19,7 (1,8-115,8)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ podano dane dla populacji ogółem; zalecaną obecnie dawkę 3,6 mg/kg mc. otrzymywało 15/24 (63%) chorych, nie przedstawiono wyjściowych charakterystyk dla tej podgrupy.

Populacje pacjentów uwzględnione w analizowanych badaniach ogólnie były zbliżone pod względem wyjściowych charakterystyk klinicznych oraz demograficznych. Mediana wieku wynosiła około 50 lat, a większość włączonych chorych charakteryzowała się dobrym stanem sprawności (ECOG 0 lub 1) – ECOG 0 uzyskiwało od 49% do około 55%, natomiast stopień 1 uzyskiwało od 38% do 48% chorych. Jedynie w próbie *Burriss 2011*, gdzie nie wprowadzono ograniczeń pod względem stopnia sprawności w kryteriach włączenia, uwzględniono 1 (0,9%) osobę ze stopniem sprawności 3., czyli nie mogącą wykonywać czynności życia codziennego, a także w pełni wykonywać czynności osobistych.

We wszystkich badaniach wcześniejsza terapia stosowana u chorych obejmowała trastuzumab, a także inne preparaty, w tym lapatynib, taksany, kapecytabinę czy antracykliny. W badaniach *Burriss 2011* oraz *Gupta 2013* większość chorych otrzymywała wcześniej także lapatynib, odpowiednio 59,8% vs 66,7% chorych, natomiast w próbie *Krop 2012* wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej lapatynib.

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

W analizowanych badaniach II fazy, *Burriss 2011* oraz *Krop 2012*, schematy stosowanej interwencji były identyczne – chorzy otrzymywali T-DM1 w dawce 3,6 mg/kg masy ciała w dożylnym wlewie, co 3 tygodnie. W próbie *Gupta 2013* terapię przeprowadzono dwuetapowo: w pierwszym chorzy otrzymywali taki sam schemat leczenia jak w badaniach *Burriss 2011* oraz *Krop 2012*, natomiast w drugim etapie – T-DM1 wraz z pertuzumabem (u pacjentów z wczesną progresją na monoterapii T-DM1 w oparciu o ocenę guza wykonaną pomiędzy cyklami 3 i 6, lub tygodniem 18 – w zależności co wystąpiło wcześniej), ale ponieważ takie skojarzenie nie było uwzględniane w niniejszej analizie, w opisie uwzględniono tylko pierwszy etap tego badania. Schematy leczenia stosowane w opisywanych badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 64. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby uwzględniane w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.

Badanie	Interwencja	Dodatkowe leczenie i uwagi
<i>Burris 2011</i>	T-DM1, w dożylnym wlewie co 3 tygodnie, w dawce 3,6 mg/kg mc.	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono
<i>Gupta 2013</i>	T-DM1, w dożylnym wlewie co 3 tygodnie, w dawce 3,6 mg/kg mc. (grupa uwzględniona w niniejszej analizie)	<ul style="list-style-type: none"> zabronione[^]: leki mogące potencjalnie zakłócać przewodzenie impulsów elektrycznych w sercu, w tym: leki przeciwarytmiczne lub działające inotropowo, beta-blokery, leki blokujące kanały wapniowe lub mogące wydłużać odstępn QT lub wywoływać TdP (częstoskurcz komorowy typu <i>Torsade de pointes</i>)
<i>Krop 2012</i>	T-DM1, w dożylnym wlewie co 3 tygodnie, w dawce 3,6 mg/kg mc.	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono

[^] w okresie od skryningu do oceny EKG po podaniu T-DM1 w 1. dniu 3. cyklu (1. etap badania).

W badaniu *Gupta 2013* podano informacje o zabronionych terapiach – ogółem, nie dopuszczono stosowania w trakcie próby leków mogących zakłócać przewodzenie impulsów elektrycznych w sercu, takich jak leki przeciwarytmiczne, leki działające inotropowo, beta-blokery, blokery kanałów wapniowych lub takie, które mogą wydłużać odstępn QT lub wywoływać częstoskurcz komorowy typu *Torsade de pointes*.

1.7.4. Skuteczność kliniczna

Uwzględnione próby kliniczne były badaniami bez randomizacji i grupy kontrolnej, w których głównie oceniano bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę stosowanego leczenia, dlatego ocena skuteczności klinicznej ograniczyła się w nich do oszacowania czasu wolnego od progresji choroby (PFS) oraz oceny odpowiedzi na leczenie. Gdy było to możliwe obliczano średni ważony odsetek chorych z określoną odpowiedzią na leczenie, a także z odpowiedzią obiektywną. Wyniki dla tych punktów końcowych zebrano w rozdziałach poniżej.

Pomimo umieszczenia w kryteriach włączenia warunku uczestnictwa w badaniach jedynie chorych z nadekspresją HER2, w trzech badaniach (*Burris 2011*, *Gupta 2013* oraz *Krop 2012*) u części chorych wykonano dodatkowo retrospektywną analizę mającą na celu potwierdzenie statusu genu HER2, w wyniku której wyróżniono populacje składające się wyłącznie z chorych o potwierdzonym raku piersi HER2+. W badaniu *Burris 2011* ocenie takiej poddano 95 chorych, wśród których u 74 (77,9%) potwierdzono nadekspresję HER2; w próbie *Krop 2012* ocenę statusu HER2 również wykonano w grupie 95 chorych: u 80 (84,2%) potwierdzono raka piersi HER2+. W badaniu *Gupta 2013* podano jedynie, że nadekspresję HER2 potwierdzono u 38/51 (74,5%) chorych.

We włączonych badaniach ocenę skuteczności klinicznej wykonano w obrębie pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę T-DM1.

1.7.4.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, rozumiane jako czas do wystąpienia progresji lub zgonu chorego) oceniano w badaniach: *Burriss 2011*, *Gupta 2013* i *Krop 2012*. W próbach *Burriss 2011* oraz *Krop 2012* przedstawiono wyniki oceny wykonanej zarówno przez badaczy danego ośrodka badawczego, jak również przez niezależną komisję. Ponieważ w niektórych badaniach już po włączeniu chorych u części z nich wykonano dodatkową ocenę statusu genu HER2, wyniki przedstawiono zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji z potwierdzoną nadekspresją HER2. Informacje na temat mediany PFS zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 65. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1.

Badanie	Rodzaj oceny	N	Mediana PFS [miesiące]
Populacja ogólna badań			
<i>Burriss 2011</i>	ocena niezależnej komisji	108	4,6 (95% CI: 3,9; 8,6)
	ocena badaczy	108	4,6 (95% CI: 4,1; 6,0)
<i>Gupta 2013</i>	ocena badaczy	51	4,3 (95% CI: 4,0; 6,7)
<i>Krop 2012</i>	ocena niezależnej komisji	110	6,9 (95% CI: 4,2; 8,4)
	ocena badaczy	110	5,5 (95% CI: 4,2; 7,9)
Populacja z potwierdzoną nadekspresją HER2			
<i>Burriss 2011</i>	ocena niezależnej komisji	74	8,2 (95% CI: 4,4; NO)
<i>Krop 2012</i>	ocena niezależnej komisji	80	7,3 (95% CI: 4,6; 12,3)

NO nie osiągnięto.

W populacji ogólnej opisywanych badań mediana PFS była zbliżona w przypadku badań *Burriss 2011* oraz *Gupta 2013*, wynosząc odpowiednio 4,6 (95% CI: 3,9; 8,6) miesięcy (w ocenie niezależnej komisji) oraz 4,3 (95% CI: 4,0; 6,7) miesiąca (ocena badaczy). Dłuższą medianę przeżycia całkowitego odnotowano w próbie *Krop 2012* – w ocenie niezależnej komisji wyniosła ona 6,9 (95% CI: 4,2; 8,4) miesięcy a w ocenie badaczy – 5,5 (95% CI: 4,2; 7,9) miesięcy. Dłuższe mediany PFS zaobserwowano natomiast przy uwzględnieniu jedynie tych pacjentów, u których potwierdzono status HER2+. Wśród takich chorych, mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 8,2 (95% CI: 4,4; nie osiągnięto) miesiąca w badaniu *Burriss 2011* (n = 74) oraz 7,3 (95% CI: 4,6; 12,3) miesiąca w badaniu *Krop 2012* (n = 80).

1.7.4.2. Odpowiedź na leczenie

W dwóch badaniach (*Burriss 2011*, *Krop 2012*) oceniano odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST; w próbie *Burriss 2011* przedstawiono wyniki oceny lokalnej przez badaczy, jak i przez niezależną komisję. Dane na temat odsetka poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.

Badanie	Ocena	N	CR	PR	StD	PD	ON	BDO
<i>Burriss 2011</i>	niezależna komisja	112	0 (0%)	29 (25,9%)	55 (49,1%)	22 (19,6%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
	badacze	112	4 (3,6%)	38 (33,9%)	44 (39,3%)	22 (19,6%)	5 (4,5%)	4 (3,6%)
<i>Krop 2012</i>	niezależna komisja	110	0 (0%)	38 (34,5%)	bd.	bd.	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

CR – całkowita odpowiedź; PR – częściowa odpowiedź; StD – choroba stabilna; PD – progresja choroby; ON – ocena odpowiedzi niemożliwa do wykonania; BDO – brak danych odnośnie odpowiedzi.

Całkowita odpowiedź na leczenie była odnotowywana rzadko w analizowanych badaniach – stwierdzono ją jedynie u 4 (3,6%) chorych z badania *Burriss 2011*, w ocenie lokalnej wykonanej przez badaczy (niezależna komisja nie potwierdziła tych wyników). W zależności od typu oceny, u około 26-35% pacjentów stwierdzano częściową odpowiedź. Natomiast w ocenie badaczy najczęściej stwierdzano stabilną chorobę, u około 40% pacjentów; u co piątego chorego wystąpiła progresja choroby.

W kolejnej tabeli zebrano dane dotyczące częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR – suma odpowiedzi całkowitej oraz częściowej), czasu trwania odpowiedzi (DoR) oraz częstości występowania korzyści klinicznej (CBR – suma odpowiedzi obiektywnej oraz choroby stabilnej w okresie 6 miesięcy). Wyniki przedstawiono zarówno dla populacji ogólnej badań, jak również dla podgrup pacjentów u których potwierdzono nadekspresję HER2.

Tabela 67. Odpowiedź obiektywna na leczenie, czas trwania odpowiedzi i korzyść kliniczna w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1.

Badanie	Ocena	N	ORR (95% CI)	mediana DoR (95% CI) [miesiące]	CBR (95% CI)
Populacja ogólna badań					
<i>Burriss 2011</i>	niezależna komisja	112	25,9% (18,4%; 34,4%)	NO (6,2; NO)	bd.
	badacze	112	37,5% (28,6%; 46,6%)	9,4 (7,0; NO)	bd.
<i>Gupta 2013</i>	badacze	51	25,5% (15,2%; 38,5%)	9,3 (4,7; NO)	39,2% (25,8%; 53,1%)

Badanie	Ocena	N	ORR (95% CI)	mediana DoR (95% CI) [miesiące]	CBR (95% CI)
<i>Krop 2012</i>	niezależna komisja	110	34,2% (23,5%; 45,4%)	7,2 (95% CI: 4,6; NO)	48,2% (38,8%; 57,9%)
	badacze	110	32,7% (24,1%; 42,1%)	9,7 (7,1; NO)	bd.
Populacja z potwierdzoną nadekspresją HER2					
<i>Burris 2011</i>	niezależna komisja	74	33,8% (23,2%; 44,9%)	bd.	bd.
	badacze	74	47,3% (35,6%; 59,3%)	bd.	bd.
<i>Gupta 2013</i>	badacze	38	34,2% (20,1%; 51,4%)	bd.	bd.
<i>Krop 2012</i>	niezależna komisja	80	41,3% (30,4%; 52,8%)	bd.	bd.

NO nie osiągnięto;

ORR – częstość obiektywnej odpowiedzi (odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa); DoR – czas trwania odpowiedzi; CBR – częstość korzyści klinicznej (odpowiedź obiektywna + choroba stabilna po 6 miesiącach leczenia).

W populacji ogólnej, odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie według oceny badaczy mieścił się w zakresie 25%-38%. Wyniki oceny niezależnej komisji przedstawione w dwóch badaniach również mieściły się w tym zakresie (26% oraz 34%). Wśród pacjentów z potwierdzoną nadekspresją HER2, odsetki chorych uzyskujących ORR były nieco wyższe, mieszcząc się w zakresie od 34% do około 47%.

Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła około 7-10 miesięcy. Natomiast korzyść kliniczną w ocenie badaczy uzyskiwało średnio 39,2% (95% CI: 25,8%; 53,1%) chorych, a w ocenie niezależnej komisji 48,2% (95% CI: 38,8%; 57,9%) pacjentów (dane z badania *Krop 2012*).

1.7.5. Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa przedstawiono we wszystkich analizowanych badaniach. W tabeli poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane przedstawione w analizowanych badaniach. W odniesieniu do wszystkich badań ocenę bezpieczeństwa wykonano w obrębie pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę T-DM1.

Tabela 68. Ocena bezpieczeństwa w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1.

Zdarzenie niepożądane	<i>Burris 2011</i> (N = 112)	<i>Gupta 2013</i> (N = 51)	<i>Krop 2012</i> (N = 110)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	bd.	51 (100%)	bd.
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane	bd. ^S	4 (7,8%)	bd.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia otrzymywanej dawki	6 (5,4%*)	bd.	18 (16,4%*)

Zdarzenie niepożądane	Burris 2011 (N = 112)	Gupta 2013 (N = 51)	Krop 2012 (N = 110)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	4 (3,6%)	2 (6,5%)	7 (6,4%)
Zgon	3 (2,7%*)	0 (0%)	3 (2,7%*)
Zdarzenia niepożądane związane z układem krwionośnym			
Niedokrwistość	23 (20,5%)	bd.	22* (20%)
Trombocytopenia	bd.	18* (35,3%)	42* (38,2%)
Zaburzenia układu pokarmowego			
Biegunka	29 (25,9%)	bd.	14* (12,7%)
Nudności	57 (50,9%)	33* (64,7%)	41* (37,3%)
Wymioty	27 (24,1%)	16* (31,4%)	18* (16,4%)
Zaparcia	34 (30,4%)	bd.	26* (23,6%)
Zmniejszenie apetytu	bd.	bd.	23* (20,9%)
Zaburzenia ogólne			
Gorączka	39 (34,8%)	bd.	25* (22,7%)
Reakcje związane z podaniem leku	bd.	bd.	15* (13,6%)
Zmęczenie	73 (65,2%)	33* (64,7%)	68* (61,8%)
Depresja	bd.	bd.	11* (10,0%)
Zapalenie płuc	bd.	bd.	4* (3,6% ¹)
Parametry laboratoryjne			
Nieprawidłowe wyniki oceny czynności wątroby	bd.	bd.	3* (2,7% ¹)
Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej	bd.	bd.	12* (10,9%)
Wzrost aktywności ALT	bd.	bd.	15* (13,6%)
Wzrost aktywności AST	bd.	17* (33,3%)	29* (26,4%)
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania			
Hiperglikemia	bd.	bd.	8* (7,3% ¹)
Hipokaliemia	27 (24,1%)	bd.	23* (20,9%)
Spadek masy ciała	bd.	bd.	12* (10,9%)*
Ból			
Ból stawów	25 (22,3%)	bd.	16* (14,5%)
Skurcze mięśni	bd.	bd.	12* (10,9%)

Zdarzenie niepożądane	Burris 2011 (N = 112)	Gupta 2013 (N = 51)	Krop 2012 (N = 110)
Ból mięśni	bd.	bd.	15* (13,6%)
Ból brzucha	bd.	bd.	10* (9,1% ¹)
Ból głowy	45 (40,2%)	bd.	24* (21,8%)
Ból w kończynach	25 (22,3%)	bd.	15* (13,6%)
Ból pleców	bd.	bd.	20* (18,2%)
Zaburzenia układu nerwowego			
Neuropatia	bd.	bd.	20* (18,2%)
Ucisk rdzenia kręgowego	bd.	bd.	2* (1,8% ¹)
Zaburzenia związane z jamą ustną i gardłem			
Duszność	23 (20,5%)	bd.	18* (16,4%)
Krwotok z nosa	40 (35,7%)	bd.	25* (22,7%)
Kaszel	31 (27,7%)	bd.	20* (18,2%)
Suchość w ustach	bd.	25* (49,0%)	22* (20,0%)
Zaburzenia skórne			
Rak podstawnokomórkowy	bd.	bd.	2* (1,8% ¹)
Zapalenie tkanki łącznej	bd.	bd.	7* (6,4% ¹)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] przerwanie leczenia u chorych otrzymujących T-DM1 w dawce 3,6 mg/kg mc.;

⁵ podano jedynie, że u 3 chorych odnotowano pojedyncze przypadki SAEs;

¹ zdarzenia niepożądane, w przypadku których zdarzenia stopnia ≥ 3 wystąpiły u przynajmniej 2 pacjentów.

Zdarzenia niepożądane odnotowano u większości chorych uczestniczących w analizowanych próbach klinicznych, ale w większości przypadków nie były one ciężkie (ang. *serious*) – takie zdarzenia niepożądane przedstawiono tylko w próbie *Gupta 2013* i wystąpiły one u około 8% chorych. Częstość przerywania leczenia spowodowana zdarzeniami niepożądanymi również była niska, wynosiła od około 4% do 7% w analizowanych badaniach, natomiast u około 5% do 16% chorych konieczne było zmniejszenie podawanej dawki leku. Również przypadki zgonu były rzadkie i wystąpiły u około 3% badanych osób. W badaniu *Krop 2012* podano przyczyny zgonów: u 1 chorego zmarł z powodu zapalenia płuc, u kolejnego nastąpił zgon w wyniku choroby śródmiąższowej płuc, natomiast u trzeciego chorego zgon nastąpił w wyniku upośledzenia czynności wątroby (spowodowanej niealkoholowym stłuszczeniem wątroby i licznymi schorzeniami współistniejącymi, w tym upośledzeniem nerek wywołanych podaniem kontrastu). W badaniu *Burris 2011* zaznaczono, że u dwóch spośród trzech zmarłych pacjentów

odnotowano progresję choroby tuż przed zgonem, natomiast trzeci zakończył leczenie przed zgonem z powodu pogorszenia objawów przerzutowego raka piersi.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w analizowanych badaniach było zmęczenie (62%-65% chorych), nudności (około 37%-65% chorych), oraz trombocytopenia (około 35%-38%).

W tabeli poniżej zebrano dodatkowo częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4, odnotowanych w analizowanych badaniach.

Tabela 69. Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.

Zdarzenie niepożądane	Burris 2011 (N = 112)	Gupta 2013 (N = 51)	Krop 2012 (N = 110)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	bd.	17 (33,3%)	58 (52,7%)*
Zdarzenia niepożądane związane z układem krwionośnym			
Niedokrwistość	3 (2,7%)*	bd.	2 (1,8%)*
Trombocytopenia	bd.	4 (7,8%)*	10 (9,1%)*
Zaburzenia układu pokarmowego			
Biegunka	0 (0%)	bd.	0%
Nudności	1 (0,9%)*	bd.	1 (0,9%)*
Wymioty	1 (0,9%)*	bd.	0%
Zaparcia	0 (0%)	bd.	1 (0,9%)*
Zmniejszenie apetytu	bd.	bd.	1 (0,9%)*
Zaburzenia ogólne			
Gorączka	1 (0,9%)	bd.	1 (0,9%)*
Zmęczenie	5 (4,5%)*	bd.	5 (4,5%)*
Depresja	bd.	bd.	3 (2,7%)*
Zapalenie płuc	bd.	bd.	2 (1,8% ¹)*
Parametry laboratoryjne			
Nieprawidłowe wyniki oceny czynności wątroby	bd.	bd.	2 (1,8% ¹)*
Wzrost aktywności ALT	bd.	bd.	3 (2,7%)*
Wzrost aktywności AST	bd.	5 (9,8%)*	3 (2,7%)*
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania			
Hiperglikemia	bd.	2 (3,9%)*	3 (2,7% ¹)*

Zdarzenie niepożądane	Burris 2011 (N = 112)	Gupta 2013 (N = 51)	Krop 2012 (N = 110)
Hipokaliemia	10 (8,9%)*	bd.	1 (0,9%)*
Spadek masy ciała	bd.	bd.	1 (0,9%)*
Ból			
Ból stawów	1 (0,9%)*	bd.	2 (1,8%)*
Skurcze mięśni	bd.	bd.	0%
Ból mięśni	bd.	bd.	0%
Ból brzucha	bd.	bd.	2 (1,8% ¹)*
Ból głowy	0 (0%)	bd.	0%
Ból w kończynach	0 (0%)	bd.	2 (1,8%)*
Ból pleców	bd.	bd.	2 (1,8%)*
Zaburzenia układu nerwowego			
Neuropatia	bd.	bd.	0%
Ucisk rdzenia kręgowego	bd.	bd.	2 (1,8% ¹)*
Zaburzenia związane z jamą ustną i gardłem			
Duszność	3 (2,7%)*	bd.	3 (2,7%)*
Krwotok z nosa	2 (1,8%)*	bd.	1 (0,9%)*
Kaszel	0 (0%)	bd.	0%
Suchość w ustach	bd.	bd.	0%
Zaburzenia skórne			
Rak podstawnokomórkowy	bd.	bd.	2 (1,8% ¹)*
Zapalenie tkanki łącznej	bd.	bd.	4 (3,6% ¹)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

% AEs związane z leczeniem; w pozostałych próbach nie sprecyzowano takiej informacji;

¹ zdarzenia niepożądane, w przypadku których zdarzenia stopnia ≥ 3 wystąpiły u przynajmniej 2 pacjentów.

Ogółem w analizowanych badaniach 33% do 53% chorych doświadczyło zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia. Wśród takich zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano wzrost aktywności AST (3%-10%), trombocytopenię (u około 8%-9% chorych), hipokaliemię (do około 9%) oraz zmęczenie (około 4,5%).

1.7.5.1. Kardiologiczne zdarzenia niepożądane

W badaniu *Gupta 2013* przeanalizowano wpływ monoterapii T-DM1 na odstęp QTcF (parametr EKG). Po 15 minutach od podania leku w 1. cyklu leczenia, wyjściowo dopasowany odstęp QTcF uległ zwiększeniu średnio o 1,2 milisekund. Jednak po 60 minutach od podania leku parametr ten uległ zmniejszeniu średnio o 1 milisekundę, natomiast po 8 dniach 1. cyklu średnio o 4 milisekundy. Średnia wartość odstępu QTcF pierwszego dnia 3. cyklu leczenia była zbliżona do wartości wyjściowych. Pierwszego dnia 3. cyklu wartość ocenianego parametru zwiększyła się średnio o 4,7 milisekund po 15 i 30 minutach od podania leku. Ponadto u 5 (9,8%) chorych odnotowano zdarzenia niepożądane związane z arytmia, była to tachykardia u 4 pacjentów i palpacje serca u 1 chorego (wszystkie zdarzenia 1. stopnia nasilenia).

Autorzy próby *Krop 2012* zaznaczyli, że żaden z pacjentów nie zakończył przedwcześnie badania z powodu kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano również objawowej niewydolności zastoinowej serca oraz zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca do poziomu $\leq 45\%$. Podobny profil bezpieczeństwa kardiologicznego wykazano w badaniu *Burris 2011* – nie stwierdzono w nim przypadków przerwania leczenia z powodu kardiologicznych zdarzeń niepożądanych, zastoinowej niewydolności serca oraz zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca 3. stopnia ciężkości, choć należy zaznaczyć że u 2 pacjentów frakcja ta uległa obniżeniu do 40-45%. Nie odnotowano wzrostu aktywności troponiny I podczas leczenia w ramach tego badania.

1.8. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

1.8.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy zidentyfikowano 6 badań opisujących stosowanie trastuzumabu emtanzyny w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej u pacjentów z przerzutowym lub nieoperacyjnym, lokalnie zaawansowanym rakiem piersi. Pięć z nich było próbami retrospektywnymi, na podstawie analizy dokumentacji medycznej z rejestrów (*Dzimitrowicz 2016*, *Fabi 2017*, *Jacot 2016*, *Okines 2017* i *Vici 2017*), jedno miało charakter prospektywny – *Yardley 2015*. Wszystkie badania były próbami bez grupy kontrolnej.

We wszystkich analizowanych próbach przedstawiono informacje o efektywności praktycznej terapii T-DM1. W trzech badaniach analizę tę przeprowadzono w konkretnych populacjach – w próbie *Dzimitrowicz 2016* u pacjentów po wcześniejszej terapii pertuzumabem i trastuzumabem (a także lapatynibem w 23%), w *Yardley 2015* po chemioterapii oraz co najmniej dwóch liniach terapii anty-HER2 choroby zaawansowanej (w tym trastuzumabie i lapatynibie), a w badaniu *Jacot 2016* u chorych z przerzutami do mózgu. Dane na temat chorych z takimi przerzutami przedstawiono również w próbach *Dzimitrowicz 2016* (28% pacjentów), *Fabi 2017* (29%), *Okines 2017* (29%) i *Vici 2017* (24,4%). Z kolei informacje o chorych stosujących wcześniej pertuzumab wyróżniono także w badaniach *Okines 2017* (14,5% pacjentów) i *Vici 2017* (18,8%), a o poprzedniej terapii z udziałem lapatynibu w próbach *Fabi 2017* i *Okines 2017* (blisko połowa włączonych pacjentów). Specyficzna była również próba *Okines 2017*, w której oceniano powstawanie i odpowiedź przerzutów do mózgu podczas terapii T-DM1.

Szczegóły metodyki ocenianych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Charakterystyka metodyki badań do oceny efektywności T-DM1 w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej.

Badanie	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Okres obserwacji	Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTMiT	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Dzimitrowicz 2016</i>	retrospektywne badanie na podstawie rejestru medycznego, bez grupy kontrolnej	82	mediana czasu leczenia: 4,0 (zakres: 0-22,5) miesiące [^]	4/8	IVB	wieloośrodkowe	bd.
<i>Fabi 2017</i>	retrospektywne badanie na podstawie rejestru medycznego, bez grupy kontrolnej	303	mediana czasu obserwacji: 10,0 (95% CI: 5,5; 8,2) miesięcy	5/8	IVB	24	bd.
<i>Jacot 2016</i>	retrospektywne badanie na podstawie rejestru medycznego, bez grupy kontrolnej	39	mediana okresu obserwacji: 8,1 (zakres: 1,4-39,6) miesiąca	6/8	IVB	5	bd.

Badanie	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Okres obserwacji	Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTMiT	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Okines 2017</i>	retrospektywne badanie na podstawie rejestru medycznego, bez grupy kontrolnej	55	mediana okresu obserwacji: 20,5 miesiąca^^	4/8	IVB	1	bd.
<i>Vici 2017</i>	retrospektywne badanie na podstawie rejestru medycznego, bez grupy kontrolnej	250	mediana okresu obserwacji: 15 (95% CI: 13; 16) miesięcy	5/8	IVB	23	brak
<i>Yardley 2015</i>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	215	mediana okresu obserwacji: 5,9 (zakres: 0,3-29,9) miesiąca^^^	7/8	IVA	wieloośrodkowe	bd.

^ 95% CI: 2,7; 5,1;

^^ data odcięcia danych: 13 lipiec 2016 r.;

^^^ data odcięcia danych: 12 grudnia 2013 r.

Prawie wszystkie uwzględnione badania były próbami wieloośrodkowymi – jedynie badanie *Okines 2017* przeprowadzono na rejestrze z jednego ośrodka medycznego. Mediana okresu obserwacji mieściła się w przedziale 5,9-20,5 miesiąca. W większości badań nie podano informacji na temat źródła finansowania, a w próbie *Vici 2017* sprecyzowano, że badanie nie było finansowane z zewnętrznych źródeł. W próbach uwzględniono od 39 do 250 pacjentów.

Włączone badania charakteryzowały się umiarkowaną lub dobrą jakością, uzyskując od 4 do 6 punktów w 8-punktowej skali NICE – tylko próba *Yardley 2015* uzyskała 7 punktów w ocenie z użyciem tej skali. Podsumowanie przeprowadzonej oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Ocena jakości badań włączonych do oceny efektywności T-DM1 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej według skali NICE.

Kryterium NICE	<i>Dzimitrowicz 2016</i>	<i>Fabi 2017</i>	<i>Jacot 2016</i>	<i>Okines 2017</i>	<i>Vici 2017</i>	<i>Yardley 2015</i>
Czy badanie było wieloośrodkowe?	+	+	+	-	+	+
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	+	+	+	+	+	+
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	-	-	-	-	-	-
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	-	+	+	+	+	+
Czy badanie było prospektywne?	-	-	-	-	-	+
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	-	-	-	-	-	-
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	+	+	+	+	+	+

Kryterium NICE	Dzimitrowicz 2016	Fabi 2017	Jacot 2016	Okines 2017	Vici 2017	Yardley 2015
Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	+	+	+	+	+	+

W większości badań retrospektywnych (ze względu na charakter badania) nie przedstawiono danych na temat przepływu pacjentów, ale jedynie informacje, które z przeglądanych dokumentacji medycznych pacjentów zostały zakwalifikowane do analizy – wyjątek stanowi próba *Dzimitrowicz 2016*. Ogółem w badaniach do analizy włączono co najmniej około 93% uwzględnionych pacjentów. W badaniach *Dzimitrowicz 2016* i *Yardley 2015* sprecyzowano dane na temat przyczyn wcześniejszego przerwania leczenia – najczęściej było ono spowodowane progresją choroby (odpowiednio 75,6% i 70,2%) i zdarzeniami niepożądanymi (10,3% i 5,1%). Tylko w próbie *Vici 2017* przedstawiono informacje o odsetku chorych utraconych z obserwacji, który był niewielki i wynosił około 1%. Dane uzyskane z badań zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 72. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności T-DM1 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badanie	N	Chorzy kontynuujący leczenie w momencie odcięcia danych/uwzględnieni w analizie	Przyczyna zakończenia leczenia/nieuwzględnienia w analizie
<i>Dzimitrowicz 2016</i>	82	8/78 (10,3%*)/78 (95,1%*)	<ul style="list-style-type: none"> • Progresja choroby: 59/78 (84,3%*) • Zdarzenia niepożądane: 8*/78 (10,3%*)[^] • Decyzja pacjenta: 3*/78 (3,8%)^{^^}
<i>Fabi 2017</i>	303	282 (93,1%*) ^{**}	<ul style="list-style-type: none"> • Nie przedstawiono
<i>Jacot 2016</i>	39	39 (100%) ^{***}	<ul style="list-style-type: none"> • Nie przedstawiono
<i>Okines 2017</i>	55	10 (18,2%*)/51 (92,7%*) ^{***}	<ul style="list-style-type: none"> • Nie przedstawiono
<i>Vici 2017</i>	250	245 (98%*) ^{***}	<ul style="list-style-type: none"> • Decyzja pacjenta: 3 (1,2%*)^{***} • Utrata z obserwacji: 2 (0,8%*)^{***}
<i>Yardley 2015</i>	215	47 (21,9%*)*/202 (94,0%) [@]	<ul style="list-style-type: none"> • Progresja choroby: 151 (70,2%) • Zdarzenia niepożądane: 11 (5,1%) • Zgon: 6 (2,8%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** chore, dla których dostępna była informacja o odpowiedzi na leczenie;

*** pacjentki uwzględnione w analizach;

@ populacja oceny skuteczności składała się z pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę T-DM1 i wykonano u nich ≥ 1 ocenę nowotworu w okresie obserwacji lub zmarli oni w ciągu ≤ 30 dni od ostatniej dawki T-DM1;

[^] w tym: trombocytopenia, bóle stawów, zmęczenie, anoreksja, gorączka, bóle stawów, bolesna stopa neuropatyczna, zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca, podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych oraz u jednego pacjenta zmęczenie i upadki, które skutkowały objęciem go opieką hospicyjną;

^{^^} w tym: odmowa dalszego leczenia z powodu odrzucenia diagnozy przez chorego, pomimo częściowej odpowiedzi na leczenie T-DM1, odmowa dalszego leczenia, pomimo całkowitej odpowiedzi na terapię T-DM1 oraz odmowa dalszego leczenia po dłuższym czasie występowania choroby stabilnej.

1.8.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.8.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W większości analizowanych badań włączono chorych na przerzutowego, HER2+ raka piersi – tylko w próbie *Okines 2017* nowotwór występujący u włączonych pacjentów określono jako zaawansowany, a w badaniu *Yardley 2015*, poza chorymi na przerzutowego raka piersi, uwzględniono także pacjentów z nieoperacyjnym nowotworem zaawansowanym miejscowo. Ponadto w próbie *Jacot 2016* sprecyzowano, że włączeni pacjenci wykazywali przerzuty do mózgu. W badaniach o charakterze retrospektywnym do analizy włączono rekordy chorych, którzy byli leczeni trastuzumabem emtanzyną (w trzech z nich – *Dzimitrowicz 2016*, *Jacot 2016* i *Okines 2017* – podano dokładnie okres, w którym stosowano tą terapię). Ponadto w próbie *Yardley 2015* zaznaczono, że włączono również pacjentów z chorobą mierzalną i niemierzalną, natomiast w próbie *Fabi 2017* tylko z chorobą mierzalną i/lub ocenialną. W dwóch próbach, *Jacot 2016* i *Yardley 2015*, kryterium włączenia stanowił stan pacjenta, zdefiniowany odpowiednio jako punktacja ECOG w zakresie 0-3 i 0-2. W próbie *Jacot 2016* czynnikiem kwalifikującym do badania była także prawidłowa czynność wątroby i szpiku kostnego, a w badaniu *Yardley 2015* prawidłowa czynność układu krwionośnego i innych narządów oraz frakcja wyrzutowa lewej komory serca $\geq 50\%$.

Jedynie w dwóch badaniach przedstawiono kryteria włączenia dotyczące wcześniejszej terapii. Do próby *Dzimitrowicz 2016* włączano pacjentów leczonych wcześniej pertuzumabem i trastuzumabem. Natomiast w badaniu *Yardley 2015* uwzględniono chore po chemioterapii antracyklinami i taksanami w dowolnym stopniu zaawansowania choroby oraz po kapecytabinie lub 5-fluorouracylu oraz ≥ 2 terapiach celowanych HER2 (w tym po trastuzumabie i lapatynibie), stosowanych w leczeniu nieoperacyjnej, zaawansowanej miejscowo lub przerzutowej postaci choroby. U pacjentów tych musiała wystąpić progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia. Także w badaniu *Fabi 2017* wymagano, aby przed rozpoczęciem terapii T-DM1 wystąpiła progresja i/lub nawrót choroby.

W większości prób retrospektywnych włączonych do analizy nie zdefiniowano kryteriów wykluczających. Tylko w badaniu *Fabi 2017* podano, że do analizy nie włączano chorych, u których przerwanie terapii celowanej HER2+ z jakiegokolwiek powodu stwierdzono przed wystąpieniem progresji choroby. Warunki niedopuszczenia pacjentów do udziału w badaniu przedstawiono z kolei szerzej w prospektywnym badaniu *Yardley 2015* – nie włączano do niego chorych otrzymujących wcześniej T-DM1 lub skumulowaną dawkę antracyklin, odpowiadającą dawce doksorubicyny $\geq 500 \text{ mg/m}^2$. Czynnikiem wykluczającym z udziału w tej próbie były również: znaczące choroby serca, neuropatia obwodowa ≥ 3 . stopnia ciężkości czy objawowe lub nieleczone przerzuty do mózgu bądź leczenie takich przerzutów w okresie ≤ 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu.

Tabela 73. Zestawienie kryteriów włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do oceny efektywności T-DM1 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Kryterium	Charakterystyka nowotworu	Wymogi odnośnie wcześniejszej terapii	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Dzimitrowicz 2016	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy, HER2+ rak piersi terapia T-DM1 choroby przerzutowej między 1.03.2013 a 15.06.2015 prowadzona w trzech ośrodkach badawczych 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie pertuzumabem i trastuzumabem 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono
Fabi 2017	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy, HER2+ rak piersi (oceniony lokalnie, zdefiniowany za pomocą badania IHC [wynik 3+ lub 2+ oraz stosunek HER2/Vep17 > 2 w badaniu FISH]) włączono jedynie chore z mierzalną i/lub ocenialną chorobą (<i>measurable</i> i/lub <i>evaluable</i>) leczenie T-DM1 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> progresja i/lub nawrót choroby przed rozpoczęciem leczenia T-DM1 	<ul style="list-style-type: none"> przerwanie terapii celowanej HER2+ z jakiegokolwiek powodu przed wystąpieniem progresji choroby
Jacot 2016	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy, HER2+ rak piersi z przerzutami do mózgu, zdiagnozowany za pomocą tomografii komputerowej mózgu lub MRI leczenie T-DM1 w okresie 04.2012-08.2015 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> ECOG 0-3 prawidłowa czynność wątroby i szpiku kostnego 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono
Okines 2017	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowany, HER2+ rak piersi (zdefiniowano za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> lub badaniem IHC [wynik 3+ lub wskaźnik ISH > 2,0 lub całkowita liczba kopii HER2 ≥ 6]); dodatkowo punktacja skali Allreda ≥ 3/8 ≥ 1 cykl leczenia T-DM1 między 1.01.2011 a 1.01.2016 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono
Vici 2017	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy, HER2+ rak piersi leczenie T-DM1 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono
Yardley 2015	<ul style="list-style-type: none"> nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi nadekspresja/amplifikacja HER2 potwierdzona za pomocą fluorescencyjnej lub chromogennej hybrydyzacji <i>in situ</i> lub badaniem IHC (wynik 3+) przez laboratorium lokalne dopuszczano pacjentów z chorobą mierzalną i niemierzalną 	<ul style="list-style-type: none"> antracykliny i taksany w dowolnym stopniu zaawansowania choroby, oraz kapecytabina lub 5-fluorouracyl oraz ≥ 2 terapie celowane HER2, w tym trastuzumab i lapatynib w leczeniu nieoperacyjnej, zaawansowanej miejscowo i/lub przerzutowej postaci choroby progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> ECOG 0-2 prawidłowa czynność układu krwionośnego i innych narządów frakcja wyrzutowa lewej komory serca ≥ 50% 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie T-DM1 otrzymanie skumulowanej dawki antracyklin odpowiadającej dawce dokсорubicyny ≥ 500 mg/m² znaczące choroby serca neuropatia obwodowa ≥ 3. stopnia ciężkości objawowe lub nieleczone przerzuty do mózgu lub leczenie takich przerzutów w okresie ≤ 3 miesięcy przed pierwszą dawką leku w badaniu (dopuszczono

Kryterium	Charakterystyka nowotworu	Wymogi odnośnie wcześniejszej terapii	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
				pacjentów z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu)

1.8.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

łącznie w badaniach oceniających skuteczność praktyczną trastuzumabu emtanzyny uwzględniono 944 chorych. W próbach *Dzimitrowicz 2016*, *Jacot 2016*, *Vici 2017* i *Yardley 2015* mediana wieku pacjentów mieściła się w przedziale 50-54 lat, w dwóch pozostałych badaniach – *Okines 2017* i *Vici 2017* była nieco większa i wyniosła odpowiednio 57 i 56 lat. Tylko w próbie *Yardley 2015* podano informacje na temat rozkładu płci – mężczyźni stanowili w nim zaledwie 1,4% analizowanej populacji. W badaniu tym większość pacjentów była rasy białej (88,4%).

W trzech badaniach podano informacje o ocenie wg skali ECOG – we wszystkich uwzględniono pacjentów charakteryzujących się przeważnie dobrym stanem sprawności (ECOG 0 lub 1). W badaniach *Vici 2017* i *Yardley 2015* najwięcej chorych miało 1. stopień sprawności wg ECOG (odpowiednio 56% i 46%), natomiast w próbie *Jacot 2016* 2. stopień (66%). W badaniach *Fabi 2017*, *Okines 2017*, *Vici 2017* oraz *Yardley 2015* przerzuty do trzewi występowały u około 60-80% chorych. Z kolei przerzuty do kości stwierdzono u 54% do około 65% pacjentów (*Dzimitrowicz 2016*, *Jacot 2016* i *Okines 2017*). Przerzuty do mózgu występowały u około jednej trzeciej pacjentów większości analizowanych badań retrospektywnych – wyjątek stanowi tu próba *Jacot 2016*, w której pacjenci z diagnozą przerzutowego raka piersi i przerzutami do mózgu stanowili jej docelową populację. W prospektywnej próbie *Yardley 2015* 13,5% chorych uwzględnionej populacji wykazywało stabilne przerzuty do OUN.

W trzech próbach mediana liczby wcześniejszych linii chemioterapeutyków stosowanych w chorobie zaawansowanej/przerzutowej wynosiła 2 (*Jacot 2016*, *Okines 2017* i *Vici 2017*). W trzech pozostałych podano natomiast informacje o odsetku chorych z poszczególną liczbą linii wcześniejszego leczenia choroby przerzutowej – w próbach *Dzimitrowicz 2016*, *Fabi 2017* i *Yardley 2015* co najmniej 2 linie wcześniejszych terapii stosowało odpowiednio 68%, 64% i 98% pacjentów. W próbach *Dzimitrowicz 2016* i *Yardley 2015* podano, że u prawie wszystkich pacjentów w ramach leczenia choroby przerzutowej stosowano wcześniej trastuzumab (odpowiednio 96,3% i 99,5%).

W badaniu *Dzimitrowicz 2016*, w którym wymagano, aby T-DM1 był stosowany po wcześniejszej terapii trastuzumabem i pertuzumabem, leki te otrzymywało 96,3%. W próbie *Yardley 2015*, w której kryterium włączenia było wcześniejsze leczenie trastuzumabem i lapatynibem, leki te stosowało odpowiednio 99,5% i 100% chorych. Lapatynib stosowany był także często przed wdrożeniem terapii T-DM1 u pacjentów z prób *Dzimitrowicz 2016* (23,2%), *Fabi 2017* (49%) i *Yardley 2015* (81,4%). Z kolei dane o odsetkach chorych leczonych wcześniej pertuzumabem wyróżniono także w próbie *Okines 2017* i *Vici 2017*, gdzie otrzymywało go 14,5% i 18,8% pacjentów.

Wybrane charakterystyki wyjściowe chorych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 74. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniach włączonych do oceny efektywności T-DM1 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Parametr	Dzimitrowicz 2016	Fabi 2017	Jacot 2016	Okines 2017	Vici 2017	Yardley 2015
Liczba chorych						
N	82	303	39	55	250	215
Wiek						
Mediana (zakres) [lata]	54 (29-97)	51 (27-78)	50 (34-72)	57,0 (26-82)	56 (29-82)	52 (28-77)
Płeć						
Kobiety, n (%)	bd.	bd.	bd.	55 (100%)	bd.	212 (98,6%)
Mężczyźni, n (%)	bd.	bd.	bd.	0 (0%)	bd.	3 (1,4%)
Rasa						
Biała	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	190 (88,4%)
Stopień sprawności wg ECOG						
ECOG 0, n (%)			5 (13%)		140 (56%)	99/214 (46,3%)
ECOG 1, n (%)			26 (66%)		91 (36,4%)	91/214 (42,5%)
ECOG 2, n (%)	bd.	bd.	5 (13%)	bd.	19 (7,6%)	24/214 (11,2%)
ECOG 3, n (%)			2 (5%)		bd.	bd.
ECOG 4, n (%)			1 (3%)		bd.	bd.
Liczba wcześniejszych linii choroby przerzutowej						
Mediana (zakres) lub n (%) chorych	0: 2 (2,4%) 1: 24 (29,3%) 2: 17 (20,7%) 3: 19 (23,1%) 4: 13 (15,9%)	0: 4 (1,5%) 1: 69 (23%) 2: 84 (27%) 3: 39 (13%) > 3: 72 (24%)	2 (0-8)	2 (0-6) [#] ≥ 2: 30 (54,5%)	2 (0-8) [#]	0-1: 4 (1,9%) 2-3: 55 (25,6%) 4-5: 78 (36,3%) 6-7: 40 (18,6%) > 7: 38 (17,7%)

Parametr	Dzimitrowicz 2016	Fabi 2017	Jacot 2016	Okines 2017	Vici 2017	Yardley 2015
	≥ 5: 7 (8,5%)	nieznana: 35 (11,5%)				ogółem: 8 (3-23) [®]
Wcześniejsza terapia choroby przerzutowej						
Trastuzumab, n (%)	79 (96,3%) ^{^^^}	bd.	bd.	bd.	bd. ^{##}	214 (99,5%)
Pertuzumab, n (%)	79 (96,3%)	bd.	bd.	8 (14,5%)	47 (18,8%)	bd.
Lapatynib, n (%)	19 (23,2%)	149 (49%*)	bd.	27 (49,1%)	bd.	215 (100%)
Taksany, n (%)	72 (87,8%)	298 (98%)	bd.	bd.	bd.	175 (81,4%)
Kapecytabina, n (%)	13 (15,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.	213 (99,1%)
Antracykliny, n (%)	bd.	290 (96%)	bd.	bd.	bd.	94 (43,7%)
Karboplatyna, n (%)	9 (11,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Inna niż antracykliny, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	171 (79,5%)
5-Fluorouracyl	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	9 (4,2%)
Winorelbina	10 (12,2%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Gemcytabina	5 (6,1%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Doksorubicyna	4 (4,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Erybulina	3 (3,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Bewacyzumab	3 (3,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Cyklofosfamid	2 (2,4%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Szczepionka HER2 w fazie badań	2 (2,4%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Iksabepilon	2 (2,4%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Inhibitor IGF-1R/IR	1 (1,2%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Inhibitor HDAC	1 (1,2%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Przeszczep komórek macierzystych	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2 (0,9%)
Radioterapia, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Parametr	Dzimitrowicz 2016	Fabi 2017	Jacot 2016	Okines 2017	Vici 2017	Yardley 2015
Terapia hormonalna, n (%)	34 (41,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	81 (37,7%)
Inne terapie, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	85 (40%)*###
Status ER/PR						
ER+ i/lub PR+	51 (62,2%)	ER-: 124 (41%) ER+: 179 (59%)	ER-/PR-: 18 (46%) ER-/PR+: 1 (3%)	HR+: 35 (63,6%) HR-: 20 (36,4%)	178 (71,2%)*/**	111 (51,6%)
ER- i PR-	31 (37,8%)	PR-: 54 (51%) PR+: 149 (49%)	ER+/PR-: 11 (28%) ER+/PR+: 9 (23%)		bd.	102 (47,4%)
Nieznane	bd.				bd.	2 (0,9%)
Czas od rozpoznania						
Mediana (zakres) [miesiące]	bd.	bd.	29 (3-364)**	bd.	bd.	bd.
Stadium zaawansowania w momencie diagnozy						
wznowa po leczeniu raka we wczesnym stadium	46 (56,1%)*	bd.	bd.	bd.	96 (38,4%)@@@	155 (72,1%)
przerzutowy rak piersi <i>de novo</i>	36 (43,9%)	bd.	bd.	bd.	67 (26,8%*)@@@	32 (14,9%)
nieznany	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	28 (13,0%)
Liczba wyodrębnionych miejsc przerzutów						
< 3	43 (52%)*	bd.	bd.	bd.	209 (83,6%)*	79 (37%)*
≥ 3	39 (48%)*	bd.	bd.	bd.	41 (16,4%)	136 (63,3%)
Miejsce przerzutów						
Płuca	38 (46,3%)	221 (73%)	9 (23%)	44 (80,0%)	148 (59,2%)	166 (77,2%)@@
Wątroba	33 (40,2%)		12 (31%)			
Kości	53 (64,6%)	82 (27%)	21 (54%)	36 (65,5%)	bd.	bd.
Tkanki miękkie	49 (59,8%)		bd.	bd.	bd.	bd.
Mózg	23 (28,0%)	87 (29%)	100%	16 (29,0%)	61 (24,4%)	29 (13,5%)

Parametr	Dzimitrowicz 2016	Fabi 2017	Jacot 2016	Okines 2017	Vici 2017	Yardley 2015
Lokalne	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Węzły chłonne	bd.	bd.	13 (33%)	bd.	bd.	bd.
Brak	bd.	bd.	7 (18%)	bd.	bd.	bd.
Przerzuty nieobejmujące trzewi	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	48 (22,3%)
Inne	bd.	bd.	14 (36%)	bd.	41 (16,4%)	1 (0,5%) ^{@@}

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** między diagnozą raka piersi, a diagnozą choroby przerzutowej;

*** połączono kategorie podane w publikacji: „ER or PR positive” i „triple-positive”;

@ wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe choroby przerzutowej;

@@ nieznane;

@@@ 40 chorych otrzymało leczenie przed datą rejestracji trastuzumabu, a u 47 w momencie diagnozy stwierdzono raka piersi HER2-;

mediana liczby zastosowanych linii leczenia choroby zaawansowanej;

96 (38,4%) chorych jako terapia neoadiuwantowa lub adiuwantowa; dodatkowo 40 chorych otrzymało trastuzumab przed jego rejestracją;

inny pojedynczy lek + inna terapia celowana lub leczenie biologiczne;

^ podano dane dla populacji ogółem; zalecaną obecnie dawkę 3,6 mg/kg mc. otrzymywało 15/24 (63%) chorych, nie przedstawiono wyjściowych charakterystyk dla tej podgrupy;

^^ w nawracającej chorobie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej; w tym wszystkie terapie celowane, włączając trastuzumab, lapatynib i szczepionki lub immunomodulatory przeciwnowotworowe, ale bez terapii hormonalnej; 5 pacjentów nie posiadało odpowiedniej dokumentacji dotyczącej wcześniejszego leczenia, więc nie zostali uwzględnieni w opisie tego parametru wyjściowej charakterystyki;

^^^ w chorobie przerzutowej; terapia neoadiuwantowa lub adiuwantowa: w tym trastuzumab + chemioterapia + pertuzumab: 2 (2,4%), chemioterapia + trastuzumab: 23 (28,0%), trastuzumab + pertuzumab bez chemioterapii: 1 (1,2%) oraz trastuzumab bez chemioterapii: 1 (1,2%); ponadto samą chemioterapię otrzymywało 7 (8,5%) chorych, terapię hormonalną: 15 (18,3%); dla 1 (1,2%) chorego nie były dostępne takie dane.

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

W większości analizowanych badań, przedstawiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania T-DM1 w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej, nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat dawkowania leku – przyjęto zatem, że T-DM1 stosowano zgodnie z rutynową praktyką kliniczną. Tylko w dwóch próbach (*Jacot 2016* i *Yardley 2015*) sprecyzowano, że trastuzumab emtanzynę podawano chorym w dożylnym wlewie co 3 tygodnie, w dawce 3,6 mg/kg mc. W próbach *Jacot 2016* i *Yardley 2015* podano również, że w przypadku stwierdzenia toksyczności stosowano redukcję dawki zgodnie z wytycznymi producenta – w drugim badaniu możliwe było także opóźnienie podania dawki.

Mediana liczby zastosowanych cykli leczenia mieściła się w zakresie 6-12 (w próbach *Fabi 2017*, *Jacot 2016* i *Okines 2017*), natomiast mediana czasu leczenia wyniosła 4 miesiące w badaniach *Dzimitrowicz 2016* i *Vici 2017*, 5 miesięcy w próbie *Yardley 2015* oraz 6 miesięcy w próbie *Jacot 2016*. Szczegółowe informacje o zastosowanym leczeniu, w tym w której linii leczenia choroby przerzutowej podawano pacjentkom T-DM1, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby uwzględniane w badaniach włączonych do oceny efektywności T-DM1 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badanie	Interwencja	Dodatkowe informacje
<i>Dzimitrowicz 2016</i>	T-DM1, zgodnie z rutynową praktyką kliniczną	<ul style="list-style-type: none"> 32% otrzymało T-DM1 w 1. lub 2. linii, a 48% w 4. linii leczenia MBC mediana czasu leczenia wyniosła 4,0 (95% CI: 2,7; 5,1; zakres: 0-22,5) miesiące (u chorych otrzymujących T-DM1 w 1. lub 2. linii leczenia [n = 26] mediana ta wyniosła 4,0 [95% CI: 2,4; 6,8]) 8 chorych kontynuowało leczenie w momencie zbierania danych
<i>Fabi 2017</i>	T-DM1, zgodnie z rutynową praktyką kliniczną	<ul style="list-style-type: none"> mediana liczby zastosowanych cykli leczenia T-DM1 wyniosła 6 (zakres: 1-32) chore otrzymywały T-DM1 w: 1. linii (8 [2,6%]), 2. (117 [38,6%]), 3. (73 [24,1%]) i > 3. (105 [34,7%])
<i>Jacot 2016</i>	T-DM1, w dożylnym wlewie, trwającym 90 minut za pierwszym razem (następnie 30 minut), co 3 tygodnie, w dawce 3,6 mg/kg mc.	<ul style="list-style-type: none"> redukcja dawki z powodu stwierdzenia toksyczności była przeprowadzana zgodnie z wytycznymi producenta pacjentkom podano 427 cykli T-DM1; mediana liczby cykli leczenia wyniosła 8 (zakres: 1-43) mediana czasu leczenia wyniosła 24 (zakres: 3-130) tygodnie 64,5% chorych otrzymało > 6 cykli T-DM1 trzech pacjentów zakończyło leczenie przez 3 cyklem tylko raz zastosowano opóźnienie podania leku, ani razu nie zmodyfikowano dawki mediana względnej intensywności dawki T-DM1 wyniosła 1
<i>Okines 2017</i>	T-DM1, zgodnie z rutynową praktyką kliniczną	<ul style="list-style-type: none"> mediana zastosowanych cykli leczenia T-DM1 wyniosła 12 (zakres: 1-34) T-DM1 stosowano w 1. linii u 18,2% chorych po nawrocie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia adiuwantowego leczenia tra-

Badanie	Interwencja	Dodatkowe informacje
		stuzumabem
Vici 2017	T-DM1, zgodnie z rutynową praktyką kliniczną	<ul style="list-style-type: none"> • mediana czasu leczenia T-DM1 wyniosła 4 (zakres: 1-29) miesiące • 20% chorych otrzymywało T-DM1 przez > 6 miesięcy • T-DM1 stosowano w 1. linii u 5,2% chorych po nawrocie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia adiuwantowego leczenia trastuzumabem, w 2. linii u 40% pacjentów, a w ≥ 3. linii u 54,8% chorych
Yardley 2015	T-DM1, w dożylnym wlewie co 3 tygodnie, w dawce 3,6 mg/kg mc.	<ul style="list-style-type: none"> • opóźnienie podania dawki do okresu 1 cyklu (maksymalnie 42 dni od ostatniej dawki) i redukcja dawki z powodu reakcji związanych z wlewem, hematotoksyczności, hepatotoksyczności, neurotoksyczności i kardiotoxyczności; ponowne zwiększenie dawki nie było dozwolone; z badania wykluczano pacjentów, u których z opóźnieniem wystąpiły poważne reakcje na wlew • mediana czasu leczenia T-DM1 wyniosła 5 (zakres: 0-29) miesięcy • mediana liczby dawek T-DM1 wyniosła 8 (zakres: 1-41) • mediana intensywności dawki wyniosła 100% (zakres: 69-108%) • liczba otrzymanych cykli T-DM1: <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 18: 40 (18,6%) ▪ 13-18: 22 (10,2%) ▪ 7-12: 61 (28,4%) ▪ ≤ 6: 92 (42,8%) • mediana liczby cykli T-DM1 u chorych z przerzutami do OUN (n = 29) wyniosła 5 (zakres: 1-39) • dawkę zredukowano u 39 (18,1%) chorych – u 29 pacjentów do 3,0 mg/kg mc., u 10 do 2,4 mg/kg mc.; najczęstszą przyczyną redukcji dawki były AEs, w tym trombocytopenia

1.8.4. Skuteczność kliniczna

W niniejszym rozdziale przedstawiono informacje na temat skuteczności T-DM1 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z uwzględnieniem 5 prób retrospektywnych i 1 prospektywnej. Definicje poszczególnych punktów końcowych poddanych analizie przedstawiono w poszczególnych podrozdziałach. Wyniki z próby *Dzimitrowicz 2016* przedstawiono oddzielnie, ponieważ jej autorzy opisali inne punkty końcowe niż w pozostałych badaniach.

Tylko w prospektywnej próbie *Yardley 2015* podano szczegółowe informacje o populacji uwzględnionej w analizie – składali się na nią pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę T-DM1 i wykonano u nich co najmniej jedną ocenę nowotworu w okresie obserwacji lub zmarli oni w ciągu ≤ 30 dni od ostatniej dawki T-DM1.

1.8.4.1. Przeżycie całkowite

Dane na temat przeżycia całkowitego przedstawiono w badaniach *Fabi 2017*, *Jacot 2016*, *Okines 2017* i *Vici 2017*. Szczegółowe informacje pozyskane z prób zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 76. Przeżycie całkowite w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1.

Badanie	Okres obserwacji	Rodzaj oceny	N	Mediana OS [miesiące]
<i>Fabi 2017</i>	mediana: 8 miesięcy	mediana OS	303	nie osiągnięto
		prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia		61% (w tym 2. linia T-DM1 61%, 3. linia 74% i > 3. linia 52%) [^]
<i>Jacot 2016</i>	mediana: 8,1 miesiąca	mediana OS	39	nie osiągnięto
		prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia		58% (zakres: 10-75%)
<i>Okines 2017</i>	mediana: 20,5 miesiąca	mediana OS	55	17,8 (95% CI: 14,2; 22) ^{^^}
	bd.	mediana OS, chorzy z przerzutami do mózgu w momencie włączenia	16	15,3 (95% CI: 4,7; nie osiągnięta)
<i>Vici 2017</i>	mediana: 15 miesięcy	mediana OS, ogółem	245	20 (95% CI: 14; 26)*
	bd.	mediana OS, 1. linia	13	20 (95% CI: 13; 27)
	bd.	mediana OS, 2. linia	98	26 (95% CI: 15,6; 36,3)
	bd.	mediana OS, 3. linia	65	18 (95% CI: 13; 23)
	bd.	mediana OS, 4. linia	38	18 (95% CI: 8; 28)
	bd.	mediana OS, ≥ 5. linia	31	16 (95% CI: 10; 21)
	bd.	mediana OS, chorzy z przerzutami do mózgu w momencie włączenia	61	16 (95% CI: 12; 19)

[^] 8 chorych stosujących T-DM1 w 1. linii pozostawało przy życiu w momencie analizy;

^{^^} dodatkowo podano, że mediana OS u pacjentów, u których wystąpiły przerzuty do mózgu podczas terapii T-DM1 wynosiła 12,4 (95% CI: 10,5; 17,8) miesiąca, a u chorych bez przerzutów do mózgu przed i podczas leczenia T-DM1 22 (95% CI: 15,1; nie osiągnięto) miesiące; w momencie przeprowadzania analizy 23 (42%) chorych pozostawało przy życiu, z czego 10 otrzymywało nadal T-DM1; mediana OS od momentu diagnozy progresji w obrębie mózgu wynosiła 5,7 (95% CI: 0,9; 12,0) miesiąca;

* nie stwierdzono istotnych różnic w zależności od podtypu molekularnego choroby ($p = 0,14$) oraz obecności lub nie przerzutów trzewnych ($p = 0,69$); w publikacji podano, że u pacjentów otrzymujących wcześniej trastuzumab jako adiuwant/neoadiuwant mediana OS wyniosła 26 (95% CI: 17; 34) miesiące; nie stwierdzono też istotnych różnic między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 17 (95% CI: 11; 22) vs 22 (95% CI: 14; 29) miesiące, $p = 0,27$.

W dwóch analizowanych badaniach – *Fabi 2017* i *Jacot 2016* – w medianie okresu obserwacji wynoszącej około 8 miesięcy mediana OS nie została osiągnięta. W próbach tych podano, że odpowiednio prawdopodobieństwo 2-letniego i 1-rocznego przeżycia wyniosło 61% i 58%. W dwóch pozostałych badaniach, *Okines 2017* i *Vici 2017* mediana OS była zbliżona i wyniosła 17,8 i 20 miesięcy. Dane z ostatniej próby pozwoliły stwierdzić, że najdłuższe przeżycie całkowite występowało u pacjentów, którzy otrzymywali trastuzumab emtanzynę w 2. linii leczenia choroby przerzutowej, a najkrótsze u chorych leczonych T-DM1 w 5. lub dalszej linii, odpowiednio mediana OS wyniosła 26 (95% CI: 15,6; 36,3) i 16 (95% CI: 10; 21) miesiące. Ponadto autorzy próby *Vici 2017* wskazali, że nie stwierdzono znamienych różnic między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 17 (95% CI: 11; 22) vs 22 (95% CI: 14; 29) miesiące, $p = 0,27$. Odnotowali też,

że u pacjentów z przerzutami do mózgu występującymi w momencie włączenia do badania mediana OS była krótsza niż w populacji ogólnej próby, odpowiednio 16 vs 20 miesięcy. Podobne rezultaty otrzymano również w badaniu *Okines 2017* – mediana OS w populacji ogólnej wynosiła 17,8 (95% CI: 14,2; 22) miesiąca, a u chorych z przerzutami do mózgu w momencie włączenia 15,3 (95% CI: 4,7; nie osiągnięta) miesiąca.

Dodatkowo dane z próby *Vici 2017* dowodzą, że odsetek zgonów był istotnie statystycznie i klinicznie niższy u pacjentów z niższą oceną wg skali ECOG (HR = 2,28 [95% CI: 1,41; 3,68], p = 0,001), tych uzyskujących korzyść kliniczną (HR = 1,60 [95% CI: 1; 2,57], p = 0,05) oraz chorych bez przerzutów do mózgu (HR = 3,83 [95% CI: 2,42; 6,06], p < 0,0001).

1.8.4.2. *Przeżycie wolne od progresji choroby*

Przeżycie wolne od progresji choroby oceniono w próbach: *Fabi 2017*, *Jacot 2016*, *Okines 2017*, *Vici 2017* i *Yardley 2015*. W dwóch z nich (*Fabi 2017*, *Yardley 2015*) zdefiniowano go jako czas od pierwszej dawki T-DM1 do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze. W badaniu *Yardley 2015* sprecyzowano, że u pacjentów pozostających w momencie analizy przy życiu lub u których nie wystąpiła progresja choroby PFS cenzorowano w momencie ostatniej wykonanej oceny nowotworu. Z kolei u pacjentów bez takiej oceny po otrzymaniu pierwszej dawki trastuzumabu emtanzyny PFS było cenzurowane w dacie jednego dnia po otrzymaniu pierwszej dawki leku. W próbie *Okines 2017* progresję definiowano dwojako – od momentu pierwszego wlewu T-DM1 do daty progresji z jakiegokolwiek powodu lub progresji poza ośrodkowym układem nerwowym.

Informacje na temat mediany PFS zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 77. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1.

Badanie	Rodzaj oceny	N	Mediana PFS [miesiące]
<i>Fabi 2017</i>	ogółem	303	7,0 (95% CI: 5,8; 8,2) [^]
	1. linia	8	bd.
	2. linia	117	9,0 (95% CI: 6,4; 11,6) [^]
	3. linia	73	12,0 (95% CI: 9,7; 16,3) [^]
	> 3. linia	105	5,0 (95% CI: 4,0; 5,9) [^]
	chorzy z przerzutami do mózgu w momencie włączenia		87

Badanie	Rodzaj oceny	N	Mediana PFS [miesiące]
<i>Jacot 2016</i>	ogółem	39	6,1 (95% CI: 5,2; 18,3) ^{^^}
<i>Okines 2017</i>	ogółem ^{^^^}	55	11,5 (95% CI: 9,1; 17,7)
<i>Vici 2017</i>	ogółem	245	6 (95% CI: 5; 7)*
	1. linia	13	7 (95% CI: 6; 8)
	2. linia	98	6 (95% CI: 5; 7)
	3. linia	65	11 (95% CI: 6; 16)
	4. linia	38	6 (95% CI: 4; 8)
	≥ 5. linia	31	3 (95% CI: 2,7; 3,3)
	chorzy z przerzutami do mózgu w momencie włączenia	61	6 (95% CI: 4; 8)
<i>Yardley 2015</i>	ogółem	202	6,8 (95% CI: 5,7; 7,6)**
	chorzy z przerzutami do mózgu w momencie włączenia	22	6,9 (95% CI: 2,7; 12,3)

* nie stwierdzono istotnych różnic w zależności o podtypu molekularnego choroby ($p = 0,29$) oraz obecności lub nie przerzutów trzewnych ($p = 0,07$); w publikacji podano, że u pacjentów otrzymujących wcześniej trastuzumab jako adiuwant/neoadiuwant mediana PFS wyniosła 7 (95% CI: 5; 9); nie stwierdzono też istotnych różnic między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 4 (95% CI: 2; 7) vs 6 (95% CI: 5; 7), $p = 0,13$;

** zdarzeń definiowanych jako progresja doświadczyło 150 (74,3%) pacjentów;

[^] dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 10 miesięcy; dodatkowo podano, że nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentkami z vs bez przerzutów trzewnych: 9,0 (95% CI: 6,2; 11,8) vs 7,0 (95% CI: 5,6; 8,4) miesięcy, $p = 0,16$; podobnie różnic nie stwierdzono między chorymi bez vs z przerzutami do mózgu: 8 (95% CI: 5,7; 10,3) vs 7 (95% CI: 5,4; 8,6) miesięcy, $p = 0,059$, odpowiednio półroczne i roczne PFS w tych grupach wyniosło 53% i 37% oraz 51% i 22%;

^{^^} w próbie podano, że pierwszym miejscem u 14 chorych był obszar mózgu, u 2 opony miękkie, u 5 obszary poza mózgiem, a u 3 zarówno obszar wewnątrz, jak i poza mózgiem; mediana PFS w OUN wyniosła 8,6 (95% CI: 5,3; 18,3), a poza OUN 19,1 (95% CI: 16,2; nie osiągnięta);

^{^^^} do progresji pozaczaszkowej w całej populacji badania.

W większości analizowanych badań (*Fabi 2017*, *Vici 2017* i *Yardley 2015*) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła około 6-7 miesięcy. Co istotne mediana przeżycia bez progresji była podobna także w badaniu *Jacot 2016*, w którym włączono pacjentów z przerzutami do mózgu – 6,1 (95% CI: 5,2; 18,3) miesiąca. Obserwacje te potwierdza także analiza w podgrupie pacjentów z takimi przerzutami w badaniach *Fabi 2017*, *Vici 2017* i *Yardley 2015*, w których mediany PFS wyniosły odpowiednio 7 (95% CI: 5,4; 8,6), 6 (95% CI: 4; 8) i 6,9 (95% CI: 2,7; 12,3) miesiąca. W pierwszej próbie podano, że nie ma istotnych różnic w medianie przeżycia bez progresji między chorymi bez i z przerzutami do mózgu, $p = 0,059$.

Natomiast w próbie *Vici 2017* nie stwierdzono również istotnych różnic pod względem mediany PFS między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 4 (95% CI: 2; 7) vs 6 (95% CI: 5; 7) miesięcy, $p = 0,13$. Dane z tego badania dowodzą także, że

odsetek pacjentów bez zdarzenia progresji był istotnie statystycznie i klinicznie niższy u pacjentów z niższą oceną wg skali ECOG, HR = 2,21 (95% CI: 1,64; 2,98), $p < 0,0001$.

W dwóch włoskich badaniach odnotowano ponadto, że najdłuższa mediana przeżycia wolnego od progresji choroby występowała u pacjentów leczonych T-DM1 w 3. linii leczenia choroby przerzutowej. W próbie *Fabi 2017* wyniosła ona 12,0 (95% CI: 9,7; 16,3) miesięcy, a w badaniu *Vici 2017* 11 (95% CI: 6; 16) miesięcy. Badacze prowadzący pierwszą próbę to wydłużenie czasu bez zdarzenia progresji w porównaniu do populacji ogólnej tłumaczą tym, że wśród chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną w 3. linii ponad połowa (56%) otrzymywała wcześniej lapatynib, który zgodnie z badaniami *in vitro* może przełamać oporność na trastuzumab poprzez akumulację receptorów HER2 na powierzchni komórek nowotworowych (*Scaltriti 2009*).

Dodatkowo w próbie *Jacot 2016* podano, że odsetki 1-rocznego i dwuletniego przeżycia bez progresji choroby wyniosły odpowiednio 33% (zakres: 18-50%) i 17% (zakres: 4-38%). Wyniki te są zgodne z analizą w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu z próby *Fabi 2017*, gdzie prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia wolnego od progresji wyniosło 37%.

1.8.4.3. Odpowiedź na leczenie

W większości analizowanych badań – *Fabi 2017*, *Jacot 2016*, *Okines 2017*, *Vici 2017* i *Yardley 2015* – odpowiedź na leczenie analizowano według kryteriów RECIST. Dane na temat odsetka poszczególnych rodzajów odpowiedzi na terapię przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.

Badanie	Populacja	N	CR	PR	StD	PD
	ogółem	282	11 (3,9%)	91 (32,2%)	78 (27,6%)	102 (36,2%)
<i>Fabi 2017</i>	1. linia	6	0 (0%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0 (0%)
	2. linia	117	6 (5%)	46 (39%)	28 (24%)	37 (32%)
	3. linia	64	4 (6,3%)	22 (34,4%)	15 (23,4%)	23 (35,9%)
	> 3. linia	95	1 (1,1%)	22 (23,1%)	30 (31,6%)	42 (44,2%)
<i>Jacot 2016</i>	ogółem [^]	39	0 (0%)	17 (44%, 95% CI: 28%; 60%)	6 (15%)	24 (61,5%*) ^{^^}
<i>Okines 2017</i>	ogółem	51**	4 (7,8%)* ^{***}	14 (27,5%*)	bd.	bd.
<i>Vici 2017</i>	ogółem	245	14 (5,7%) [@]	95 (38,8%) [@]	59 (24,1%)	77 (31,4%)
<i>Yardley 2015</i>	ogółem	172 ^{@@}	4 (2,3%)	40 (23,3%)	72 (41,9%)	51 (29,7%)

Badanie	Populacja	N	CR	PR	StD	PD
	z przerzutami do mózgu w momencie włączenia	22 ^{@@}	0 (0%)	6 (27,3%)	8 (36,4%)	5 (22,7%)

- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
 ** 4 chorych nie uwzględniono w analizie z powodu zgonu przed oceną odpowiedzi, wczesnego przerwania terapii T-DM1 z powodu toksyczności i braku choroby pozaczaszkowej;
 *** u 3/4 pacjentów z CR całkowita remisja utrzymywała się w okresie leczenia o medianie wynoszącej 18 miesięcy, 1/4 pacjent zmarł z powodu neurologicznych powikłań nekrozy poradiacyjnej; u żadnego z 13 pacjentów, u których stwierdzono przerzuty do mózgu przed rozpoczęciem leczenia T-DM1, nie odnotowano radiologicznej odpowiedzi na lek w obszarze mózgu;
 ^ w okresie obserwacji o medianie 8,1 (zakres: 1,4-39,6) miesiąca;
 ^^ w momencie przeprowadzania analizy statystycznej; 12 zmarło z powodu progresji choroby; 27 chorych nadal pozostawała przy życiu, w tym 16 z progresją choroby;
 @ w publikacji podano, że u pacjentów otrzymujących wcześniej trastuzumab jako adiuwant/neoadiuwant, odpowiedź całkowita wyniosła 4,2%, a częściowa 45,8%;
 @@ w analizie nie uwzględniono 30 pacjentów z chorobą niemierzalną; dla 5 chorych z populacji ogólnej i 3 z populacji z przerzutami do mózgu w momencie włączenia dane nie były dostępne;
 CR – całkowita odpowiedź; PR – częściowa odpowiedź; StD – choroba stabilna; PD – progresja choroby.

Całkowitą odpowiedź na leczenie T-DM1 w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej uzyskało od 2,3% do 7,8% pacjentów. Z kolei w badaniu *Jacot 2016*, w którym zaprezentowano wyniki dotyczące populacji pacjentów z przerzutami do mózgu, żaden pacjent nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie – te wyniki były zgodne z rezultatami uzyskanymi w podgrupie pacjentów z takimi przerzutami z prospektywnego badania *Yardley 2015*. Znacznie częściej pacjenci, w tym także chorzy z przerzutami do mózgu, uzyskiwali częściową odpowiedź na terapię T-DM1 – 32,2% w próbie *Fabi 2017*, 44% w badaniu *Jacot 2016* (chorzy z przerzutami), 27,5% w próbie *Okines 2017*, 38,8% w badaniu *Vici 2017* i 23,0% oraz 27,3% w próbie *Yardley 2015* (odpowiednio chorzy bez i z przerzutami do mózgu). Progresję choroby odnotowano u około jednej trzeciej (29,7-36,2%) pacjentów w próbach *Fabi 2017*, *Vici 2017* i *Yardley 2015*. Jak wskazują dane z badania *Fabi 2017* najczęściej całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskiwali pacjenci leczeni T-DM1 w 3. linii leczenia choroby przerzutowej, natomiast progresję choroby chorzy stosujący T-DM1 w > 3. linii. W badaniu *Jacot 2016* podano także, że mediana utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wyniosła 18,4 (zakres: 4-69,4) tygodnia.

W kolejnej tabeli zebrano dane dotyczące częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR – suma odpowiedzi całkowitej oraz częściowej) oraz częstości występowania korzyści klinicznej (CBR – suma odpowiedzi obiektywnej oraz choroby stabilnej w okresie 6 miesięcy).

Tabela 79. Odpowiedź obiektywna na leczenie, czas trwania odpowiedzi i korzyść kliniczna w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1.

Badanie	Populacja	N	ORR, n (%; 95% CI)	CBR, % (95% CI)
<i>Fabi 2017</i>	ogółem	282	102 (36,2%)	53,7% (bd.) ^u
	1. linia	6	1 (16,7%)	–

Badanie	Populacja	N	ORR, n (%; 95% CI)	CBR, % (95% CI)
	2. linia	117	52 (44,4%)	60,2% (bd.) ^μ
	3. linia	64	26 (40,6%)	54,7% (bd.) ^μ
	> 3. linia	95	23 (24,2%)	44,2% (bd.) ^μ
<i>Jacot 2016</i> [‡]	ogółem	39	17 (44%)	59% (bd.)
<i>Okines 2017</i>	ogółem	51 [^]	18* (35,3%, 95% CI: 22,4%; 49,9%)	bd.
	ogółem	245	109 (44,5%, 95% CI: 38,3%; 50,7%) ^{^^}	145 (59,2%, 95% CI: 53,0%; 65,3%) ^{^^}
<i>Vici 2017</i>	1. linia	bd.	bd. (46,2%) ^{^^^}	bd.
	2. linia	bd.	bd. (50%) ^{^^^}	bd.
	≥ 3. linia	bd.	bd. (39,6%) ^{^^^}	bd.
<i>Yardley 2015</i>	ogółem	172 ^{**}	44* (25,6%, 95% CI: 19,2%; 32,8%)	61* (35,5%, 95% CI: 28,3%; 43,1%)
	z przerzutami do mózgu w momencie włączenia	22 ^{**}	6* (27,3%, 95% CI: 10,7%; 50,2%)	9* (40,9%, 95% CI: 20,7%; 63,6%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w analizie nie uwzględniono 30 pacjentów z chorobą niemierzalną;

‡ mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 18,4 tygodnia (zakres: 4-69,4);

^μ CBR w 6 miesiącu;

[^] 4 chorych nie uwzględniono w analizie z powodu zgonu przed wykonaniem badań oceniających odpowiedź, wczesnego przerwania terapii T-DM1 z powodu toksyczności i braku choroby pozaczaszkowej;

^{^^} w publikacji podano, że podtyp molekularny choroby nie miał istotnego wpływu na wyniki ($p = 0,16$), ponadto u pacjentów otrzymujących wcześniej trastuzumab jako adiuwant/neoadiuwant ORR wyniosła 50% (95% CI: 40%; 60%), a CBR 63,5% (95% CI: 53,9%; 73,2%); nie stwierdzono także istotnych różnic w częstości ORR pod względem miejsca choroby (trzewia – 41%, kości – 39% i tkanka miękka – 42%, $p = 0,95$); nie odnotowano też istotnych różnic pod względem ORR i CBR między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 40,2% (95% CI: 26,4%; 54,4%) vs 44,3% (95% CI: 37,5%; 51,2%), $p = 0,75$ oraz 48,9% (95% CI: 34,6%; 63,2%) vs 60,1% (95% CI: 55,4%; 66,4%), $p = 0,22$;

^{^^^} nie stwierdzono istotnych różnic w zależności od stosowanej linii leczenia T-DM1, $p = 0,28$;

ORR – częstość obiektywnej odpowiedzi (odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa); CBR – częstość korzyści klinicznej (odpowiedź obiektywna + choroba stabilna po 6 miesiącach leczenia).

Odsetek chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie w retrospektywnych badaniach prezentujących dane na temat rzeczywistej praktyki klinicznej mieścił się w zakresie 36,2-44,5% (w tym chorzy z przerzutami do mózgu z próby *Jacot 2016*). W próbie *Vici 2017* podano, że nie ma istotnych różnic pod względem częstości takiej odpowiedzi w zależności od linii leczenia T-DM1 oraz miejsca występowania choroby, odpowiednio $p = 0,28$ i $p = 0,95$. Dodatkowo autorzy tego badania odnotowali również, że częstość ORR i CBR nie różniła się znamienne między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 40,2% (95% CI: 26,4%; 54,4%) vs 44,3% (95% CI: 37,5%; 51,2%), $p = 0,75$ oraz 48,9% (95% CI: 34,6%; 63,2%) vs 60,1% (95% CI: 55,4%; 66,4%), $p = 0,22$. Mniejszy odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie odnotowano w prospektywnym badaniu *Yardley 2015* – w populacji ogólnej wyniósł on 25,6%, a w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu 27,3%. Także odsetek chorych, u których stwierdzono korzyść kliniczną był niższy w prospektywnej próbie włączonej do analizy – wyniósł on 35,5% w popula-

cji ogólnej i 40,9% u chorych z przerzutami do mózgu, podczas, gdy w próbach na podstawie rejestrów medycznych wyniósł on 53,7% i 59,2% (populacje ogólne z *Fabi 2017* i *Vici 2017*) oraz 59% w populacji chorych z przerzutami do mózgu uwzględnionej w badaniu *Jacot 2016*. Dodatkowo w próbie *Fabi 2017* podano, że wskaźnik kontroli choroby (DCR, z ang. *disease control rate*) wyniósł 63,8%.

W próbie *Fabi 2017* częstość uzyskiwania poszczególnych odpowiedzi przedstawiono także w podziale na miejsce występowania u chorych przerzutów (dane w poniższej tabeli) – większy odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie T-DM1 w odniesieniu do populacji ogólnej badania odnotowano jedynie w podgrupie pacjentów z przerzutami do wątroby, jednak nie podano informacji o istotności statystycznej tej różnicy. W badaniu *Vici 2017* odpowiedź na leczenie uzyskało 41% chorych z przerzutami do narządów trzewnych, 39% z przerzutami do kości, 42% z przerzutami do tkanek miękkich.

Tabela 80. Częstość poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie wg miejsca występowania przerzutów; badanie Fabi 2017.

Odpowiedź na leczenie	Miejsce występowania przerzutów				
	kości (n = 108)	węzły chłonne (n = 96)	wątroba (n = 99)	płuca (n = 89)	mózg (n = 59)
CR	2 (1,8%)	5 (5,2%)	6 (6,0%)	2 (2,2%)	2 (3,3%)
PR	25 (23,1%)	31 (32,2%)	38 (39,3%)	26 (29,2%)	15 (25,4%)
StD	49 (45,3%)	33 (34,3%)	26 (26,2%)	25 (28,0%)	11 (18,6%)
PD	32 (29,6%)	27 (28,1%)	29 (29,2%)	36 (40,4%)	31 (52,5%)
ORR	27 (25,0%)	36 (37,5%)	44 (44,4%)	28 (31,5%)	17 (28,8%)

Ponadto zaprezentowano także informacje o odsetku chorych z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi na leczenia oraz kontrolą choroby, którzy wcześniej otrzymywali lapatynib. Informacje zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 81. Częstość poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie T-DM1 oraz wskaźnik kontroli choroby u pacjentów otrzymujących lapatynib; badanie Fabi 2017.

Odpowiedź na leczenie	Chorzy otrzymujący T-DM1 po lapatynibie		
	w 2. linii	w 3. linii	w 4. linii
CR	0 (0%)	2 (5%)	0 (0%)
PR	4 (40%)	9 (22%)	13 (20%)
StD	6 (60%)	17 (41%)	37 (57%)
PD	0 (0%)	13 (32%)	15 (23%)

Odpowiedź na leczenie	Chorzy otrzymujący T-DM1 po lapatynibie		
	w 2. linii	w 3. linii	w 4. linii
DCR	100%	63%	77%

U pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię lapatynibem, odpowiedź całkowitą stwierdzono jedynie u chorych, którzy T-DM1 otrzymywali w 3. linii leczenia choroby przerzutowej (u 5% tych pacjentów). Najczęściej chorzy po wcześniejszej terapii lapatynibem uzyskiwali chorobę stabilną (41-60%). Progresję choroby odnotowano u około jednej czwartej i jednej trzeciej chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną odpowiednio w 4. i 3. linii. Wskaźnik kontroli choroby po zastosowaniu terapii trastuzumabem u pacjentów leczonych wcześniej lapatynibem wynosił minimalnie 63% – przy czym u chorych stosujących T-DM1 jako 2. linię leczenia choroby przerzutowej osiągnął on wartość 100%. W badaniu *Fabi 2017* podano też, że 3 z 14 (21%) chorych, u których wystąpiła progresja podczas terapii pertuzumabem, osiągnęła chorobę stabilną podczas leczenia T-DM1.

1.8.4.3.1. Odpowiedź na leczenie w badaniu *Dzimitrowicz 2016*

W próbie *Dzimitrowicz 2016* nie przedstawiono oceny odpowiedzi na leczenie wg RECIST, ale zastosowano cztery inne punkty oceny skuteczności terapii T-DM1: odpowiedź nowotworu (TR, z ang. *tumor response*), definiowana jako kliniczna lub obrazowa odpowiedź w ocenie lekarza, przedłużony czas na terapii (PDT, z ang. *prolonged duration on therapy*), czyli terapia T-DM1 \geq 6 miesięcy, korzyść minimalna (MB, z ang. *minimal benefit*), oznaczająca częstość choroby stabilnej w ocenie badacza, która była wstępną odpowiedzią na T-DM1 trwającej krócej niż 6 miesięcy oraz progresja choroby oznaczająca pogorszenie objawów lub progresję widoczną w rutynowych ocenach radiologicznych. Dane o medianie OS przedstawiono w publikacji jedynie w formie graficznej. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 82. Ocena efektywności praktycznej w badaniu *Dzimitrowicz 2016*.

Punkt końcowy, n (%; 95% CI)	populacja ogólna (N = 78)	T-DM1 w \leq 2. linii leczenia (n = 26)	T-DM1 w \geq 3. linii leczenia (n = 52)	T-DM1 po wcześniejszym lapatynibie (n = 18)
PDT	24 (30,8%, 95% CI: 20,6%; 41,1%)	9 (34,6%, 95% CI: 16,3%; 52,9%)	15 (28,8%, 95% CI: 16,5%; 41,1%)	5 (27,8%, 95% CI: 7,1%; 48,5%)
TR	14 (17,9%, 95% CI: 9,4%; 26,4%)	6 (23,1%, 95% CI: 6,9%; 39,3%)	8 (15,4%, 95% CI: 5,6%; 25,2%)	2 (11,1%, 95% CI: 0; 25,6%)
progresja choroby	39 (50%, bd.)	bd.	bd.	bd.
MB	10 (12,8%, bd.)	bd.	bd.	bd.

TR – odpowiedź nowotworu; PDT – przedłużony czas terapii; MB – korzyść minimalna.

Kliniczną lub obrazową odpowiedź na leczenie badacze stwierdzili u 17,9% pacjentów – odsetek ten był nieco wyższy u pacjentów otrzymujących T-DM1 w \leq 2. linii leczenia choroby przerzutowej i niższy

u chorych leczonych wcześniej lapatynibem, odpowiednio 23,1% i 11,1%. Progresję choroby odnotowano u połowy pacjentów. Wykres zaprezentowany w publikacji do badania wskazuje, że mediana OS w momencie wykonywania analizy nie została osiągnięta. Odsetki przeżycia całkowitego, odczytane z wykresu estymatora Kaplana-Meiera OS, wyniosły 70% i 63% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia trastuzumabem emtanzyną.

W momencie przeprowadzania analizy 8 (10,3%) pacjentów było nadal leczonych trastuzumabem emtanzyną. Terapia T-DM1 była kontynuowana przez co najmniej 6 miesięcy u 30,8% chorych, co (jak badacze zaznaczyli w publikacji) oznacza znaczący wskaźnik kontroli nowotworu i ogólną korzyść ze stosowania takiego leczenia u pacjentów otrzymujących wcześniej pertuzumab i trastuzumab, a ponad 23% także lapatynib. Odsetek ten był podobny zarówno u pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną w ≤ 2. linii leczenia, w ≥ 3. linii terapii oraz po wcześniejszym stosowaniu lapatynibu, odpowiednio 34,6%, 28,8% i 27,8%. Więcej niż rok trastuzumab emtanzynę otrzymywało 6 (8%) chorych. Mediana czasu leczenia ogółem wynosiła 4,0 (95% CI: 2,7; 5,1) miesiące i nie różniła się między chorymi otrzymującymi T-DM1 jako 1. lub 2. linie leczenia (4,0 [95% CI: 2,4; 6,8] miesiące).

1.8.4.4. Ocena progresji w obrębie OUN

W badaniu *Okines 2017* przedstawiono szczegółowe informacje na temat oceny progresji przerzutów u pacjentów z przerzutami występującymi przed rozpoczęciem terapii T-DM1 oraz chorych, u których takich przerzutów przed wspomnianą terapią nie stwierdzono. Dane z poszczególnych ocenianych w próbie punktów końcowych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 83. Ocena progresji przerzutów w badaniu *Okines 2017*.

Podgrupa	Liczba chorych z progresją w obrębie OUN (%)	Mediana czasu do progresji w obrębie OUN [miesiące]	Terapia z powodu progresji w obrębie OUN
Chorzy z przerzutami przed leczeniem T-DM1	9/16 (56,3%) [^]	9,9 (95% CI: 3,9; 12,2)	radioterapia całego mózgu: 5/16 (31,3%) radioterapia stereotaktyczna: 3 (18,8%) leczenie nieukierunkowane na OUN: 8 (50%)
Chorzy bez przerzutów przed leczeniem T-DM1	7/39 (17,9%) ^{^^}	7,5 (95% CI: 3,8; 9,6)	radioterapia całego mózgu: 5/7 (71,4%) radioterapia stereotaktyczna: 1/7 (14,3%) leczenie nieukierunkowane na OUN: 1 (14,3%)

[^] pierwsze miejsce progresji (u 2 pacjentów występowała jednocześnie progresja pozaczaszkowa); u dalszych 2 pacjentów progresję w obrębie OUN stwierdzono w kolejnych liniach leczenia;

^{^^} *de novo*.

Progresję w obrębie OUN podczas terapii T-DM1 stwierdzono u 56,3% chorych z przerzutami do mózgu. Z kolei objawowe przerzuty do mózgu stwierdzono u 17,9 pacjentów bez takich przerzutów przed rozpoczęciem leczenia trastuzumabem emtanzyną. Mediana czasu do progresji w obrębie mózgu u 16 pacjentów, u których przerzuty w tym obszarze występowały przed rozpoczęciem terapii T-

DM1 wyniosła 9,9 (95% CI: 3,9; 12,2) miesiąca, a u 7 pacjentów, u których objawowe przerzuty do mózgu wystąpiły podczas terapii T-DM1, 7,5 (95% CI: 3,8; 9,6) miesiąca.

1.8.5. Bezpieczeństwo

Zakres oceny bezpieczeństwa w analizowanych badaniach obserwacyjnych był zróżnicowany. Najbardziej wiarygodne dane z oceny zdarzeń niepożądanych pochodzą z badania *Yardley 2015*, w którym ocena bezpieczeństwa trastuzumabu emtanzyny stanowiła cel główny i była prowadzona prospektywnie. W badaniu *Yardley 2015* bezpieczeństwo monitorowano w trakcie leczenia i przez 30 dni po podaniu ostatniej dawki T-DM1; w tym czasie oceniano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły lub uległy pogorszeniu w trakcie leczenia (*treatment-emergent adverse events*). W pozostałych badaniach dane dotyczące bezpieczeństwa pozyskano w sposób retrospektywny. W badaniach *Fabi 2017*, *Jacot 2016* i *Vici 2017* oceniano zdarzenia niepożądane, natomiast w próbie *Dzimitrowicz 2016* ocena bezpieczeństwa była ograniczona do przyczyn przerwania leczenia trastuzumabem emtanzyną. Z kolei w publikacji *Okines 2017* opisano wyłącznie zdarzenia niepożądane w postaci krwotoków śródczaszkowych związanych z przerzutami do mózgu.

W pracach *Fabi 2017*, *Jacot 2016*, *Vici 2017* i *Yardley 2015* zdarzenia niepożądane oceniono w całej analizowanej populacji pacjentów, przy czym wszyscy analizowani pacjenci byli leczeni trastuzumabem emtanzyną (w prospektywnym badaniu *Yardley 2015* populację w ocenie bezpieczeństwa zdefiniowano jako chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku), a w badaniu *Dzimitrowicz 2016* – w populacji pacjentów, dla których były dostępne dane do analizy (78 na 82; 95,1% zidentyfikowanych chorych leczonych T-DM1). W badaniu *Okines 2017* częstość wybranych zdarzeń oceniono w subpopulacji chorych, u których przerzuty do mózgu stwierdzono przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia trastuzumabem emtanzyną (23 na 55; 41,8% zidentyfikowanych chorych leczonych T-DM1).

W czterech badaniach (*Fabi 2017*, *Jacot 2016*, *Vici 2017* i *Yardley 2015*) przeprowadzono ocenę stopnia toksyczności zdarzeń niepożądanych, zgodnie z kryteriami NCI-CTC (wersje 4.0-4.3). W publikacji *Yardley 2015* podano poszczególne AEs, które wystąpiły u $> 10\%$ pacjentów oraz AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia, które wystąpiły u > 1 pacjenta. Podano także liczby chorych, u których odnotowano AEs w poszczególnych stopniach nasilenia (1-5), bez wyodrębnienia ich rodzaju. W pracy *Jacot 2016* raportowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w najwyższych stopniach toksyczności lub u $\geq 5\%$ pacjentów. W pracy *Vici 2017* zaznaczono, że z uwagi na retrospektywny charakter oceny dostępność danych dotyczących toksyczności była ograniczona; w publikacji opisano tylko „najważniejszą” toksyczność (*main toxicity*).

W tabeli poniżej podano liczby i odsetki pacjentek, u których poszczególne zdarzenia niepożądane odnotowano w przebiegu terapii trastuzumabem emtanzyną, bez względu na stopień nasilenia, a także ogólne wskaźniki częstości jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, AEs prowadzących do modyfikacji toku leczenia lub przerwania leczenia. Poszczególne AEs zaprezentowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Tabela 84. Zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia, które wystąpiły u pacjentów leczonych T-DM1, odnotowane w badaniach obserwacyjnych.

Badanie	Zdarzenia, n (%)
Dzimitrowicz 2016 (N = 78^^)	<p>Kategorie ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs prowadzące do przerwania leczenia: 7 (9,0%)
Fabi 2017** (N = 303)	<p>Kategorie ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs prowadzące do zmniejszenia otrzymywanej dawki: 41 (13,5%)[†] <p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Małopłytkowość: 78 (25,7%) • Niedokrwistość: 35 (11,6%) • Neutropenia: 28 (9,2%) • Podanie GCSF: 3 (1,0%) <p>Zaburzenia układu nerwowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia/neuropatia obwodowa: 21 (6,9%) <p>Zaburzenia żołądka i jelit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biegunka: 47 (15,5%) <p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Łysienie: 17 (5,6%) <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</p> <ul style="list-style-type: none"> • Astenia: 100 (33,0%) • Zapalenie błon śluzowych: 20 (6,6%) <p>Badania diagnostyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększona aktywność transaminaz: 28 (9,2%)
Jacot 2016†† (N = 39)	<p>Kategorie ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs prowadzące do zmniejszenia otrzymywanej dawki: 0 (0,0%) • AEs prowadzące do opóźnienia dawki leku: 1 (2,6%) • Krwotok/zdarzenie krwotoczne (bez względu na rodzaj/umiejscowienie): 0 (0,0%) <p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Małopłytkowość: 6 (15,4%) • Niedokrwistość: 3 (7,7%) • Neutropenia: 1 (2,6%) • Leukopenia: 1 (2,6%) • Konieczność przetoczenia płytek krwi: 0 (0,0%) <p>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krwawienie z nosa: 2 (5,1%) <p>Zaburzenia żołądka i jelit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wymioty: 2 (5,1%) <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmęczenie: 18 (46,2%) • Zapalenie błon śluzowych: 4 (10,3%) <p>Badania diagnostyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększona aktywność transaminaz: 11 (28,2%)

Badanie	Zdarzenia, n (%)
Okines 2017 (N = 23)	<p>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</p> <ul style="list-style-type: none"> Istotny medycznie krwotok śródczaszkowy związany z mięszkowymi przerzutami do mózgu: 3 (13,0%)
Vici 2017 ^{†‡‡} (N = 250)	<p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</p> <ul style="list-style-type: none"> Małopłytkowość: 41 (16,4%) <p>Zaburzenia serca</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia czynności serca – łagodne i przejściowe: 4 (1,6%)
Yardley 2015 [§] (N = 215)	<p>Zaburzenia żołądka i jelit</p> <ul style="list-style-type: none"> Nudności: 42 (16,8%) Biegunka: 9 (3,6%) <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmęczenie: 83 (33,2%) <p>Badania diagnostyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> Zwiększona aktywność transaminaz: 76 (30,4%)
	<p>Kategorie ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> Jakiegokolwiek AEs: 215* (100,0%) AEs prowadzące do zmniejszenia otrzymywanej dawki: 39 (18,1%)^{§§} AEs prowadzące do przerwania leczenia: 11 (5,1%)^{§§§} <p>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</p> <ul style="list-style-type: none"> Zakażenie górnych dróg oddechowych: 27 (12,6%) Zapalenie zatok: 25 (11,6%) Zakażenie dróg moczowych: 19* (8,8%) Zapalenie jamy nosowo-gardłowej: 17* (7,9%) Nieżyt nosa: 11* (5,1%) <p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</p> <ul style="list-style-type: none"> Małopłytkowość lub zmniejszona liczba płytek krwi: 57 (26,5%) Niedokrwistość: 21* (9,8%) Neutropenia: 10* (4,7%) <p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipokaliemia: 36 (16,7%) Zmniejszenie łaknienia: 29 (13,5%) Hipomagnezemia: 16* (7,4%) <p>Zaburzenia psychiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> Bezsenna: 18* (8,4%) Depresja: 17* (7,9%) <p>Zaburzenia układu nerwowego</p> <ul style="list-style-type: none"> Ból głowy: 53 (24,7%) Neuropatia/neuropatia obwodowa: 28 (13,0%) <p>Zaburzenia oka</p> <ul style="list-style-type: none"> Zespół suchego oka: 20* (9,3%) Nasilone łzawienie: 11* (5,1%) <p>Zaburzenia serca</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia czynności serca: 14 (6,5%) Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca[^]: 12* (5,6%) Lewokomorowa niewydolność serca: 1 (0,5%) Obrzęk płuc w przebiegu niewydolności krążenia: 1 (0,5%) <p>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</p> <ul style="list-style-type: none"> Krwawienie z nosa: 52 (24,2%) Kaszel: 43 (20,0%) Duszność: 22 (10,2%) <p>Zaburzenia żołądka i jelit</p> <ul style="list-style-type: none"> Nudności: 82 (38,1%)

Badanie	Zdarzenia, n (%)
	<ul style="list-style-type: none"> • Suchość w ustach: 50 (23,3%) • Zaparcia: 49 (22,8%) • Wymioty: 47 (21,9%) • Biegunka: 29 (13,5%)
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
	<ul style="list-style-type: none"> • Wysypka: 27 (12,6%)
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
	<ul style="list-style-type: none"> • Ból pleców: 35 (16,3%) • Ból kończyn: 25 (11,6%) • Ból stawów: 25* (11,6%) • Ból mięśniowo-szkieletowy: 22 (10,2%) • Ból mięśni: 19* (8,8%) • Ból szyi: 11* (5,1%)
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
	<ul style="list-style-type: none"> • Zmęczenie: 109 (50,7%) • Gorączka: 44 (20,5%) • Dreszcze: 22 (10,2%) • Obrzęk obwodowy: 19* (8,8%)
	Badania diagnostyczne
	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększona aktywność AST: 28 (13,0%) • Zwiększona aktywność ALT: 18* (8,4%) • Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej: 12* (5,6%)
	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach
	<ul style="list-style-type: none"> • Stłuczenie: 15* (7,0%) • Upadek: 11* (5,1%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** oceniano zdarzenia niepożądane, zgodnie z kryteriami NCI-CTC, wersja 4.2;

† zmniejszenie dawki po medianie liczby cykli = 5 (zakres: 3-6), głównie z powodu małopłytkowości w 3. i 4. stopniu nasilenia, neutropenii w 4. stopniu nasilenia oraz wzrostu aktywności transaminaz;

†† oceniano zdarzenia niepożądane, zgodnie z kryteriami NCI-CTC, wersja 4.3; raportowano AEs, które wystąpiły w trakcie leczenia w najwyższych stopniach toksyczności lub u $\geq 5\%$ pacjentów;

††† oceniano zdarzenia niepożądane, zgodnie z kryteriami NCI-CTC, wersja 4.0; zaznaczono, że w związku z obserwacyjną, retrospektywną metodyką badania dane dotyczące toksyczności były dostępne w ograniczonym zakresie; w publikacji raportowano najważniejsze odnotowane AEs (*main toxicity*);

§ ocena bezpieczeństwa T-DM1 była głównym celem badania, bezpieczeństwo monitorowano w trakcie leczenia i przez 30 dni po podaniu ostatniej dawki T-DM1; oceniano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły lub uległy pogorszeniu w trakcie leczenia T-DM1 (*treatment-emergent adverse events*), zgodnie z kryteriami NCI-CTC, wersja 4.0; oceny dokonano w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku; poszczególne AEs w dowolnym stopniu nasilenia raportowano, jeżeli wystąpiły u $> 10\%$ pacjentów;

§§ dane o przyczynach zmniejszenia dawki były dostępne dla 38 pacjentów, najczęstszą przyczyną była małopłytkowość: w stopniu 1. (n = 2), 2. (n = 6), 3. (n = 3) i 4. (n = 3);

§§§ do przerwania leczenia dochodziło z następujących przyczyn: AE w 1. stopniu nasilenia – zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 1); AE w 2. st. nasilenia – hiperbilirubinemia (n = 1); AE w 3. st. nasilenia – małopłytkowość (n = 1), zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 2), neuropatia obwodowa (n = 1) i duszność (n = 1); AE w 4. st. nasilenia – lewokomorowa niewydolność serca (n = 1); AE w 5. st. nasilenia: niewydolność oddechowa (n = 2); przyczyna nieznaną (n = 1);

^ LVEF w zakresie 20-39% lub zmniejszenie LVEF o $> 20\%$ względem wartości wyjściowej;

^^ populacja chorych, dla których dostępne były dane do analizy.

W badaniu *Dzimitrowicz 2016* przedstawiono jedynie informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, które odnotowano u 7 (9,0%) chorych. Zdarzeniami prowadzącymi do przerwania leczenia były: małopłytkowość (n = 2); ból stawów, zmęczenie i jadłowstręt (n = 1); objawy przypominające chorobę posurowiczą, w tym gorączka i bóle stawów (n = 1); neuropatyczny ból stopy (n = 1); zmniejszona frakcja wyrzutowa serca (n = 1) oraz podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych (n = 1).

Z kolei w próbie *Okines 2017* nie oceniano toksyczności, podano jedynie informacje dotyczące występowania krwotoków śródczaszkowych związanych z mięszszowymi przerzutami do mózgu, dla subpopulacji pacjentów, u których przerzuty do mózgu wystąpiły przed rozpoczęciem leczenia T-DM1 (N = 16) lub w trakcie leczenia T-DM1 (N = 7). Ogółem, wśród tych 23 pacjentów odnotowano opisywane zdarzenie u 3 (13,0%) chorych. W przypadku 2 pacjentów były to zdarzenia śmiertelne, u trzeciego zastosowane leczenie doprowadziło do poprawy stanu zdrowia.

W pozostałych badaniach przedstawiono zarówno ogólne zdarzenia niepożądane, jak również poszczególne zdarzenia niepożądane, które pogrupowano w kategoriach według klasyfikacji MedDRA. Wśród ogólnych zdarzeń wymieniano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (5,1% chorych w badaniu *Yardley 2015*) oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia otrzymanej dawki leku, które odnotowano u 13,5% chorych w badaniu *Fabi 2017* oraz u 18,1% w badaniu *Yardley 2015*. Z kolei w próbie *Jacot 2016* raportowano, że żaden z pacjentów nie wymagał zmniejszenia otrzymanej dawki leku; tylko u 1 (2,6%) wystąpiła konieczność opóźnienia dawki leku.

Zaburzenia krwi oraz układu chłonnego raportowano w badaniach *Jacot 2016*, *Fabi 2017*, *Vici 2017* oraz *Yardley 2015*. Najczęściej raportowanym zdarzeniem w tej kategorii była małopłytkowość (15,4%-25,7%) lub małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek (małopłytkowość oraz zmniejszenie liczby płytek nie określane jako małopłytkowość, 26,5%). W dalszej kolejności obserwowano niedokrwistość (7,7%-11,6%) oraz neutropenię, którą odnotowano u 2,6%-9,2% chorych. W badaniu *Fabi 2017* zaznaczono, że 3 (1,0%) chorych wymagało podania czynnika stymulacji tworzenia kolonii granulocytów (GCSF).

Zaburzenia ogólne i w miejscu podania również przedstawiono we wszystkich czterech badaniach raportujących poszczególne zdarzenia niepożądane – najczęściej w tej kategorii stwierdzano astenię (33% chorych w badaniu *Fabi 2017*) oraz zmęczenie (33,2%-50,7% pacjentów).

Zaburzenia żołądka i jelit raportowano w próbach *Jacot 2016*, *Fabi 2017*, *Vici 2017* oraz *Yardley 2015*. W tej kategorii najczęściej obserwowano nudności (38,1% w badaniu *Yardley 2015* oraz 16,8% w badaniu *Vici 2107*), wymioty (5,1% w próbie *Jacot 2016*, 21,9% w próbie *Yardley 2015*), biegunkę (15,5% w próbie *Fabi 2017*, 3,6% w próbie *Vici 2017* oraz 13,5% w badaniu *Yardley 2015*). Ponadto, w próbie *Yardley 2015* raportowano również często suchość w ustach (23,3% chorych) oraz zaparcia (22,8% chorych).

Badania diagnostyczne jako kategorię zdarzeń niepożądanych przedstawiono w każdym z badań prezentujących poszczególne zdarzenia niepożądane: *Fabi 2017*, *Jacot 2016*, *Vici 2017* oraz *Yardley 2015* i najczęściej w tej kategorii wymieniano wzrost aktywności transaminaz – wystąpił on u 30,4%

chorych z badania *Vici 2017*, 28,2% pacjentów z próby *Jacot 2016* oraz u 9,2% chorych z próby *Fabi 2017*. W badaniu *Yardley 2015* nie wydzielono AE w postaci ogólnego wzrostu aktywności transaminaz, jednak odnotowano wzrost aktywności AST u 13,0% chorych oraz wzrost aktywności ALT u 8,4% chorych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej przedstawiono w dwóch analizowanych próbach, *Fabi 2017* oraz *Yardley 2015*, jednak każde z tych badań raportowało inne zdarzenia z tej kategorii – w próbie *Fabi 2017* odnotowano łysienie u 5,6% chorych, natomiast w próbie *Yardley 2015* – wysypkę u 12,6% pacjentów.

Zaburzenia układu nerwowego odnotowano w dwóch badaniach, *Fabi 2017* oraz *Yardley 2015* i najczęściej obserwowanym zdarzeniem w tej grupie była neuropatia/neuropatia obwodowa, którą odnotowano u 28 (13,0%) chorych z badania *Yardley 2015*. Dodatkowo, w badaniu tym zgłoszono 53 (24,7%) przypadki chorych z bólem głowy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia przedstawiono w próbie *Jacot 2016* oraz *Yardley 2015*. W tej kategorii najczęściej raportowano krwawienie z nosa (24,2% w próbie *Yardley 2015* oraz 5,1% w próbie *Jacot 2016*); ponadto w próbie *Yardley 2015* raportowano kaszel, który występował stosunkowo często – odnotowano go u 20% chorych, oraz duszność występującą u 10,2% chorych.

Zaburzenia serca przedstawiono w dwóch próbach – *Vici 2017* oraz *Yardley 2015*. W tej kategorii najczęściej obserwowano zaburzenia czynności serca (6,5% w próbie *Yardley 2015*), opisane w próbie *Vici 2017* jako łagodne i przejściowe (wystąpiły u 1,6% pacjentów). Dodatkowo, w badaniu *Yardley 2015* odnotowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (5,6% chorych), a także, u pojedynczych pacjentów, lewokomorową niewydolność serca oraz obrzęk płuc w przebiegu niewydolności krążenia.

Zdarzenia z pozostałych przedstawionych w tabeli kategorii MedDRA, niewymienionych powyżej, przedstawiono tylko w jednym analizowanym badaniu – próbie *Yardley 2015*. Najczęściej (powyżej 10%) obserwowano hipokaliemię (16,7%) oraz zmniejszenie łaknienia (13,5%) w kategorii „**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**”, ból pleców (16,3%), ból kończyn (11,6%), ból stawów (11,6%) oraz ból mięśniowo-szkieletowy (10,2%) w kategorii „**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**” oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (12,6%) i zapalenie zatok (11,6%) w kategorii „**Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**”.

Zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu ciężkości

W kolejnej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których obserwowano wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych, tj. w 3., 4. lub 5. stopniu nasilenia toksyczności wg kryteriów NCI-CTC. W tabeli zebrano również dane dotyczące występowania poważnych AEs ogółem, prowadzących do przerwania leczenia oraz zgonów.

Tabela 85. Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia (poważne), w tym zgony, które wystąpiły u pacjentów leczonych T-DM1, odnotowane w badaniach obserwacyjnych.

Badanie	Zdarzenia, n (%)
<i>Fabi 2017**</i> (N = 303)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego
	<ul style="list-style-type: none"> • Małopłytkowość: 8 (2,6%) • Niedokrwistość: 0 (0,0%) • Neutropenia: 3 (1,0%)
	Zaburzenia układu nerwowego
	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia/neuropatia obwodowa: 0 (0,0%)
	Zaburzenia żołądka i jelit
	<ul style="list-style-type: none"> • Biegunka: 0 (0,0%)
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
<i>Jacot 2016***</i> (N = 39)	<ul style="list-style-type: none"> • Łysienie: 5 (1,7%)
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
	<ul style="list-style-type: none"> • Astenia: 3 (1,0%) • Zapalenie błon śluzowych: 0 (0,0%)
	Badania diagnostyczne
	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększona aktywność transaminaz: 3 (1,0%)
	Kategorie ogólne
	<ul style="list-style-type: none"> • Krwotok/zdarzenie krwotoczne (bez względu na rodzaj/umiejscowienie): 0 (0,0%)
<i>Vici 2017†</i> (N = 250)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego
	<ul style="list-style-type: none"> • Małopłytkowość: 0 (0,0%) • Niedokrwistość: 0 (0,0%) • Neutropenia: 0 (0,0%) • Leukopenia: 0 (0,0%)
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
	<ul style="list-style-type: none"> • Krwawienie z nosa: 0 (0,0%)
	Zaburzenia żołądka i jelit
	<ul style="list-style-type: none"> • Wymioty: 0 (0,0%)
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
<ul style="list-style-type: none"> • Zmęczenie: 1 (2,6%) • Zapalenie błon śluzowych: 0 (0,0%) 	
<i>Vici 2017†</i> (N = 250)	Badania diagnostyczne
	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększona aktywność transaminaz: 0 (0,0%)
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego
	<ul style="list-style-type: none"> • Małopłytkowość: 3 (1,2%)
<i>Vici 2017†</i> (N = 250)	Zaburzenia żołądka i jelit
	<ul style="list-style-type: none"> • Nudności: 2 (0,8%) • Biegunka: 0 (0,0%)
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
<ul style="list-style-type: none"> • Zmęczenie: 5 (2,0%) 	

Badanie	Zdarzenia, n (%)
Yardley 2015 ^{††} (N = 215)	Badania diagnostyczne <ul style="list-style-type: none"> wzrost aktywności transaminaz: 1 (0,4%)
	Kategorie ogólne <ul style="list-style-type: none"> Jakiegokolwiek AEs: 100* (46,5%)[^] AEs prowadzące do przerwania leczenia: 8 (3,7%) Krwotok/zdarzenie krwotoczne (bez względu na rodzaj/umiejscowienie): 4 (1,9%)
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <ul style="list-style-type: none"> Zapalenie płuc: 7 (3,3%)
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego <ul style="list-style-type: none"> Małopłytkowość lub zmniejszona liczba płytek krwi: 22 (10,2%) Małopłytkowość: 17 (7,9%) Niedokrwistość: 8 (3,7%) Neutropenia: 3* (1,4%)
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <ul style="list-style-type: none"> Hipokaliemia: 4* (1,9%)
	Zaburzenia układu nerwowego <ul style="list-style-type: none"> Neuropatia/neuropatia obwodowa: 5 (2,3%) Ból głowy: 2* (0,9%) Omdlenie: 2* (0,9%)
	Zaburzenia oka <ul style="list-style-type: none"> Zespół suchego oka: 20* (9,3%) Nasilone łzawienie: 11* (5,1%)
	Zaburzenia serca <ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia czynności serca: 4* (1,9%) Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca: 3* (1,4%) Lewokomorowa niewydolność serca: 1 (0,5%) Obrzęk płuc w przebiegu niewydolności krążenia: 0 (0,0%)
	Zaburzenia naczyniowe <ul style="list-style-type: none"> Nadciśnienie tętnicze: 3* (1,4%)
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia <ul style="list-style-type: none"> Duszność: 5 (2,3%)
	Zaburzenia żołądka i jelit <ul style="list-style-type: none"> Ból brzucha: 4* (1,9%)
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej <ul style="list-style-type: none"> Ból kończyn: 2* (0,9%) Ból mięśniowo-szkieletowy: 3* (1,4%)
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi <ul style="list-style-type: none"> Dyspareunia: 2* (0,9%)
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <ul style="list-style-type: none"> Zmęczenie: 10 (4,7%)
	Badania diagnostyczne <ul style="list-style-type: none"> Zwiększona aktywność AST: 8 (3,7%) Zwiększona aktywność ALT: 2* (0,9%) Obniżone stężenie fosforu we krwi: 2* (0,9%) Efekt masy w badaniu obrazowym mózgu: 2* (0,9%)
	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach <ul style="list-style-type: none"> Upadek: 3* (1,4%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia (nie odnotowano wystąpienia AE w 5. stopniu nasilenia), nasilenie oceniano wg kryteriów NCI-CTC, wersja 4.2;

*** AEs w 3. stopniu nasilenia (nie odnotowano wystąpienia AEs w 4. lub 5. stopniu nasilenia), nasilenie oceniano wg kryteriów NCI-CTC, wersja 4.3;

† AEs w 3. stopniu nasilenia (nie odnotowano wystąpienia AEs w 4. lub 5. stopniu nasilenia), nasilenie oceniano wg kryteriów NCI-CTC, wersja 4.0; w publikacji opisano wyłącznie najważniejsze AEs (*main toxicities*);

†† raportowano AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia, które wystąpiły u > 1 pacjenta; , nasilenie oceniano wg kryteriów NCI-CTC, wersja 4.0;

^ w tym u 97 pacjentów AEs w stopniu 3. lub 4., a u 3 – w 5. stopniu nasilenia (zgon).

W badaniach *Fabi 2017*, *Jacot 2016* oraz *Vici 2017* zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub większym występowały rzadko, w większości przypadków nie przekraczając progu 2%. W przypadku próby *Fabi 2017* najczęściej obserwowano małopłytkowość (2,6%), a w badaniach *Jacot 2016* oraz *Vici 2017* – zmęczenie, które wystąpiło odpowiednio u 2,6% i 2,0% chorych.

Bardziej szczegółowe wyniki przedstawiono w próbie *Yardley 2015*. W badaniu tym zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub więcej odnotowano u 46,5%. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych stwierdzono u 8 (3,7%) chorych i były to: AE w 3 stopniu nasilenia – małopłytkowość (n = 1), zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca (n = 2), neuropatia obwodowa (n = 1) i duszność (n = 1); AE w 4 stopniu nasilenia – lewokomorowa niewydolność serca (n = 1); AE w 5 stopniu nasilenia – niewydolność oddechowa (n = 2).

Ogółem, w badaniu *Yardley 2015* zdarzenia niepożądane w 3 lub więcej stopniu ciężkości również występowały rzadko, nie przekraczając w większości przypadków 5%. Podobnie jak w pozostałych badaniach, najczęściej obserwowano **zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego** – małopłytkowość lub mniejszą liczbę płytek krwi u 10,2% chorych, małopłytkowość u 7,9% chorych, oraz niedokrwistość i neutropenię u odpowiednio 3,7% oraz 1,4% chorych. Często obserwowano również **zaburzenia oka**, takie jak zespół suchego oka (9,3%) oraz nasilone łzawienie (5,1%). Stosunkowo często obserwowano również zmęczenie (**zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**), które wystąpiło u 4,7%, oraz, w obrębie **badan diagnostycznych**, zwiększoną aktywność AST (3,7%).

Zaburzenia czynności serca w stopniu 3 lub wyższym odnotowano u 4 (1,9%) chorych (spośród 14 u których ogólnie wystąpiły takie zaburzenia). Wszystkie te zdarzenia odnotowano w 3-4 stopniu nasilenia – nie wystąpiły zgony z przyczyn sercowych. Wszyscy 4 pacjenci, u których wystąpiły poważne zaburzenia czynności serca, byli w wieku ≤ 65 lat i byli wcześniej poddawani leczeniu antracyklinami; u każdego z nich w ocenie dokonanej po rozpoczęciu leczenia T-DM1 stwierdzono LVEF < 40% (po upływie 1,1 do 4,2 mies. leczenia T-DM1) i leczenie T-DM1 zostało przerwane. Wśród 14 chorych z zaburzeniami czynności serca, u 7 wyjściowo stwierdzano choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie. Wśród tych chorych odnotowano większość obserwowanych poważnych zdarzeń niepożądanych (3 pacjentów): 2 chorych miało zmniejszenie LVEF w 3 stopniu nasilenia, natomiast u 1 stwierdzono lewokomorową niewydolność serca w stopniu 4 nasilenia. Z kolei wśród pozostałych 7 chorych bez wcześniejszych chorób serca, zdarzenia niepożądane w 3 lub większym stopniu nasilenia wystąpiły tylko u jednego chorego i było to zmniejszenie LVEF w stopniu 3.

Zgony raportowano rzadko w ocenianych badaniach. W próbie *Okines 2017* podano, że w wyniku występowania krwotoków śródczaszkowych związanych z mięszkowymi przerzutami do mózgu zmarło 2/22 (8,7%) chorych. W badaniu *Yardley 2015* z kolei odnotowano 3 (1,4%) zgony: 2 pacjentów z obecnymi wyjściowo przerzutami do płuc zmarło w wyniku niewydolności oddechowej (u jednego z nich równocześnie rozwinęło się zapalenie płuc 3 stopnia niezwiązane z neutropenią i posocznica płucna 4 stopnia); 1 pacjent, z niską liczbą płytek krwi (2 stopień nasilenia) i znanym przerzutem do mózgu, zmarł z powodu krwotoku mózgowego, uznanego przez badacza za niezwiązanego z ocenianym leczeniem.

1.9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu emtanzyny oceniono w badaniach klinicznych u 1871 pacjentów z rakiem piersi. W populacji biorącej udział w tych badaniach:

- najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (u > 0,5% pacjentów) były krwawienia, gorączka, duszność, bóle mięśniowo-szkieletowe, małopłytkowość, ból brzucha i wymioty;
- najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem trastuzumabu emtanzyny (≥ 25%) były: nudności, zmęczenie, i ból głowy. Większość zgłoszonych działań niepożądanych było w 1. lub 2. stopniu nasilenia toksyczności.
- najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi w stopniu ≥3. według kategorii (ang. NCI-CTCAE) *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events* były małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferaz, niedokrwistość, neutropenia, zmęczenie, hipokaliemia, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz krwawienia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u 1871 pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną, przedstawiono w tabeli poniżej. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji MedDRA uwzględniając podstawowe klasy układowo-narządowe (SOC) oraz kategorie częstości. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznaną (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy oraz klas układowo-narządowych (SOC) częstości występowania działań niepożądanych wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem. Działania niepożądane zgłaszano zgodnie z kryteriami toksyczności NCI-CTCAE.

Tabela 86. Tabelaryczna lista działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych T-DM1 (ChPL Kadcyla).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie układu moczowego	–	–
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	małopłytkowość, niedokrwistość	neutropenia, leukopenia	–
Zaburzenia układu immunologicznego	–	nadwrażliwość na produkt leczniczy	–

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia	–	–
Zaburzenia psychiczne	bezsenna	–	–
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa, ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia pamięci	–
Zaburzenia oka	–	zespół suchego oka, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, zwiększone łzawienie	–
Zaburzenia serca	–	dysfunkcja lewej komory	–
Zaburzenia naczyniowe	krwawienia	nadciśnienie tętnicze	–
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa, kaszel, duszność	–	zapalenie płuc (ILD)
Zaburzenia żołądka i jelit	zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból brzucha	niestrawność, krwawienie dziąseł	–
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	–	–	hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, guzowaty przerost regeneracyjny, nadciśnienie wrotne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	świąd skóry, łysienie, zaburzenia paznokci, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pokrzywka	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, bóle mięśni	–	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	zmęczenie, gorączka, osłabienie, dreszcze	obrzęki obwodowe	wynacznienie w miejscu iniekcji
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności aminotransferaz	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	–
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	–	reakcje związane z wlewem	–

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie stężenia aminotransferaz (AspAT/AlAT)

W badaniach klinicznych podczas terapii trastuzumabem emtanzyną występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (stopień 1–4.), które było na ogół przemijające. Obserwowano kumulacyjny efekt trastuzumabu emtanzyny na aminotransferazy, który zazwyczaj ustępował po zakończeniu leczenia. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wystąpiło u 24,2% pacjentów biorą-

cych udział w badaniach klinicznych. Zwiększenie stężenia aminotransferaz AspAT i AlAT w stopniu 3. lub 4. stwierdzono odpowiednio u 4,2% i 2,7% pacjentów; najczęściej powikłanie to występowało w pierwszych cyklach (1–6.). Ogólnie, nie stwierdzono zwiększenia niepowodzeń u chorych z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu ≥ 3 .; kolejne pomiary aktywności aminotransferaz były mniejsze pozwalając na pozostanie chorego w badaniu i kontynuowanie terapii w tej samej lub zredukowanej dawce. Nie obserwowano związku między ekspozycją na trastuzumab emtanzynę (AUC), maksymalnym stężeniem trastuzumabu emtanzyny w surowicy (C_{max}), całkowitą ekspozycją na trastuzumab (AUC) lub maksymalnym stężeniem (C_{max}) DM1, a zwiększeniem aktywności aminotransferaz.

Dysfunkcja lewej komory

Dysfunkcję lewej komory stwierdzono u 2,2% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny. W większości przypadków zmniejszenie LVEF było bezobjawowe w stopniu 1. lub 2. Toksyczność w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 0,4% pacjentów. Zaleca się dodatkowo monitorować pacjentów z LVEF $\leq 45\%$.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z wlewem charakteryzują się wystąpieniem jednego lub więcej z objawów: zaczerwienienia skóry, dreszczy, gorączki, duszności, niskiego ciśnienia tętniczego, świszczącego oddechu, skurczu oskrzeli i tachykardii. Reakcje związane z infuzją stwierdzono u 4,0% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny, w tym zgłoszono sześć przypadków nasilenia toksyczności w stopniu 3. i żadnych przypadków w stopniu 4. Reakcje związane z wlewem ustępowały w ciągu kilku godzin do doby po przerwaniu infuzji. W badaniach klinicznych nie obserwowano związków pomiędzy dawką produktu leczniczego a wystąpieniem powikłania.

Reakcje nadwrażliwości

Nadwrażliwość wystąpiła u 2,6% pacjentów leczonych w badaniach klinicznych z trastuzumabem emtanzyną, z jednym przypadkiem toksyczności 3. i jednym przypadkiem 4. stopnia. Większość reakcji nadwrażliwości miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępowała po leczeniu.

Krwotok

Ciężkie przypadki zdarzeń krwotocznych (w stopniu ≥ 3 .) stwierdzono u 2,2% wszystkich pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną w badaniach klinicznych. W niektórych obserwowanych przypadkach u pacjentów występowała małopłytkowość lub otrzymywali oni także leki przeciwzakrzepo-

we lub przeciwpytkowe; w innych przypadkach nie stwierdzono znanych dodatkowych czynników ryzyka. Obserwowano przypadki krwawień zakończone zgonem.

Małopłytkowość

Małopłytkowość, czyli zmniejszenie liczby płytek krwi, wystąpiła u 24,9 % pacjentów w badaniach klinicznych z trastuzumabem emtanzyną i była najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia terapii (2,6 %). U większości pacjentów małopłytkowość wystąpiła w 1. lub 2. stopniu nasilenia ($\geq 50\ 000/\text{mm}^3$) osiągając nadir w 8 dobie, a następnie najczęściej zmniejszenie stopnia nasilenia do 0 lub 1. ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) przy podaniu następnej dawki. W badaniach klinicznych częstość oraz nasilenie małopłytkowości były większe u pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Niezależnie od rasy częstość występowania działań w stopniu 3. lub 4. ($< 50\ 000/\text{mm}^3$) wyniosła 8,7% u pacjentów poddanych terapii trastuzumabem emtanzyną.

Immunogenność

Tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji immunologicznej w wyniku stosowania trastuzumabu emtanzyny. Zbadano 836 pacjentów biorących udział w sześciu badaniach klinicznych w wielu punktach czasowych, aby określić obecność przeciwciał przeciwterapeutycznych (ATA) skierowanych przeciw trastuzumabowi emtanzynie. U 5,3% (44/836) pacjentów po podaniu produktu leczniczego stwierdzono pozytywny wynik badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciw trastuzumabowi emtanzynie w jednym lub więcej punktów czasowych po podaniu produktu leczniczego. Nie ustalono do tej pory znaczenia klinicznego przeciwciał skierowanych przeciw trastuzumabowi emtanzynie.

Podanie pozanaczyniowe

W badaniach klinicznych z użyciem trastuzumabu emtanzyny obserwowano reakcje po wycięciu. Były one zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i obejmowały zmiany pod postacią rumienia, tkliwości, podrażnienia skóry, bólu lub obrzęku w miejscu wkłucia. Reakcje te częściej obserwowano w ciągu 24 godzin od podania wlewu. Nie poznano do tej pory swoistego leczenia w przypadku wycięcia trastuzumabu emtanzyny.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych zaobserwowanych u pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną w badaniu klinicznym TDM4370g/BO21977.

Tabela 87. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które wystąpiły u pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną w badaniu klinicznym TDM4370g/BO21977 (ChPL Kadcyla 2017).

Parametr	Wszystkie stopnie łącznie (%)	Stopień 3. (%)	Stopień 4. (%)
Wątrobowe			
Hiperbilirubinemia	21	<1	0
Zwiększenie aktywności AspAT	98	8	<1
Zwiększenie aktywności AlAT	82	5	<1
Hematologiczne			
Małopłytkowość	85	14	3
Niedokrwistość	63	5	1
Neutropenia	41	4	<1
Potas			
Hipokaliemia	35	3	<1

1.10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPRL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu emtanzyna w terapii chorych na przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi z nadekspresją genu HER2, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: 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*). 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*.

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

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (występujących u więcej niż 25% pacjentów) związanych ze stosowaniem preparatu Kadcyla należały: nudności, zmęczenie, oraz bóle głowy. Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: krwawienia, gorączkę, duszność, bóle mięśniowo-szkieletowe, małopłytkowość, bóle brzucha oraz wymioty (EMA 2018).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 1634 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii preparatem Kadcyla (dane do lutego 2018 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu podania (27,8%), konieczność wykonania dodatkowych badań (ang. *investigations*) (20,5%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (19,1%) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (17,2%) (*EudraVigilance 2018*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 2513 chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 904; 36,0%), badania diagnostyczne (n = 474; 18,9%), zaburzenia układu nerwowego (n = 395, 15,7%), zaburzenia żołądka i

jelit (n = 386; 15,4%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 367; 14,6%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym torbiele i polipy (n = 258; 10,3%) (*WHO-UMC 2018*).

Na stronach FDA odnaleziono dane podkreślające, że nie można stosować preparatu Kadcyla na zmianę lub jednocześnie z trastuzumabem. Wskazano na konieczność monitorowania stężenia bilirubiny w surowicy oraz frakcji wyrzutowej lewej komory mięśnia serca przed rozpoczęciem leczenia i podaniem każdej kolejnej dawki, a w razie stwierdzenia toksyczności redukcją dawki. Zaznaczono, że stosowanie trastuzumabu emtanzyny może prowadzić do śmierci płodu lub wystąpienia wad wrodzonych (*FDA 2014*). FDA opublikowało także komunikat dla pracowników służby zdrowia podkreślający konieczność stosowania w systemach elektronicznych związanych z leczeniem farmakologicznym zarówno nazwy handlowej, jak i chemicznej analizowanego leku, w celu uniknięcia pomylenia z trastuzumabem, którego dawkowanie i schemat leczenia jest inny, co potencjalnie stwarza zagrożenia dla pacjentów (*FDA 2013*).

Data ostatniego wyszukiwania: do 26 lutego 2018 roku.

1.11. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających trastuzumab emtanzynę podawany w monoterapii w postaci wlewu w populacji chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, z nadekspresją genu HER2, po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę ("trastuzumab emtansine" OR Kadcyla OR T-DM1). Wyszukiwanie przeprowadzono 26 lutego 2018 r. i otrzymano 80 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 39 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Z uwagi na to, iż w niektórych badaniach nie sprecyzowano informacji czy chorzy otrzymywali wcześniej trastuzumab, zdecydowano włączyć tylko takie badania, w których w kryteriach włączenia wymagano wcześniejszej terapii trastuzumabem. Ponadto, włączano również takie badania, gdzie w kryteriach wykluczenia podano dane na temat niedozwolonych zdarzeń niepożądanych podczas wcześniejszej terapii trastuzumabem (tak więc chorzy musieli wcześniej otrzymywać ten lek), oraz wykluczono takie badania, gdzie w kryteriach wykluczenia sprecyzowano, iż nie włączano chorych poddanych leczeniu trastuzumabem lub terapią przeciw-HER2 w dowolnym okresie przed włączeniem do badania. Nie uwzględniono badań I fazy.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 6 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 88. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania T-DM1.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT02305641	Post-Marketing Surveillance Of Kadcyla In Breast Cancer	Metodyka: wieloośrodkowe, prospektywne, kohortowe badanie obserwacyjne (postmarketingowe). Cel: ocena przeżycia u chorych na HER2+ miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi leczonych T-DM1.	Rozpoczęcie: maj 2015 r. Zakończenie: styczeń 2020 r. (data odciążenia danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 3000 Sponsor: Hoffmann-La Roche Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT03084939	A Randomized, Multicenter, Phase III Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Chinese Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-Based Therapy	Metodyka: wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym Cel: porównanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania T-DM1 w porównaniu z lapatynibem skojarzonym z kapecytabiną u pacjentek z chińskiej populacji	Rozpoczęcie: 24 kwietnia 2017 r. Zakończenie: 5 października 2019 r. (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego: 30 kwietnia 2019 r.). Liczba uczestników: 400 Sponsor: Hoffmann-La Roche Badanie obecnie rekrutuje pacjentów.
NCT03203616	Multicenter, Non-randomised, Open-label, Single Agent Phase II Study to Determine the Clinical Benefit of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients With Brain Metastasis (KIARA)	Metodyka: wieloośrodkowe badanie II fazy, bez randomizacji Cel: ocena skuteczności T-DM1 u pacjentek z HER2+ przerzutowym rakiem piersi, z przerzutami do OUN.	Rozpoczęcie: 1 lipca 2017 r. Zakończenie: 1 lipca 2020 r. (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 97 Sponsor: Hoffmann-La Roche Badanie obecnie jeszcze nie rekrutuje pacjentów
NCT02658734	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase IV Study of Trastuzumab Emtansine in Indian Patients With HER2-Positive Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Treatment With Trastuzumab and a Taxane	Metodyka: wieloośrodkowe badanie IV fazy, bez randomizacji, z jedną grupą leczenia Cel: ocena bezpieczeństwa T-DM1 u pacjentek z HER2+ przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi w populacji indyjskiej.	Rozpoczęcie: 1 listopada 2016 r. Zakończenie: 2 grudnia 2020 r. (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 70 Sponsor: Hoffmann-La Roche Badanie obecnie rekrutuje pacjentów
NCT01702571	A Study of Trastuzumab Emtansine in Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Positive Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 And Chemotherapy-based Treatment (KAMILLA)	Metodyka: wieloośrodkowe badanie III fazy, bez randomizacji, z jedną grupą leczenia (dwie kohorty wyróżnione na podstawie rasy) Cel: ocena bezpieczeństwa i skuteczności T-DM1 u pacjentek z HER2+ przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi w populacji ogólnej (pierwsza kohorta) i azjatyckiej (druga kohorta)	Rozpoczęcie: 27 listopada 2012 r. Zakończenie: 30 wrzesień 2019 r. Liczba uczestników: 2003 (na dzień 17.01.2018) Sponsor: Hoffmann-La Roche Badanie aktywne, obecnie nie rekrutuje pacjentów
NCT03203616; 2016-004398-41; IJB-BC-TDM1BM-2016	Multicenter, Non-randomised, Open-label, Single Agent Phase II Study to Determine the Clinical Benefit of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients With Brain Metastasis	Metodyka: wieloośrodkowe badanie II fazy, bez randomizacji, z jedną grupą leczenia (dwie kohorty wyróżnione na podstawie rasy) Cel: ocena skuteczności T-DM1 w leczeniu przerzutów do mózgu u chorych na HER2 + BC	Rozpoczęcie (oczekiwane): 01 lipiec 2017 Zakończenie: 01 lipiec 2020 Liczba uczestników: szacowana na 93 Sponsor: Jules Bordet Institute Rekrutacji jeszcze nie rozpoczęto

1.12. Wyniki

Odnaleziono 17 przeglądów systematycznych (*Laakmann 2017, Ma 2016, Shen 2016, Martinez 2016, Mendes 2015, Schramm 2015, Zhu 2015, Yu 2015, Carrigan 2014, Dhillon 2014, Giordano 2014, Patel 2014, Boyraz 2013, Nachtnebel 2013, Nielsen 2013, Sendur 2013, Yan 2017*), oceniających efektywność kliniczną trastuzumabu emtanzyny u chorych na raka piersi. Potwierdziły one trafność przeprowadzonego wyszukiwania, nie zidentyfikowano żadnych nowych prób potencjalnie kwalifikujących się do włączenia. Autorzy opracowań wnioskujeją, że trastuzumab emtanzyna charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny charakter. W większości badań nie stwierdzono toksyczności kardiologicznej, charakterystycznej dla stosowania trastuzumabu. Na podstawie danych z badania *EMILIA* autorzy przeglądów podkreślają, że trastuzumab emtanzyna w porównaniu do lapatynibu i kapecytabiny wykazuje istotny klinicznie wpływ na wydłużenie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji.

Do analizy własnej włączono dwa pierwotne badania z randomizacją (*EMILIA* i *TH3RESA*) oraz 9 badań bez randomizacji – 3 jednoramienne badania kliniczne (*Burriss 2011, Gupta 2013, Krop 2012*) i 6 badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*Dzimitrowicz 2016, Fabi 2017, Jacot 2016, Okines 2017, Vici 2017* i *Yardley 2015*). W badaniu RCT *EMILIA* skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu emtanzyny oceniano w populacji chorych, które zostały uprzednio poddane terapii trastuzumabem i taksanem, w porównaniu do lapatynibu z kapecytabiną; w badaniu RCT *TH3RESA* – u chorych po przebytych leczeniu trastuzumabem, lapatynibem i taksanem, w porównaniu do innego leczenia systemowego, wybranego przez lekarza. W analizowanych eksperymentalnych badaniach bez randomizacji wszyscy chorzy byli leczeni trastuzumabem, a większość z nich także lapatynibem, podobnie jak w prospektywnej próbie oceniającej efektywność praktyczną T-DM1 *Yardley 2015*. W większości pozostałych badań odzwierciedlających stosowanie trastuzumabu emtanzyny w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej mediana liczby wcześniejszych linii leczenia choroby przerzutowej wynosiła 2 (w dwóch włoskich próbach – *Fabi 2017* i *Vici 2017* – podano, że lapatynib przed terapią T-DM1 stosowała blisko połowa pacjentów).

Trastuzumab emtanzyna vs lapatynib z kapecytabiną u chorych leczonych wcześniej trastuzumabem i taksanem

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono badanie kliniczne z randomizacją *EMILIA*, bez zaślepienia, oceniające trastuzumab emtanzynę *versus* lapatynib z kapecytabiną u 991 dorosłych chorych na nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi HER2-dodatniego, poddanego wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby, lub z nawrotem choroby

w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego (publikacje *Verma 2012*, *Welslau 2014*, *Krop 2015* i *Diéras 2017*; doniesienia konferencyjne *Diéras 2016*, *Miles 2014* i *Verma 2012a*). W publikacjach przedstawiono ocenę dla pierwszej i drugiej analizy *interim* (odcięcie danych odpowiednio 14 stycznia 2012 r. oraz 31 lipca 2012 roku), wykonanych po medianie okresu obserwacji odpowiednio 13 oraz 19 miesięcy, oraz dla analizy końcowej przeżycia, wykonanej po medianie okresu obserwacji 24,1 miesięcy (odcięcie danych 31 grudnia 2014 r.). W publikacji *Krop 2015* przedstawiono informacje o skuteczności i bezpieczeństwie T-DM1 w populacji pacjentów z przerzutami do OUN (n = 45), a w doniesieniu konferencyjnym *Miles 2014* w podgrupach chorych z i bez przerzutów do wątroby (odpowiednio n = 174 i n = 308) – szczegółowe wyniki tych analiz *post-hoc* odnośnie metodyki i bezpieczeństwa przedstawiono w załączniku.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Trastuzumab emtanzyna w porównaniu do lapatynibu i kapecytabiny znamienne wydłuża przeżycie całkowite, wg pierwszej analizy *interim* (odcięcie danych 14 stycznia 2012 r.): HR = 0,62 (95% CI: 0,48; 0,81), p = 0,0005; drugiej analizy *interim* (odcięcie danych 31 lipca 2012 r.): mediana 30,9 vs 25,1 miesięcy, HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85), p = 0,0006 (spełnione kryteria O'Brien-Fleminga przerwania badania) oraz analizy końcowej – opisowej (odcięcie danych 31 grudnia 2014 r.): mediana 29,9 vs 25,9 mies., HR = 0,75 (95% CI: 0,64; 0,88). Wyniki uwzględniające cenzorowanie chorych przechodzących z grupy lapatynibu + kapecytabiny na trastuzumab były podobne: HR = 0,69 (95% CI: 0,59; 0,82), p < 0,0001. Analiza w podgrupach wykazała m.in., że także w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu T-DM1 w porównaniu do lapatynibu i kapecytabiny znamienne wydłuża przeżycia całkowite – HR = 0,382 (95% CI: 0,184; 0,795); p = 0,0081.

Oszacowane prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia wyniosło 85,2% (95% CI: 82,0%; 88,5%) u chorych, którzy otrzymywali T-DM1 oraz 78,4% (95% CI: 74,6%; 82,3%) w grupie lapatynibu i kapecytabiny. Prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia wyniosło odpowiednio 64,7% (95% CI: 59,3%; 70,2%) oraz 51,8% (95% CI: 45,9%; 57,7%).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W ocenie niezależnej komisji wykazano znamienne statystycznie wydłużenie PFS u pacjentów otrzymujących T-DM1, w porównaniu do skojarzenia lapatynibu + kapecytabina: mediany PFS wyniosły odpowiednio 9,6 vs 6,4 miesięcy, HR = 0,65 (95% CI: 0,55; 0,77), p < 0,0001. Dodatkowa analiza wykonana bez czynników stratyfikacji, oraz analiza lokalna w ocenie badaczy prowadzących badanie potwierdziły te wyniki. Dla analizowanych subpopulacji uzyskano wyniki spójne z podstawowym.

Częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Chorzy otrzymujący T-DM1 znamienne statystycznie ($p < 0,001$) częściej uzyskiwali obiektywną odpowiedź na leczenie względem kontroli: 43,6% vs 30,8%, RB = 1,41 (95% CI: 1,17; 1,70), NNT = 8 (95% CI: 6; 17). Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie również był dłuższy u chorych otrzymujących T-DM1: mediana 12,6 (95% CI: 8,4; 20,8) miesięcy vs 6,5 (95% CI: 5,5; 7,2) miesięcy w grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej (odpowiedź obiektywna + choroba stabilna) również było istotnie wyższe u chorych otrzymujących T-DM1: RR = 1,32 (95% CI: 1,14; 1,51), $p = 0,0001$, NNH = 8 (95% CI: 5; 15).

Dawkowanie oraz zużycie leków. Redukcja dawki leku była wymagana rzadziej u chorych otrzymujących T-DM1 (16,3% chorych), niż u chorych z grupy kontrolnej (lapatynib 27,3%, kapecytabina 53,4%). Mediana dobowej dawki T-DM1 wyniosła 3,5 (zakres: 2,7-4,0) mg/kg co 21 dni, lapatynibu 1250,0 (zakres: 250,0-1332,3) mg dziennie oraz kapecytabiny 1729,8 (zakres: 781,6-2338,4) mg/m² dziennie.

Ocena jakości życia (objawy choroby). Istotne klinicznie pogorszenie objawów choroby w skali TOI-PFB (z ang. *Trial Outcome Index Physical/Functional/Breast*) występowało znamienne później w grupie trastuzumabu emtanzyny w porównaniu do kontroli – 7,1 vs 4,6 miesięcy, HR = 0,796 (95% CI: 0,667; 0,951), $p = 0,0121$, co zostało potwierdzone w analizach wrażliwości. Klinicznie istotną poprawę objawów choroby obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących T-DM1 (55,3%) niż u chorych z grupy kontrolnej (49,4%), lecz obserwowane różnice nie osiągnęły progu istotności statystycznej ($p = 0,0842$). Różnice pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie wyniku TOI-PFB od wartości wyjściowej do określonego punktu czasowego nie uzyskały znamienności statystycznej.

Po dwóch cyklach leczenia, poszczególne objawy związane z biegunką oceniane w skali DAS (z ang. *Diarrhea Assessment Scale*) występowały znamienne rzadziej u chorych otrzymujących T-DM1, w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,0001$).

W dodatkowej analizie *ad hoc* podskali PWB (z ang. *Physical Well-Being*) wykazano istotne klinicznie (i statystycznie) różnice między grupami dla elementu „zaniepokojenie niepożądanymi efektami leczenia”, które wskazywały na korzyść terapii T-DM1 w tygodniach 6-24. W pozostałych elementach podskali również odnotowano wyniki wskazujące na korzyść terapii T-DM1, jednak nie były one istotne klinicznie lub statystycznie.

Czas do niepowodzenia leczenia. Zastosowanie T-DM1 w porównaniu do kontroli znamienne wydłużyło czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia: mediana 7,9 vs 5,8 miesięcy, HR = 0,703 (95% CI: 0,602; 0,820).

Podgrupa chorych z przerzutami do OUN

Przeżycie całkowite (OS). W momencie odcięcia danych (31 lipca 2012 r.) odnotowano znamienne różnice wartości OS w podgrupie chorych z wyjściową obecnością przerzutów do OUN randomizowanych do grup interwencji vs kontroli. Mediany OS w tych grupach wyniosły odpowiednio 26,8 vs 12,9 miesięcy, HR = 0,382 (95% CI: 0,184; 0,795); p = 0,0081. Uzyskane wyniki były spójne z wartościami osiąganymi wśród chorych z badania *EMILIA*, którzy zostali poddani randomizacji. Wyniki wieloczynnikowej analizy oszacowania OS uwzględniającego obecność wyjściowych czynników ryzyka, były spójne z analizami nie uwzględniającymi takich czynników, HR = 0,28, p < 0,001.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji było zbliżone w grupie leczonej T-DM1 vs lapatynibem + kapecytabiną; mediany PFS w tych grupach wyniosły odpowiednio 5,9 vs 5,7 miesięcy, HR = 1,000 (95% CI: 0,542; 1,844). Wyniki wieloczynnikowej analizy oszacowania PFS ocenianego przez niezależną komisję, uwzględniającego obecność wyjściowych czynników ryzyka, były spójne z analizami nie uwzględniającymi takich czynników, HR = 0,97, p > 0,908. Również w ocenie badaczy oszacowane wartości PFS w tych grupach nie różniły się istotnie, wynosząc odpowiednio 5,9 vs 4,6 miesięcy, HR = 0,777 (95% CI: 0,436; 1,387).

Podgrupy chorych z przerzutami/bez przerzutów do wątroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Przeżycie wolne od progresji choroby (w ocenie badaczy) było istotnie statystycznie dłuższe u chorych leczonych T-DM1, w porównaniu z terapią kontrolną (lapatynib + kapecytabina), zarówno w podgrupie bez wyjściowych przerzutów do wątroby: HR = 0,73 (95% CI: 0,60; 0,88), jak i u chorych z przerzutami do wątroby: HR = 0,62 (95% CI: 0,48; 0,81). Przeżycie wolne od progresji choroby uległo znamiennej wydłużeniu po zastosowaniu terapii T-DM1 w porównaniu z lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną zarówno wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby i prawidłową aktywnością ALT: HR = 0,617 (95% CI: 0,460; 0,827); p = 0,0011, jak i w podgrupie chorych z podwyższoną aktywnością ALT: HR = 0,411 (95% CI: 0,206; 0,820); p = 0,0096.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień ciężkości

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień ciężkości (p < 0,2373), a także w częstości występowania ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (p = 0,4980).

Wśród chorych otrzymujących T-DM1, najczęściej (trzy najczęściej występujące AEs) stwierdzano nudności (41,2%), zmęczenie (36,9%) oraz trombocytopenię (30,6%), natomiast w grupie kontrolnej najczęściej stwierdzano biegunkę (79,7%), nudności (46,1%) oraz wymioty (30,7%). Nudności występowały z podobną częstością w obu grupach i nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku ich wystąpienia ($p = 0,1244$).

Zdarzenia niepożądane z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia w grupie T-DM1:

- biegunka, RR = 0,32 (95% CI: 0,27; 0,37), $p < 0,0001$, NNT = 2 (95% CI: 2; 3);
- wymioty, RR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,84), $p = 0,0005$, NNT = 11 (95% CI: 7; 23);
- pozostałe zdarzenia: zmiany na paznokciach, zanokcica, infekcje paznokci, zapalenie jamy ustnej, zatorowość płucna, zapalenie błon śluzowych, hiperbilirubinemia, wysypka, suchość skóry, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, złuszczenie skóry, pęknięcia skóry, zapalenia skóry, odwodnienie.

Zdarzenia niepożądane z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia w grupie T-DM1:

- zmęczenie, RR = 1,24 (95% CI: 1,04; 1,49), $p = 0,0171$, NNH = 14 (95% CI: 8; 75);
- trombocytopenia, RR = 10,67 (95% CI: 6,26; 18,19), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 4; 5);
- pozostałe zdarzenia: niedokrwistość, bezsenność, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, krwawienie z nosa, kaszel, duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zaparcia, suchość w ustach, wybroczyny, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kości, zakażenie dróg moczowych, ból głowy, gorączka, bólu (niesprecyzowanego), ból szyi, zwiększona aktywność AST, zwiększona aktywność ALT, zwiększona aktywność aminotransferaz, zmniejszona liczba płytek krwi, zwiększona aktywność GGT, upadek.

Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia nasilenia.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 lub więcej było ogółem istotnie niższe u chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do kontroli, RR = 0,80 (95% CI: 0,71; 0,90), $p = 0,0002$, NNT = 9 (95% CI: 6; 18). Ogółem, częstość występowania zdarzeń o takim stopniu nasilenia była niska i w większości przypadków zbliżona w obu analizowanych grupach.

Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3 z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia w grupie T-DM1:

- zatorowość płucna, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,90), $p = 0,0419$, NNT = 55 (95% CI: 33; 170);
- nudności, RR = 0,31 (95% CI: 0,10; 0,93), $p = 0,0374$, NNT = 55 (95% CI: 29; 473);

- biegunka, RR = 0,09 (95% CI: 0,04; 0,17), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 5; 7);
- wymioty, RR = 0,21 (95% CI: 0,08; 0,54), p = 0,0013, NNT = 26 (95% CI: 17; 57);
- zapalenie błon śluzowych, RR = 0,09 (95% CI: 0,01; 0,70), p = 0,0212, NNT = 49 (95% CI: 30; 149);
- zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, RR = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,09), p = 0,0003, NNT = 6 (95% CI: 5; 7).

Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3 z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia w grupie T-DM1:

- trombocytopenia, RR = 34,86 (95% CI: 8,60; 141,35), p < 0,0001, NNH = 8 (95% CI: 6; 10);
- neuropatia obwodowa, RR = 8,96 (95% CI: 1,14; 70,48), p = 0,0371, NNH = 62 (95% CI: 35; 266);
- zwiększona aktywność AST, RR = 3,13 (95% CI: 1,35; 7,26), p = 0,0078, NNH = 33 (95% CI: 20; 107).

Kardiologiczne zdarzenia niepożądane

U 97,1% chorych z grupy T-DM1 oraz 93,0% z grupy lapatynib + kapecytabina, frakcja wyrzutowa lewej komory serca była utrzymywana na poziomie 45% lub więcej. Niewydolność serca stwierdzono u 13 (2,7%) chorych otrzymujących T-DM1 oraz u 17 (3,5%) chorych otrzymujących leczenie kontrolne – nie stwierdzono by różnice te były znamienne statystycznie (p = 0,4529). U 3 chorych w każdej z grup odnotowano zmniejszenie LVEF < 40% (p = 0,9960). Spośród 481 chorych z grupy T-DM1 oraz 445 pacjentów z grupy kontrolnej, u których możliwa była taka ocena, odpowiednio 8 (1,7%) oraz 7 (1,6%) miało frakcję wyrzutową lewej komory serca poniżej 50% oraz zmniejszenie tego parametru od wartości wyjściowej o co najmniej 15 punktów procentowych (p = 0,9135). Upośledzenie skurczu lewej komory 3. stopnia stwierdzono u jednego chorego z grupy T-DM1; nie stwierdzono żadnego przypadku takiego upośledzenia w grupie kontrolnej – różnice nie były znamienne statystycznie (p = 0,5024).

Przerwanie lub zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W porównaniu do grupy kontrolnej wśród chorych otrzymujących T-DM1 odnotowano znamienne niższe ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs, RR = 0,65 (95% CI: 0,43; 0,97), p = 0,0348, NNT = 26 (95% CI: 14; 309). Z powodu zdarzeń niepożądanych, 37/488 (7,6%) chorych zakończyło leczenie lapatynibem, 46/488 (9,4%) zakończyło leczenie kapecytabiną oraz 29/490 (5,9%) zakończyło leczenie T-

DM1. Redukcji dawki trastuzumabu emtanzyny z powodu zdarzeń niepożądanych dokonano u 91 chorych (19%), kapecytabiny u 205 pacjentów (42%), a lapatynibu u 98 chorych (20%).

Zgony

W grupie T-DM1 odnotowano 4 (0,8%) zgony spowodowane zdarzeniami niepożądanymi, a w grupie lapatynib + kapecytabina takich zgonów było 5 (1,0%). Spośród nich za związane z leczeniem uznano 3 (0,6%) zgony w grupie T-DM1 i 2 (0,4%) zgony w grupie kontrolnej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami zarówno w ryzyku wystąpienia AEs skutkujących zgonem ($p = 0,7336$), jak i zgonów związanych z leczeniem ($p = 0,9960$).

Bezpieczeństwo u pacjentów, którzy przeszli z leczenia kapecytabiną + lapatynibem na terapię T-DM1

Wśród 136 pacjentów, którzy przeszli z terapii lapatynibem + kapecytabiną na leczenie trastuzumabem emtanzyną (*cross-over*), 18 (13%) wymagało redukcji dawki z powodu AEs, a 14 (10%) zakończyło terapię na skutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych. U 41 (30%) chorych stwierdzono AEs ≥ 3 . stopnia ciężkości – najczęstszymi były: trombocytopenia (4%), niedokrwistość (3%) i astenia (3%).

Trastuzumab emtanzyna vs inne leczenie systemowe (wybór lekarza) u chorych leczonych wcześniej trastuzumabem, lapatynibem i taksanem

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono badanie kliniczne z randomizacją *TH3RESA*, bez zaślepienia, oceniające trastuzumab emtanzynę *versus* inne leczenie systemowe (wybór lekarza) u 602 dorosłych chorych na nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi HER2-dodatniego, poddanych uprzednio co najmniej 6-tygodniowemu leczeniu trastuzumabem i lapatynibem (w stadium zaawansowanym) oraz taksanem (w dowolnym stadium zaawansowania), u których doszło do progresji w trakcie terapii z udziałem trastuzumabu, jak i lapatynibu (publikacje *Krop 2017* i *Krop 2014*, doniesienia konferencyjne *Bartley 2014* i *Miles 2014*). Mediana okresu obserwacji w ocenie PFS wyniosła 7,2 i 6,5 mies. miesiąca, odpowiednio w grupach T-DM1 i TPC (wyniki opisano w publikacji *Krop 2014*), a w ocenie OS – 30,5 miesiąca dla całej analizowanej próby (wyniki opisano w publikacji *Krop 2017*). W doniesieniu konferencyjnym *Miles 2014* opisano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu emtanzyny w podgrupach chorych z i bez przerzutów do wątroby (odpowiednio $n = 162$ i $n = 241$) – szczegółowe wyniki tej analizy *post-hoc* odnośnie metodyki i bezpieczeństwa przedstawiono w załączniku.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Trastuzumab emtanzyna w porównaniu do innego leczenia systemowego (z wyboru lekarza) znamienne wydłuża przeżycie całkowite (analiza ostateczna, odcięcie danych dnia 13.02.2015): mediana 22,7 vs 15,8 miesięcy, HR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,85), p = 0,0007. W analizie wrażliwości korygującej wpływ *cross-over*, oraz w analizie subpopulacji uzyskano wyniki spójne z podstawowym, jedyny wynik odbiegający od podstawowego dotyczył subpopulacji leczonej w USA.

Oszacowane prawdopodobieństwo 6-miesięcznego przeżycia wyniosło 90,9% (95% CI: 87,8%; 94,0%) u chorych, którzy otrzymywali T-DM1 oraz 78,3% (95% CI: 71,5%; 85,2%) w grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia wyniosło odpowiednio 68,6% (95% CI: 59,9%; 77,3%) i 56,9% (95% CI: 42,2%; 71,6%).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Trastuzumab emtanzyna w porównaniu do innego leczenia systemowego (z wyboru lekarza) znamienne wydłuża przeżycie bez progresji (analiza ostateczna, odcięcie danych dnia 11.02.2013): mediana 6,2 vs 3,3 miesiąca, HR = 0,53 (95% CI: 0,42; 0,66), p < 0,0001. W analizie subpopulacji uzyskano wyniki spójne z podstawowym.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). Chorzy otrzymujący T-DM1 istotnie statystycznie (p < 0,0001) częściej uzyskiwali obiektywną odpowiedź na leczenie względem grupy kontrolnej: 31,3% vs 8,6%, RB = 3,64 (95% CI: 2,16; 6,16), NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR). U chorych, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie w wyniku zastosowania T-DM1 (N = 108) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 9,7 miesiąca (95% CI: 6,6; 10,5), natomiast u chorych z odpowiedzią w grupie leczonej systemowo zgodnie z wyborem lekarza (N = 14) mediana DoR nie została osiągnięta.

Wyniki zorientowane na pacjenta (PROs). Leczenie T-DM1 zamiast inną, wybraną przez lekarza terapią systemową związane jest z istotną statystycznie poprawą w następujących domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30:

- wzrostem prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjenta istotnego klinicznie zmniejszenia dolegliwości objawów choroby w postaci:
 - zmęczenia; RB = 1,20 (95% CI: 1,01; 1,42), NNT = 9 (95% CI: 5; 97);
 - nudności i wymiotów; RB = 1,68 (95% CI: 1,07; 2,65), NNT = 10 (95% CI: 6; 40);
 - duszności; RB = 1,78 (95% CI: 1,25; 2,53), NNT = 6 (95% CI: 4; 12);

- wzrostem prawdopodobieństwa istotnej klinicznie poprawy w obszarze jakości życia związanym z pełnieniem ról społecznych (różnica na granicy istotności statystycznej); RB = 1,28 (95% CI: 1,00; 1,63), $p = 0,0457$; NNT = 9 (95% CI: 5; 109).

W pozostałych podskalach objawowych i funkcjonalnych EORTC QLQ-C30 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Odsetek pacjentów wykazujących istotną klinicznie poprawę wskaźnika ogólnego stanu zdrowia był liczbowo wyższy w grupie T-DM1 w porównaniu do grupy TPC (57,8% vs 47,1%), ale różnica nie spełniła przyjętych kryteriów istotności statystycznej.

Czas do progresji dolegliwości bólowych, oceniany wg wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-BM22 i zużycia opioidowych leków przeciwbólowych, był zbliżony w grupach T-DM1 i kontrolnej.

Podgrupy chorych z przerzutami/bez przerzutów do wątroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Przeżycie wolne od progresji choroby (w ocenie badaczy) było istotnie statystycznie dłuższe u chorych leczonych T-DM1, w porównaniu z terapią kontrolną (TPC), zarówno w podgrupie bez wyjściowych przerzutów do wątroby: HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,72), jak i u chorych z przerzutami do wątroby: HR = 0,51 (95% CI: 0,36; 0,73). Przeżycie wolne od progresji choroby uległo znamienneму wydłużeniu po zastosowaniu terapii T-DM1 w porównaniu z TPC wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby i prawidłową aktywnością ALT: HR = 0,481 (95% CI: 0,308; 0,752); $p = 0,0011$. W znacznie mniejszej podgrupie pacjentów z przerzutami do wątroby i podwyższoną aktywnością ALT stwierdzono nieistotny statystycznie trend na korzyść T-DM1: 0,560 (95% CI: 0,279; 1,125); $p = 0,0984$.

Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania ogółem: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, a także w częstości występowania ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych, oraz zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły ≥ 3 stopniu nasilenia.

Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia. W przypadku następujących zdarzeń niepożądanych (analizowanych łącznie, bez względu na stopień nasilenia, wg kategorii MedDRA), ryzyko ich wystąpienia było istotnie mniejsze w grupie T-DM1 niż w grupie poddanej innej terapii systemowej (wybór lekarza): neutropenia: RR = 0,35 (95% CI: 0,23; 0,55), NNT = 8 (95% CI: 5; 14); gorączka neutropeniczna: RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,53), NNT = 29 (95% CI: 16; 134); leukopenia:

RR = 0,37 (95% CI: 0,16; 0,89), NNT = 27 (95% CI: 14; 3572); zmniejszenie frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego: RR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,93), NNT = 27 (95% CI: 13; 878); biegunka: RR = 0,57 (95% CI: 0,39; 0,82), NNT = 11 (95% CI: 7; 36); ból brzucha: RR = 0,60 (95% CI: 0,36; 1,00), NNT = 20 (95% CI: 10; 273); łysienie: RR = 0,21 (95% CI: 0,10; 0,44), NNT = 12 (95% CI: 8; 26). Natomiast większe w grupie T-DM1 niż w grupie kontrolnej było ryzyko małopłytkowości: RR = 5,41 (95% CI: 2,55; 11,48), NNH = 6 (95% CI: 5; 9); nudności: RR = 1,60 (95% CI: 1,19; 2,16), NNH = 8 (95% CI: 5; 18)]; wymiotów: RR = 2,09 (95% CI: 1,28; 3,44), NNH = 10 (95% CI: 7; 23); suchości w ustach: RR = 11,64 (95% CI: 2,87; 47,31), NNH = 9 (95% CI: 7; 13); hipokaliemii: RR = 3,42 (95% CI: 1,22; 9,58), NNH = 19 (95% CI: 12; 52); zawrotów głowy: RR = 2,44 (95% CI: 1,04; 5,72), NNH = 22 (95% CI: 12; 101); krwawienia z nosa: RR = 4,37 (95% CI: 2,05; 9,33), NNH = 8 (95% CI: 6; 13); bólu stawów: RR = 3,48 (95% CI: 1,70; 7,12), NNH = 10 (95% CI: 7; 17); bólu kończyn: RR = 2,23 (95% CI: 1,11; 4,47), NNH = 17 (95% CI: 10; 60) oraz bólu głowy: RR = 2,05 (95% CI: 1,34; 3,15), NNH = 8 (95% CI: 6; 16).

Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia (3., 4. lub 5.). Wśród zdarzeń niepożądanych analizowanych według klas układowo-narządowych MedDRA, które wystąpiły w ≥ 3 . stopniu nasilenia w grupie TDM1 istotnie rzadziej niż w grupie kontrolnej obserwowano neutropenię: RR = 0,16 (95% CI: 0,08; 0,32), NNT = 8 (95% CI: 6; 13); gorączkę neutropeniczną: RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,53), NNT = 29 (95% CI: 16; 134); leukopenię: RR = 0,18 (95% CI: 0,04; 0,93), NNT = 46 (95% CI: 22; 442) i biegunkę: RR = 0,17 (95% CI: 0,05; 0,64), NNT = 28 (95% CI: 15; 186). Nie stwierdzono istotnego zwiększenia ryzyka żadnego z analizowanych zdarzeń w ≥ 3 . stopniu nasilenia u chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do grupy kontrolnej.

Zdarzenia niepożądane w 5. stopniu nasilenia (zgonu związane z AEs). W okresie zaplanowanego leczenia w grupie T-DM1 i TPC odnotowano, odpowiednio, 9 (2,2%) i 3 (1,6%) zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi oraz 3 (1,0%) i 1 (0,5%) zgonów uznanych za związane z leczeniem. Różnice w ryzyku wspomnianych AEs pomiędzy ramionami badania nie były istotne statystycznie. Dodatkowo jeden pacjent przypisany do grupy TPC zmarł z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z T-DM1 po zmianie leczenia (*cross-over*).

Zdarzenia krwotoczne, bez względu na rodzaj. W łącznej analizie częstości zdarzeń krwotocznych, bez względu na ich rodzaj/umiejscowienie stwierdzono wyższe ryzyko zdarzeń krwotocznych w grupie T-DM1 niż w grupie kontrolnej, w odniesieniu do zdarzeń krwotocznych bez względu na stopień nasilenia: 23,1% vs 6,0%, RR = 3,86 (95% CI: 2,12; 7,03), NNH = 6 (95% CI: 5; 9); zdarzeń krwotocznych w 1-2 stopniu nasilenia: 18,9% vs 5,4%, RR = 3,47 (95% CI: 1,84; 6,55), NNH = 8 (95% CI: 6; 12); jak i zdarzeń krwotocznych w ≥ 3 stopniu nasilenia: 4,2% vs 0,5%, RR = 7,76 (1,04; 57,88), NNH = 28 (95% CI: 17; 70).

Zakończenie leczenia lub modyfikacja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych. Ryzyko zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie pomiędzy grupą T-DM1 a grupą kontrolną. Wśród pacjentów leczonych zgodnie z wyborem lekarza (TPC) istotnie statystycznie częściej konieczna była modyfikacja dawkowania leku w związku z występującymi zdarzeniami niepożądanymi w porównaniu z chorymi z grupy otrzymującej T-DM1: 20,7% vs 13,4%, RR = 0,65 (95% CI: 0,45; 0,95), NNT = 14 (95% CI: 8; 191).

Trastuzumab emtanzyna – badania bez randomizacji i grupy kontrolnej

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 próby kliniczne bez randomizacji i grupy kontrolnej II fazy (*Burriss 2011, Gupta 2013, Krop 2012*). Do badań włączano chorych na przerzutowego lub przerzutowego i miejscowo zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego, z progresją choroby po zastosowaniu trastuzumabu. W badaniach *Burriss 2011* oraz *Gupta 2013* większość chorych, natomiast w próbie *Krop 2012* wszyscy otrzymywali wcześniej także lapatynib. Interwencję w analizowanych badaniach stanowił T-DM1 podawany w takim samym schemacie jak w badaniu *EMILIA* (3,6 mg/kg mc w dożylnym wlewie co 21 dni).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Mediana PFS była zbliżona w przypadku badań *Burriss 2011* oraz *Gupta 2013*, wynosząc odpowiednio 4,6 (95% CI: 3,9; 8,6) miesięcy (w ocenie niezależnej komisji) oraz 4,3 (95% CI: 4,0; 6,7) miesiąca (ocena badaczy). Dłuższą medianę przeżycia całkowitego odnotowano w próbie *Krop 2012* – w ocenie niezależnej komisji wyniosła ona 6,9 (95% CI: 4,2; 8,4) miesięcy i podobne wyniki uzyskano w ocenie badaczy – 5,5 (95% CI: 4,2; 7,9) miesięcy.

Natomiast przy uwzględnieniu jedynie tych pacjentów, u których dodatkowo ponownie potwierdzono status HER2+, mediana PFS była wyższa i wyniosła 8,2 (95% CI: 4,4; nie osiągnięto) miesiąca w badaniu *Burriss 2011* (n = 74) oraz 7,3 (95% CI: 4,6; 12,3) miesiąca w badaniu *Krop 2012* (n = 80).

Częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). W populacji ogólnej, odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie według oceny badaczy mieścił się w zakresie 25%-38%. Wyniki oceny niezależnej komisji przedstawione w dwóch badaniach również mieściły się w tym zakresie (26% oraz 34%). Wśród pacjentów z potwierdzoną nadekspresją HER2, odsetki chorych uzyskujących ORR były nieco wyższe, mieszcząc się w zakresie od 34% do około 47%.

Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła około 7-10 miesięcy. Natomiast korzyść kliniczną w ocenie badaczy uzyskiwało średnio 39,2% (95% CI: 25,8%; 53,1%) chorych, a w ocenie niezależnej komisji 48,2% (95% CI: 38,8%; 57,9%) pacjentów (dane z badania *Krop 2012*).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane odnotowano u większości chorych uczestniczących w analizowanych próbach klinicznych, ale przeważnie nie były one ciężkie (ang. *serious*), takie wystąpiły u około 8% chorych (Gupta 2013). Częstość przerywania leczenia spowodowana zdarzeniami niepożądanymi wynosiła od około 4% do 7% w analizowanych badaniach, natomiast u około 5% do 16% chorych konieczne było zmniejszenie podawanej dawki leku. Zgony wystąpiły u około 3% badanych osób.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w analizowanych badaniach było zmęczenie (62%-65% chorych), nudności (około 37%-65% chorych), oraz trombocytopenia (około 35%-38%). W analizowanych badaniach 33% do 53% chorych doświadczyło zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia. Wśród tych zdarzeń najczęściej obserwowano wzrost aktywności AST (3%-10%), trombocytopenię (u około 8%-9% chorych), hipokaliemię (do około 9%) oraz zmęczenie (około 4,5%).

W analizowanych badaniach żaden chory nie zakończył leczenia z powodu kardiologicznych zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano również istotnych zmian we frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Do oceny efektywności praktycznej trastuzumabu emtanzyny włączono 6 badań – 5 prób retrospektywnych, przeprowadzonych na podstawie rejestrów medycznych (Dzimitrowicz 2016, Fabi 2017, Jacot 2016, Okines 2017 i Vici 2017) oraz jedno badanie prospektywne Yardley 2015. W trzech badaniach analizę tę przeprowadzono w konkretnych populacjach – w próbie Dzimitrowicz 2016 u pacjentów po wcześniejszej terapii pertuzumabem i trastuzumabem (a także lapatynibem w 23%), w Yardley 2015 po chemioterapii oraz co najmniej dwóch liniach terapii anty-HER2 choroby zaawansowanej (w tym trastuzumabie i lapatynibie), a w badaniu Jacot 2016 u chorych z przerzutami do mózgu. Dane na temat chorych z takimi przerzutami przedstawiono również w próbach Dzimitrowicz 2016 (28% pacjentów), Fabi 2017 (29%), Okines 2017 (29%) i Vici 2017 (24,4%). Z kolei informacje o chorych stosujących wcześniej pertuzumab wyróżniono także w badaniach Okines 2017 (14,5% pacjentów) i Vici 2017 (18,8%), a o poprzedniej terapii z udziałem lapatynibu w próbach Fabi 2017 i Okines 2017 (blisko połowa włączonych pacjentów). Łącznie w badaniach oceniających skuteczność praktyczną trastuzumabu emtanzyny uwzględniono 944 chorych.

Skuteczność kliniczna**Przeżycie całkowite:**

- w dwóch próbach mediana OS była zbliżona i wyniosła 17,8 (95% CI: 14,2; 22) i 20 (95% CI: 14; 26) miesięcy (odpowiednio *Okines 2017* i *Vici 2017*); w dwóch innych badaniach – *Fabi 2017* i *Jacot 2016* mediana ta nie została osiągnięta;
- najdłuższe przeżycie całkowite występowało u pacjentów, którzy otrzymywali trastuzumab emtanzynę w 2. linii leczenia choroby przerzutowej, a najkrótsze w chorych leczonych nim w 5. lub dalszej linii, odpowiednio 26 (95% CI: 15,6; 36,3) i 16 (95% CI: 10; 21) miesięcy (*Vici 2017*);
- u pacjentów z przerzutami do mózgu występującymi w momencie włączenia do badania mediana OS była krótsza niż w populacji ogólnej, odpowiednio 16 (95% CI: 12; 19) vs 20 (95% CI: 14; 26) miesięcy w próbie *Vici 2017* i 15,3 (95% CI: 4,7; nie osiągnięta) vs 17,8 (95% CI: 14,2; 22) w badaniu *Okines 2017* (nie podano informacji o istotności statystycznej tych różnic);
- nie stwierdzono znamienych różnic w medianie OS między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 17 (95% CI: 11; 22) vs 22 (95% CI: 14; 29) miesiące, $p = 0,27$ (*Vici 2017*);
- prawdopodobieństwo 2-letniego i rocznego przeżycia wyniosło 61% i 58% (odpowiednio *Fabi 2017* i *Jacot 2016*);
- odsetek zgonów był istotnie statystycznie i klinicznie niższy u pacjentów z niższą oceną wg skali ECOG (HR = 2,28 [95% CI: 1,41; 3,68], $p = 0,001$), tych uzyskujących korzyść kliniczną (HR = 1,60 [95% CI: 1; 2,57], $p = 0,05$) oraz chorych bez przerzutów do mózgu (HR = 3,83 [95% CI: 2,42; 6,06], $p < 0,0001$) (*Vici 2017*).

Przeżycie wolne od progresji:

- mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 6-7 miesięcy (*Fabi 2017*, *Vici 2017* i *Yardley 2015*);
- podobna mediana PFS występowała u pacjentów z przerzutami do mózgu – 6,1 (95% CI: 5,2; 18,3) miesiąca w badaniu *Jacot 2016*, 7 (95% CI: 5,4; 8,6) miesiąca w próbie *Fabi 2017*, 6 (95% CI: 4; 8) miesiąca w badaniu *Vici 2017* i 6,9 (95% CI: 2,7; 12,3) miesiąca w próbie *Yardley 2015*; w badaniu *Fabi 2017* podano, że nie ma istotnych różnic w medianie przeżycia bez progresji między chorymi bez i z przerzutami do mózgu, $p = 0,059$;

- nie stwierdzono istotnych różnic pod względem mediany PFS między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 4 (95% CI: 2; 7) vs 6 (95% CI: 5; 7) miesięcy, $p = 0,13$ (*Vici 2017*);
- odsetek pacjentów bez zdarzenia progresji był istotnie statystycznie i klinicznie niższy u pacjentów z niższą oceną wg skali ECOG, HR = 2,21 (95% CI: 1,64; 2,98), $p < 0,0001$ (*Vici 2017*);
- najdłuższa mediana przeżycia wolnego od progresji choroby występowała u pacjentów leczonych T-DM1 w 3. linii leczenia choroby przerzutowej – w próbie *Fabi 2017* wyniosła ona 12,0 (95% CI: 9,7; 16,3) miesięcy, a w badaniu *Vici 2017* 11 (95% CI: 6; 16) miesięcy;
- odsetki rocznego i dwuletniego przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z przerzutami do mózgu wyniosły odpowiednio 33% (zakres: 18-50%) i 17% (zakres: 4-38%) (*Jacot 2016*) – dane te potwierdza analizy podgrupy takich chorych z próby *Fabi 2017*, w której prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji wyniosło 37%.

Odpowiedź na leczenie:

- całkowitą odpowiedź na leczenie T-DM1 w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej uzyskało od 2,3% do 7,8% pacjentów (*Fabi 2017*, *Okines 2017*, *Vici 2017* i *Yardley 2015*);
- w populacji pacjentów z przerzutami do mózgu żaden chory nie uzyskał całkowitej odpowiedzi (*Jacot 2016* i podgrupa z badania *Yardley 2015*);
- częściową odpowiedź na leczenie T-DM1 32,2% pacjentów w próbie *Fabi 2017*, 44% w badaniu *Jacot 2016* (chorzy z przerzutami), 27,5% w próbie *Okines 2017*, 38,8% w badaniu *Vici 2017* i 23,% oraz 27,3% w próbie *Yardley 2015* (odpowiednio chorzy bez i z przerzutami do mózgu);
- progresję choroby odnotowano u około jednej trzeciej (29,7-36,2%) pacjentów (*Fabi 2017*, *Vici 2017* i *Yardley 2015*);
- mediana utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wyniosła 18,4 (zakres: 4-69,4) tygodnia (*Jacot 2016*);
- obiektywna odpowiedź na terapię T-DM1 występowała u 36,2-44,5% pacjentów z badań retrospektywnych (*Fabi 2017*, *Okines 2017* i *Vici 2017* oraz chorzy z przerzutami do mózgu z próby *Jacot 2016*), podczas gdy w próbie prospektywnej *Yardley 2015* wynosiła ona 25,6% w populacji ogólnej i 27,3% w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu;
- nie stwierdzono istotnych różnic pod względem częstości takiej odpowiedzi w zależności od linii leczenia T-DM1 oraz miejsca występowania choroby, odpowiednio $p = 0,28$ i $p = 0,95$ (*Vici 2017*);

- częstość ORR i CBR nie różniła się znacząco między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab, a chorymi bez takiego leczenia, odpowiednio: 40,2% (95% CI: 26,4%; 54,4%) vs 44,3% (95% CI: 37,5%; 51,2%), $p = 0,75$ oraz 48,9% (95% CI: 34,6%; 63,2%) vs 60,1% (95% CI: 55,4%; 66,4%), $p = 0,22$ (*Vici 2017*);
- korzyść kliniczną odnotowano u 53,5% i 59,2% chorych w badaniach *Fabi 2017* i *Vici 2017*, uwzględniających populację ogólną i 59% pacjentów w badaniu *Jacot 2016*, oceniającym chorych z przerzutami do mózgu – w prospektywnej próbie *Yardley 2015* odsetek ten był niższy i wyniósł on 35,5% w populacji ogólnej i 40,9% u chorych z przerzutami do mózgu;
- wskaźnik kontroli choroby (DCR, z ang. *disease control rate*) wyniósł 63,8% (*Fabi 2017*).

Ocenę skuteczności klinicznej w *Dzimitrowicz 2016* wyróżniono ze względu na odmiennie zdefiniowane punkty końcowe oraz populację obejmującą wcześniejsze zastosowanie pertuzumabu i trastuzumabu (oraz także lapatynibu w 23% przypadków):

- **odpowieź nowotworu** (TR, z ang. *tumor response*) w opinii lekarza na podstawie oceny klinicznej i obrazowej odnotowano ogółem u 17,9% – odsetek ten był wyższy u pacjentów otrzymujących T-DM1 we wcześniejszych liniach (≤ 2 . linii) – 23,1%, niż w dalszych liniach (15,4%), lub po zastosowaniu lapatynibu – 11,1%;
- **terapia T-DM1 była kontynuowana przez co najmniej 6 miesięcy** (PDT) u 30,8% chorych – odsetek ten był zbliżony w podgrupach pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną w ≤ 2 . linii leczenia, w ≥ 3 . linii terapii oraz po wcześniejszym stosowaniu lapatynibu, odpowiednio 34,6%, 28,8% i 27,8%, u 8% leczenie kontynuowano powyżej roku;
- łącznie **TR lub PDT** wystąpiła u 37,2% chorych (95% CI: 26,5; 47,9);
- **mediana OS** nie została osiągnięta;
- **odsetki przeżycia całkowitego**, odczytane z wykresu estymatora Kaplana-Meiera OS, wyniosły 70% i 63% odpowiednio po 12 i 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia trastuzumabem emtanzyną.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Dzimitrowicz 2016* przedstawiono jedynie informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, które odnotowano u 7 (9,0%) chorych. Z kolei w próbie *Okines 2017* podano jedynie informacje dotyczące występowania krwotoków śródczaszkowych związanych z mięszkowymi przerzutami do mózgu. Ogółem, wśród 23 pacjentów z przerzutami odnotowano opisywane zdarzenie u 3 (13,0%) chorych. W przypadku 2 pacjentów były to zdarzenia śmiertelne, u trzeciego zastosowane leczenie doprowadziło do poprawy stanu zdrowia.

Wśród ogólnych zdarzeń wymieniano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (5,1% chorych w badaniu *Yardley 2015*) oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia otrzymanej dawki leku, które odnotowano u 13,5% chorych w badaniu *Fabi 2017* oraz u 18,1% w badaniu *Yardley 2015*. Z kolei w próbie *Jacot 2016* raportowano, że żaden z pacjentów nie wymagał zmniejszenia otrzymanej dawki leku; tylko u 1 (2,6%) wystąpiła konieczność opóźnienia podania leku.

W przypadku poszczególnych AEs bez względu na stopień, najczęściej raportowano astenię (33% chorych w badaniu *Fabi 2017*) oraz zmęczenie (33,2%-50,7% pacjentów), nudności (38,1% w badaniu *Yardley 2015* oraz 16,8% w badaniu *Vici 2107*), oraz wzrost aktywności transaminaz – wystąpił on u 30,4% chorych z badania *Vici 2017*, 28,2% pacjentów z próby *Jacot 2016* oraz u 9,2% chorych z próby *Fabi 2017*. Stosunkowo często raportowano również małopłytkowość (15,4%-25,7%) lub ogólnie zmniejszenie liczby płytek krwi (26,5%).

W badaniach *Fabi 2017*, *Jacot 2016* oraz *Vici 2017* zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia lub większym występowały rzadko, w większości przypadków nie przekraczając progu 2%. W próbie *Fabi 2017* najczęściej obserwowano małopłytkowość (2,6%), a w badaniach *Jacot 2016* oraz *Vici 2017* – zmęczenie (odpowiednio u 2,6% i 2,0% chorych). W badaniu *Yardley 2015* przedstawiono bardziej szczegółowe dane, i zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia również występowały rzadko, nie przekraczając w większości przypadków 5%. Podobnie jak w pozostałych badaniach, najczęściej obserwowano **zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego** – małopłytkowość lub zmniejszą liczbę płytek krwi u 10,2% chorych, małopłytkowość u 7,9% chorych, oraz niedokrwistość i neutropenię u odpowiednio 3,7% oraz 1,4% chorych. Często obserwowano również **zaburzenia oka**, takie jak zespół suchego oka (9,3%) oraz nasilone łzawienie (5,1%). Stosunkowo często obserwowano zmęczenie (**zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**), które wystąpiło u 4,7% chorych, oraz, w obrębie **badania diagnostycznych**, zwiększoną aktywność AST (3,7%).

Zaburzenia czynności serca (*Yardley 2015*) w stopniu 3 lub wyższym odnotowano u 4 (1,9%) chorych (spośród 14 u których ogólnie wystąpiły takie zaburzenia). Wszystkie te zdarzenia odnotowano w 3-4 stopniu nasilenia – nie wystąpiły zgony z przyczyn sercowych.

Zgony raportowano rzadko w ocenianych badaniach. W próbie *Okines 2017* podano, że w wyniku występowania krwotoków śródczaszkowych związanych z mięszkowymi przerzutami do mózgu zmarło 2/22 (8,7%) chorych. W badaniu *Yardley 2015* z kolei odnotowano 3 (1,4%) zgony: 2 pacjentów z obecnymi wyjściowo przerzutami do płuc zmarło w wyniku niewydolności oddechowej; 1 pacjent, z niską liczbą płytek krwi (2 stopień nasilenia) i znanym przerzutem do mózgu, zmarł z powodu krwotoku mózgowego, uznanego przez badacza za niezwiązanego z ocenianym leczeniem.

Tabela 89. Podsumowanie wyników oceny skuteczności.

Badanie	N	Wcześniejsze le- czenie, %		Przerzuty do mó- zgu, %	OS	PFS	ORR
		Per. ^a	Lap. ^b				
RCT, ogółem							
<i>EMILIA</i> (T-DM1 vs LAP+KAP)	495 vs 496	bd.	bd.	bd.	HR = 0,75 (0,64; 0,88), p = 0,0003	HR = 0,65 (0,55; 0,77); p < 0,0001	RB = 1,41 (1,17; 1,70); p = 0,0003
<i>TH3RESA</i> (T-DM1 vs TPC)	404 vs 198	bd.	100% vs 100%	10% vs 14% (przerzuty bezob- jawowe)	HR = 0,68 (0,54; 0,85); p = 0,0007	HR = 0,53 (0,42; 0,66); p < 0,0001	RB = 3,64 (2,16; 6,16); p < 0,0001
Badania bez randomizacji							
<i>Burriss 2011</i>	112	bd.	59,8%	bd.	bd.	4,6 (95% CI: 3,9; 8,6) mies.	25,9% (18,4%; 34,4%)
<i>Gupta 2013</i>	51	bd.	66,7%	bd.	bd.	4,3 (95% CI: 4,0; 6,7) mies.	25,5% (15,2%; 38,5%)
<i>Krop 2012</i>	110	bd.	100%	bd.	bd.	6,9 (95% CI: 4,2; 8,4) mies.	34,2% (23,5%; 45,4%)
Badania bez randomizacji, potwierdzona nadekspresja EHR2							
<i>Burriss 2011</i>	74	bd.	bd.	bd.	bd.	mediana: 8,2 (4,4; NO) mies.	33,8% (23,2%; 44,9%)
<i>Gupta 2013</i>	38	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	34,2% (20,1%; 51,4%)
<i>Krop 2012</i>	80	bd.	bd.	bd.	bd.	mediana: 7,3 (4,6; 12,3) mies.	41,3% (30,4%; 52,8%)
Rzeczywista praktyka kliniczna							
<i>Dzimitrowicz 2016</i>	82	96,3%	23,2%	28,0%	bd.	bd.	bd.
<i>Fabi 2017</i>	303	bd.	49%	29%	mediana: NO	7,0 (95% CI: 5,8; 8,2)	102 (36,2%)
<i>Jacot 2016</i>	39	bd.	bd.	100%	mediana: NO	6,1 (95% CI: 5,2; 18,3)	17 (44%)
<i>Okines 2017</i>	55	14,5%	49,1%	29,0%	mediana: 17,8 (95% CI: 14,2; 22)	11,5 (95% CI: 9,1; 17,7)	18 (35,3% [95% CI: 22,4%;

Badanie	N	Wcześniejsze leczenie, %		Przerzuty do mózgu, %	OS mies.	PFS	ORR
		Per. ^a	Lap. ^b				
Vici 2017	250	18,8%	bd.	24,4%	mediana: 20 (95% CI: 14; 26) mies.	6 (95% CI: 5; 7)	109 (44,5% [95% CI: 38,3; 50,7])
Yardley 2015	215	bd.	100%	13,5%	bd.	6,8 (95% CI: 5,7; 7,6)	44 (25,6% [95% CI: 19,2%; 32,8%])

a – pertuzumab; b – lapatynib.

Tabela 90. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa.

Badanie	N	Wcześniejsze leczenie, %		Przerzuty do mózgu, %	AEs ogółem	SAEs	AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia	Zakończenie leczenia z powodu AEs	Modyfikacja dawki z powodu AEs	Zgon z powodu AEs	Zgon uznany za związany z leczeniem
		Per. ^a	Lap. ^b								
RCT, ogółem, RR (95% CI)											
EMILIA (T-DM1 vs LAP+KAP)	495 vs 496	bd.	bd.	bd.	0,99 (0,97; 1,01), p=0,2373	0,92 (0,71; 1,18), p=0,4980	0,80 (0,71; 0,90), p=0,0002 NNT=9 (6; 18)	0,65 (0,43; 0,97), p=0,0348 NNT=26 (14; 309)	bd.	0,80 (0,22; 2,95), p=0,7336	1,00 (0,20; 4,91), p=0,9960
TH3RESA (T-DM1 vs TPC)	404 vs 198	bd.	100% vs 100%	10% vs 14% (przerzuty bezobjawowe)	1,06 (1,00; 1,12); p = 0,0649	1,14 (0,83; 1,56); p = 0,4319	0,84 (0,70; 1,03); p = 0,0886	1,35 (0,84; 2,17); p = 0,2203	0,65 (0,45; 0,95); p = 0,0244 NNT = 14 (8; 191)	1,37 (0,38; 5,00); p = 0,6339	1,83 (0,21; 16,23); p = 0,5889
Badania bez randomizacji											
Burriss 2011	112	bd.	59,8%	bd.	bd.	bd.	bd.	3,6%	5,4%	2,7%	bd.
Gupta 2013	51	bd.	66,7%	bd.	100%	7,8%	33,3%	6,5%	bd.	0,0%	bd.
Krop 2012	110	bd.	100%	bd.	bd.	bd.	52,7%	6,4%	16,4%	2,7%	bd.

Badanie	N	Wcześniejsze leczenie, %		Przerzuty do mózgu, %	AEs ogółem	SAEs	AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia	Zakończenie leczenia z powodu AEs	Modyfikacja dawkowania z powodu AEs	Zgon z powodu AEs	Zgon uznany za związany z leczeniem
		Per. ^a	Lap. ^b								
Rzeczywista praktyka kliniczna											
<i>Dzimitrowicz 2016</i>	82	96,3%	23,2%	28,0%	bd.	bd.	bd.	9,0%	bd.	bd.	bd.
<i>Fabi 2017</i>	303	bd.	49%	29%	bd.	bd.	bd.	bd.	13,5%	bd.	bd.
<i>Jacot 2016</i>	39	bd.	bd.	100%	bd.	bd.	bd.	bd.	0,0%	bd.	bd.
<i>Okines 2017</i>	55	14,5%	49,1%	29,0%	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Vici 2017</i>	250	18,8%	bd.	24,4%	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Yardley 2015</i>	215	bd.	100%	13,5%	100,0%	bd.	46,5%	5,1%	18,1%	1,4%	bd.

a – pertuzumab; b – lapatynib.

1.13. Ograniczenia

Ograniczenia dostępnych danych:

- wiarygodność odnalezionych badań RCT ogranicza brak zaślepienia, który jednak nie wpływa na ocenę przeżycia całkowitego (badania *EMILIA* i *TH3RESA*) ani przeżycia bez progresji choroby przeprowadzonego przez niezależną, zaślepioną komisję (badanie *EMILIA*), może natomiast mieć znaczenie w ocenie wyników typu PROs (jakości życia, objawów; badania *EMILIA* i *TH3RESA*);
- w obu badaniach RCT dopuszczono możliwość zmiany leczenia w grupie kontrolnej na T-DM1 (*cross-over*), co potencjalnie może zaburzać wyniki oceny całkowitego przeżycia; analiza wrażliwości przeprowadzona w badaniu *TH3RESA* wykazała jednak, że ewentualny wpływ *cross-over* na wynik oceny OS w tym badaniu był konserwatywny (HR = 0,68 w analizie głównej vs HR = 0,58 w analizie wrażliwości, korygującej wpływ *cross-over*), podobne obserwacje poczyniono w próbie *EMILIA* (HR = 0,75 w analizie głównej vs HR = 0,69 w analizie wrażliwości, korygującej wpływ *cross-over*);
- ocena wyników zorientowanych na pacjenta (PROs/jakość życia) w RCT *TH3RESA* nie została opublikowana w żadnym z pełnotekstowych artykułów, a wyłącznie w doniesieniu konferencyjnym;
- leczenie systemowe z wyboru lekarza, stanowiące komparator w badaniu *TH3RESA*, może nie odzwierciedlać w pełni polskiej praktyki klinicznej, ponieważ znaczna część pacjentek w grupie TPC (80%), uprzednio leczonych zarówno trastuzumabem jak i lapatynibem, została poddana ponownemu leczeniu z udziałem trastuzumabu, natomiast obecnie w Polsce trastuzumab nie jest refundowany u chorych, które już otrzymały leczenie lapatynibem (zgodnie z obowiązującym programem lekowym trastuzumab u chorych na HER2-dodatniego raka przerzutowego stosowany jest w pierwszej linii terapii anty-HER2, a lapatynib z kapecytabiną – w drugiej, po progresji na trastuzumabie); niemniej wykonano analizy w podgrupach, które wykazały, że leczenie trastuzumabem emtanzyną w porównaniu do terapii systemowej bez udziału trastuzumabu również związane jest z istotnym wydłużeniem OS i PFS, a uzyskane efekty są nawet większe, niż względem terapii z udziałem trastuzumabu (odpowiednio HR dla OS równy 0,43 vs 0,76; HR dla PFS równy 0,43 vs 0,56); oznacza to, że w ocenie skuteczności w populacji ITT leczenie trastuzumabem w grupie kontrolnej działa w kierunku konserwatywnym i nie zmienia wniosków z analizy;
- znaczny udział terapii z trastuzumabem w grupie kontrolnej badania *TH3RESA* może zmniejszać wiarygodność zewnętrznej oceny bezpieczeństwa trastuzumabu emtanzyny, zwłaszcza

w odniesieniu do kardiotoxyczności, stanowiącej znane ryzyko związane z leczeniem trastuzumabem (brak porównania bezpieczeństwa T-DM1 do podgrupy TPC leczonej bez trastuzumabu); w tym zakresie większą wiarygodność zewnętrzną mają wyniki RCT EMILIA;

- w celu obliczenia zdarzeń krwotocznych w stopniu 1-2. zsumowano poszczególne zdarzenia, a więc u pojedynczego pacjenta mogły wystąpić różne zdarzenia krwotoczne, co mogło prowadzić do przeszacowania liczby chorych ze zdarzeniami krwotocznymi;
- odnalezione badania kliniczne bez randomizacji II fazy skupiały się głównie na ocenie bezpieczeństwa i farmakokinetyki, więc ocena skuteczności klinicznej została w nich potraktowana marginalnie i sprowadzała się do oceny PFS oraz odpowiedzi na leczenie;
- populacja uwzględniona w opisywanych badaniach bez grupy kontrolnej odbiegała nieco od tej przedstawionej w badaniu *EMILIA*, gdyż chorzy w nich uczestniczący mogli otrzymywać wcześniej leczenie lapatynibem lub kapecytabiną, i większość takie leczenie otrzymała – w próbie *EMILIA* takie leczenie było kryterium wykluczającym, ale dzięki temu odzwierciedla się szeroką i pełną populację, która może otrzymywać T-DM1 na różnych etapach leczenia;
- tylko w dwóch próbach (*Jacot 2016* i *Yardley 2015*) z 6 badań włączonych do analizy efektywności praktycznej T-DM1 podano szczegółowe informacje o dawkowaniu leku – dla pozostałych uwzględnionych prób przyjęto, że trastuzumab emtanzynę stosowano zgodnie z rutynową praktyką kliniczną;
- w odniesieniu do pozostałych badań efektywności praktycznej w próbie *Dzimitrowicz 2016* przedstawiono inne punkty końcowe (odpowiedź nowotworu, przedłużony czas na terapii oraz korzyść kliniczną) – dlatego też wyniki tego badania przedstawiono oddzielnie, należy jednak zaznaczyć, że autorzy próby wskazali, że przeprowadzona przez nich ocena czasu stosowania terapii można w przybliżeniu odnieść do wyników opisujących PFS lub czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii; ponadto w próbie tej przedstawiono jeszcze odsetek chorych z tzw. jakąkolwiek korzyścią (AB, z ang. *any benefit*), jednak z uwagi na brak szczegółowej definicji tego punktu końcowego tych rezultatów nie przedstawiono w niniejszej analizie;
- część prób opisujących stosowanie T-DM1 w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej przeprowadzono w ściśle określonych populacjach, m.in. u chorych z przerzutami do mózgu w badaniu *Okines 2017* czy po pacjentów leczonych wcześniej pertuzumabem i trastuzumabem w próbie *Dzimitrowicz 2016* – może być to przyczyną potencjalnej trudności w odniesieniu do ich wyników do badań uwzględniających bardziej ogólną populację, jednak z uwagi na przeprowadzenie w niektórych z nich analiz w odpowiednich podgrupach, można stwierdzić, że otrzymane rezultaty są do siebie podobne.

Ograniczenia analizy:

- kryteria włączenia do przeglądu systematycznego dla badań bez randomizacji (eksperymentalnych i obserwacyjnych) zawężono m.in. do badań o największej liczebności pacjentów ($N \geq 30$), wykluczano również badania ukierunkowane na ocenę terapii w populacjach znacznie odbiegających charakterystyką od polskiej (np. azjatycka, afrykańska);
- z przeglądu badań obserwacyjnych nie wykluczano publikacji, w których nie podano precyzyjnych informacji o dawkowaniu lub wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i taksanami, ponieważ zakładano, że w rzeczywistej praktyce klinicznej lek był u większości pacjentów stosowany zgodnie z warunkami rejestracji (które są takie same w UE i USA); oznacza to, że w badaniach tego typu mogła zostać uwzględniona niewielka liczba chorych, u których T-DM1 zastosowano nie w pełni zgodnie z warunkami rejestracji (a zatem także z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu); z drugiej strony zastosowanie tak poszerzonych kryteriów włączenia badań zwiększa wiarygodność zewnętrzną analizy klinicznej, ponieważ odstępstwa od zapisów ChPL mogą zdarzać się także w warunkach polskiej praktyki; niewielki (< 20%) udział chorych, którzy nie spełnili kryterium wcześniejszego leczenia taksanem dopuszczono także w przeglądzie badań klinicznych (eksperymentalnych) bez randomizacji.

Ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków: Przegląd badań wtórnych potwierdził kompletność wyszukiwania własnego. Zakres danych uwzględnionych w analizie własnej był szeroki i obejmował zarówno badania z randomizacją, jak i dane kliniczne niższej jakości. Do analizy włączano badania opublikowane, których opis dla prób z randomizacją uzupełniano danymi pozyskanymi z materiałów konferencyjnych. W związku z tym ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków w analizie własnej oceniono jako niskie.

1.14. Dyskusja

Przeprowadzona analiza miała na celu ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kadcyla (trastuzumab emtanzyna; T-DM1) jako monoterapii w leczeniu chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego, HER2-dodatniego raka piersi, którzy otrzymywali wcześniej terapię trastuzumabem oraz taksanem. Trastuzumab emtanzyna jest koniugatem leku chemicznego – pochodnej majtanzyny (DM1) oraz przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw HER2 – trastuzumabu. Mechanizm działania trastuzumabu emtanzyny wynika zarówno z aktywności trastuzumabu i DM1, przy czym, dzięki sprzężeniu z trastuzumabem, zwiększone stężenie DM1 jest uzyskiwane wewnątrz komórek rakowych, przy ograniczonym działaniu ogólnoustrojowym. We wnioskowanym wskazaniu produkt leczniczy Kadcyla jest stosowany już od 4 lat w Unii Europejskiej (rejestracja: grudzień 2013) i od prawie 5 lat w USA (rejestracja: luty 2013).

Docelowa populacja wnioskowanego programu lekowego obejmuje chore na raka piersi o bardzo złym rokowaniu. Jak pokazują dane epidemiologiczne zaprezentowane w analizie problemu decyzyjnego, odsetek 5-letnich przeżyć wśród chorych na przerzutowego raka piersi (stadium IV) nie sięga 5% – bez względu na linię leczenia. Terapia trastuzumabem emtanzyną adresowana jest do chorych na zaawansowanego, nieresekcyjnego raka piersi (w przeważającej większości – przerzutowego), których prognozy pogarsza dodatkowo agresywny podtyp molekularny nowotworu (nadekspresja receptora HER2 lub amplifikacja genu HER2) oraz niepowodzenie uprzednio zastosowanego leczenia ukierunkowanego na receptor HER2 (trastuzumab), jak i chemioterapii z udziałem taksanu.

Polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, *European School of Oncology* oraz *European Society For Medical Oncology*, *American Society of Clinical Oncology*, *National Comprehensive Cancer Network* i *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie*) zgodnie zalecają kontynuację blokowania szlaku sygnałowego HER2 w poszczególnych liniach leczenia, co umożliwi uzyskanie najlepszych efektów terapeutycznych (*PUO 2014*, *ESO-ESMO 2016*, *ASCO 2014*, *NCCN 2017* i *AGO 2017*). Podobnie zgodnie wskazują one na zastosowanie po trastuzumabie w pierwszej kolejności T-DM1, zarówno w II linii leczenia anty-HER2 (zamiast lapatynibu z kapecytabiną) jak i w dalszych liniach terapii anty-HER2 (o ile wcześniej niestosowana), ze względu na wyższą tego schematu odnoście przeżycia całkowitego i bez progresji choroby oraz korzystny profil bezpieczeństwa. W wytycznych nie określono jednoznacznej sekwencji leczenia anty-HER2, szczególnie w dalszych liniach terapii, wytyczne wskazują różne opcje w zależności od wcześniej stosowanych leków, dostępności terapii w danym kraju i preferencji, które obejmują różne skojarzenia terapii anty-HER2, chemioterapii i hormonoterapii, w tym lapatynib z kapecytabiną, możliwość kontynuacji lecze-

nia trastuzumabem pomimo progresji w skojarzeniu z inną chemioterapią, czy skojarzenie trastuzumabu z lapatynibem.

Populacja docelowa obejmuje zarówno chore, u których jako pierwszą linię paliatywnego leczenia anty-HER2 zastosowano trastuzumab (lub otrzymały trastuzumab na etapie leczenia uzupełniającego, ale doszło do szybkiego nawrotu choroby), spełniających – zgodnie z obecnie funkcjonującym programem lekowym – kryteria włączenia do leczenia lapatynibem z kapecytabiną, jak również pacjentki w dalszych liniach, u których wyczerpano już obie wymienione opcje terapii ukierunkowanej molekularnie anty-HER2 (trastuzumab i lapatynib).

W warunkach polskich w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka piersi” refundacją ze środków publicznych w terapii uogólnionego raka piersi HER2-dodatniego po udokumentowanej progresji choroby po uprzednim leczeniu trastuzumabem objęte są schematy uwzględniające skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną. Lapatynib z kapecytabiną są zatem jedyną refundowaną opcją terapeutyczną umożliwiającą kontynuację blokady szlaku sygnalizacyjnego HER2 po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem. **Sytuacja ta generuje silnie niezaspokojone potrzeby pacjentów, biorąc pod uwagę charakter leczenia zaawansowanego raka piersi, zalecenia kliniczne jednoznacznie wskazujące na konieczność kontynuacji blokady HER2 i możliwość w polskich warunkach zastosowania w tym celu jedynie lapatynibu jako jedynej opcji terapeutycznej, po której wyczerpują się dalsze możliwości leczenia anty-HER2. Ponadto ponownie należy podkreślić, że wytyczne jednoznacznie wskazują na trastuzumab emtanzynę jako optymalną opcję po nieskuteczności trastuzumabu w kolejnej, jak i dalszych liniach leczenia (jeżeli wcześniej nie zastosowano).**

Wytyczne kliniczne wskazują jako potencjalne alternatywne postępowanie po niepowodzeniu trastuzumabu lapatynib z kapecytabiną, a w dalszych liniach – terapię z wyboru lekarza, uwzględniającą wcześniej stosowane leczenie, profil toksyczności czy preferencje pacjenta i dostępność w danym kraju. W ramach tego postępowania zaleca się przede wszystkim kontynuację blokady HER2, nawet przy zastosowaniu trastuzumabu pomimo progresji w skojarzeniu z inną chemioterapią czy skojarzenia trastuzumabu z lapatynibem (jest to postępowanie wskazane również w polskich wytycznych, ale nieobjęte refundacją w polskich warunkach – programu lekowy „Leczenie raka piersi” umożliwia refundację trastuzumabu i lapatynibu tylko do wystąpienia progresji).

Aktualna sytuacja chorych, do których adresowany jest wnioskowany program lekowy, wskazuje zatem na obecność niezaspokojonej potrzeby klinicznej, spowodowanej m.in. brakiem możliwości kontynuacji leczenia ukierunkowanego na receptor HER2 w ramach terapii finansowanych ze środków publicznych. Trudną sytuację pacjentek potwierdzają kierowane do Ministra Zdrowia wnioski

o refundację trastuzumabu emtanzyny w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej, w związku z którymi lek Kadcyla został w 2017 roku poddany ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wskazaniu „rozsiały rak piersi HER2+” (zlecenie Ministra Zdrowia nr 164/2017).

Analizę kliniczną przeprowadzono w metodyce przeglądu systematycznego. Poprzedzono go analizą problemu decyzyjnego (APD), w której zdefiniowano kluczowe elementy przeglądu zgodnie ze schematem PICOS. Ocenianą interwencję zdefiniowano zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Kadcyla oraz wnioskowanym programem lekowym, jako monoterapię trastuzumabem emtanzyną, stosowaną w dawce 3,6 mg/kg masy ciała, w dożylnym wlewie co 3 tygodnie. 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 lapatynib z kapecytabiną oraz różnorodne schematy chemioterapii (w monoterapii lub skojarzeniu). Tak zdefiniowana interwencja stanowi aktualną praktykę kliniczną, finansowaną ze środków publicznych u chorych na zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi, po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem (szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego). Należy jednak podkreślić, że także w populacji chorych u których zastosowano trastuzumab i lapatynib wytyczne zgodnie zalecają dalszą kontynuację blokady HER2 (leczenie z wyboru lekarza, w zależności od wcześniej stosowanego leczenia, profilu toksyczności, preferencja pacjenta i dostępność w danym kraju), np. przy zastosowaniu trastuzumabu pomimo progresji w skojarzeniu z inną chemioterapią czy skojarzenie trastuzumabu z lapatynibem. Postępowanie takie jest w Polsce nierefundowane, niemniej można je uznać za optymalne w dalszych liniach leczenia anty-HER2. Było ono obecne także jako komparator w dostępnych badaniach klinicznych, przy czym jego którego oczekiwana skuteczność będzie wyższa od samej chemioterapii i wyniki porównawcze należy traktować jako konserwatywne (w odniesieniu do samej chemioterapii bez blokady HER2).

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 pacjentów i bezpieczeństwa terapii. Z uwagi na cel terapii i rokowanie, we wnioskowanym wskazaniu najważniejszym, istotnym klinicznie punktem końcowym jest przeżycie całkowite (OS). 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

bezpieczeństwa prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu oraz inne źródła informacji zalecane przez Wytyczne AOTMiT.

W wyniku selekcji, przeprowadzonej systematycznie w oparciu o predefiniowane kryteria, do analizy klinicznej włączono dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją (*EMILIA* i *TH3RESA*) oraz 9 badań bez randomizacji – 3 jednoramienne badania kliniczne (*Burris 2011*, *Gupta 2013*, *Krop 2012*) i 6 badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*Dzimitrowicz 2016*, *Fabi 2017*, *Jacot 2016*, *Okines 2017*, *Vici 2017* i *Yardley 2015*). Badania *EMILIA* i *TH3RESA* stanowiły poprawnie zaprojektowane, kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA w klasyfikacji AOTMiT). Ocena jakości obu badań RCT za pomocą *Cochrane Risk of Bias Tool* wykazała niskie ryzyko błędów systematycznych w większości (5 na 6) wyodrębnionych domen – ze względu na poprawnie przeprowadzoną randomizację i jej utajenie, niski i zrównoważony pomiędzy grupami stopień utraty pacjentów z obserwacji, pełną publikację wyników i brak istotnego wpływu innych potencjalnych źródeł błędów, takich jak *cross-over* w grupach kontrolnych (co potwierdzono w analizach wrażliwości). Potencjalnym źródłem błędów systematycznych, w przypadku oceny wyników mniej obiektywnych niż OS (głównie jakość życia/PROs), jest natomiast brak podwójnego zaślepienia. Wynikiem kluczowym w ocenie skuteczności było jednak OS, stanowiące wysoce obiektywny punkt końcowy, wobec czego wiarygodność wewnętrzną wyników badań *EMILIA* i *TH3RESA* ogółem można ocenić jako wysoką. Badania *EMILIA* i *TH3RESA* przeprowadzono w populacjach pacjentów o odmiennej charakterystyce i w porównaniu do innych komparatorów, wobec czego ich wyniki poddano odrębnej analizie (nie przeprowadzono metaanalizy). Jako uzupełnienie danych klinicznych, do analizy włączono 3 badania II fazy: *Burris 2011*, *Gupta 2013*, *Krop 2012*, które charakteryzowały się dobrą jakością ocenianą według skali NICE. Analizę skuteczności praktycznej przeprowadzono z kolei na podstawie 6 badań obserwacyjnych – 5 z nich (*Dzimitrowicz 2016*, *Fabi 2017*, *Jacot 2016*, *Okines 2017* i *Vici 2017*) było badaniami retrospektywnymi o umiarkowanej lub dobrej jakości według skali NICE, a jedno próbą prospektywną (*Yardley 2015*), która uzyskała 7/8 punktów w ocenie jakości według skali NICE. Mediana okresu obserwacji dla końcowej analizy OS w głównych badaniach włączonych do analizy wyniosła 24,1 miesiąca w badaniu *EMILIA* i 30,5 miesiąca w próbie *TH3RESA*. Łącznie w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej (próby RCT i eksperymentalne badania bez randomizacji) uczestniczyło 1866 chorych, z czego 1172 było leczonych trastuzumabem emtanzyną, a pozostałe otrzymywało aktywne terapie kontrolne w badaniach RCT. W badaniach analizujących skuteczność praktyczną ogółem uwzględniono 944 pacjentów.

W próbie *EMILIA*, do której włączono chore na zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi, u których wystąpiła progresja po wcześniejszej terapii trastuzumabem oraz taksanami, oceniono

efektywność trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) w porównaniu do skojarzonej terapii lapatynib + kapecytabina. Stwierdzono znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, oraz przeżycia całkowitego podczas terapii T-DM1, w porównaniu do terapii skojarzonej lapatynibu oraz kapecytabiny. Obiektywna odpowiedź na leczenie występowała znamienne częściej u chorych otrzymujących T-DM1 i czas jej trwania również był dłuższy u pacjentów leczonych tym lekiem, w porównaniu do chorych otrzymujących lapatynib wraz z kapecytabiną. Kliniczne pogorszenie objawów choroby obserwowano znamienne rzadziej podczas terapii T-DM1, jednak kliniczna poprawa objawów obserwowana była z podobną częstością w obu grupach. Jak podkreślili autorzy badania, stosowanie T-DM1 wiązało się z mniejszą toksycznością w porównaniu do terapii skojarzonej kapecytabiny i lapatynibu. Istotnie rzadziej podczas leczenia trastuzumabem emtanzyną występowały AEs w stopniu ≥ 3 , w tym nudności, wymiotów, biegunki, zapalenia błon śluzowych, zatorowości płucnej czy zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej. W porównaniu do grupy kontrolnej wśród chorych otrzymujących T-DM1 odnotowano również znamienne niższe ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs. Z kolei wśród poważnych zdarzeń niepożądanych częściej u pacjentów leczonych T-DM1 występowały neuropatia obwodowa, małopłytkowość i zwiększona aktywność AST. Dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa z próby *EMILIA* wskazują, że zastosowanie leku ukierunkowanego na komórki z nadekspresją HER2 poprawia wskaźnik terapeutyczny poprzez zmniejszenie ekspozycji zdrowych komórek na terapię przeciwnowotworową.

Badanie z randomizacją *TH3RESA* przeprowadzono w populacji chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego albo przerzutowego raka piersi, poddanych wcześniej co najmniej 6-tygodniowemu leczeniu trastuzumabem i lapatynibem (w stadium zaawansowanym) oraz taksanem (w dowolnym stadium zaawansowania). Skuteczność i bezpieczeństwo terapii trastuzumabem emtanzyną oceniono w porównaniu do innego leczenia systemowego, prowadzonego z udziałem zarejestrowanych leków cytotoksycznych, hormonalnych i/lub ukierunkowanych na receptor HER2, wybranego przez lekarza i prowadzonego zgodnie z miejscową praktyką. Leczenie trastuzumabem emtanzyną w porównaniu do kontrolnego leczenia systemowego, prowadziło do istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia przeżycia całkowitego – zmniejszenia ryzyka zgonu o 32% i wydłużenia mediany całkowitego przeżycia o 7 miesięcy. Wnio-skowana terapia prowadziła również do istotnego wydłużenia przeżycia bez progresji, ponad 3-krotnego zwiększenia częstości obiektywnych odpowiedzi guza oraz zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania istotnej klinicznie poprawy jakości życia związanej z objawami choroby, takimi jak zmęczenie, nudności i wymioty oraz duszność. W analizowanej populacji chorych terapia trastuzumabem emtanzyną wykazywała profil bezpieczeństwa odmienny od profilu charakteryzującego ogół terapii systemowych zastosowanych z wyboru lekarzy opiekującymi się pacjentkami w grupie kon-

trolnej. Pomimo znacznie dłuższego czasu ekspozycji na leczenie (5,22 vs 2,79 mies.), chorzy w grupie T-DM1 istotnie rzadziej niż grupa kontrolna doświadczali powikłań hematologicznych – neutropenii, gorączki neutropenicznej i leukopenii, zarówno ogółem, jak i poważnych (w 3-5 stopniu nasilenia), biegunki – poważnej oraz bez względu na stopień nasilenia oraz łysienia. Z kolei głównym ryzykiem stosowania T-DM1 w porównaniu do standardowego leczenia systemowego było wystąpienie poważnego krwotoku – krwotoki w ≥ 3 stopniu nasilenia wystąpiły u niewielkiego odsetka osób leczonych T-DM1 (4%), ale odnotowano dwa zgony związane z tym powikłaniem. Częściej u leczonych trastuzumabem emtanzyną obserwowano także małopłytkowość, nudności i wymioty, uczucie suchości w ustach, hipokaliemię, zawroty głowy, krwawienia z nosa oraz bóle o zróżnicowanym umiejscowieniu – nie stwierdzono jednak istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia wymienionych zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 stopniu nasilenia. Co istotne, terapia trastuzumabem emtanzyną nie była związana ze zwiększonym, w porównaniu do terapii kontrolnych, ryzykiem kardiotoxyczności - zmniejszenie frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego obserwowano w grupie T-DM1 rzadziej niż w grupie kontrolnej. Ponadto zastosowanie T-DM1 było rzadziej związane z koniecznością modyfikacji dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Odnalezione badania bez randomizacji i grupy kontrolnej II fazy (*Burris 2011, Gupta 2013, Krop 2012*) były przede wszystkim skoncentrowane na ocenie bezpieczeństwa i farmakokinetyki T-DM1, dlatego też opis skuteczności był w nich potraktowany marginalnie – przedstawiono w nich mediany przeżycia całkowitego oraz informacje na temat odpowiedzi na leczenie. Zaznaczyć należy, że w próbach tych wszyscy pacjenci byli leczeni wcześniej trastuzumabem, a większość z nich lapatynibem. Oznacza to, że populacja tych badań była bardziej obciążona, przez co jest ona bardziej zbiedzna z populacją badania *TH3RESA*, gdzie włączano chorych poddanych uprzednio co najmniej dwóm liniom leczenia choroby zaawansowanej z udziałem leków ukierunkowanych na receptor HER2 – trastuzumabu i lapatynibu, niż próby *EMILIA*, gdzie uwzględniono pacjentów, u których progresja wystąpiła po wcześniejszej terapii tylko trastuzumabem oraz taksanami. Co więcej do próby *EMILIA* nie włączano chorych otrzymujących wcześniej lapatynib lub kapecytabinę, jako że były to leki stanowiące interwencję kontrolną. Mediany przeżycia wynosiły w badaniach klinicznych II fazy około 5-7 miesięcy, a biorąc pod uwagę pacjentów z potwierdzoną nadekspresją HER2, około 8 miesięcy. Z kolei odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie wynosił w populacji ogólnej badań około 25-38%, a u chorych z potwierdzoną nadekspresją HER2 około 34-47%. Wyniki te były podobne do tych uzyskiwanych w próbie *TH3RESA* – mediana przeżycia bez progresji wyniosła w niej 6,2 miesiąca, zaś ORR 31,1%.

Podobną populację, a więc pacjentów z co najmniej dwoma wcześniejszymi terapiami celowanymi HER2 w chorobie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej (trastuzumab stosowało wcześniej 99,5% włączonych pacjentów, a lapatynib wszyscy), uwzględniono w prospektywnej próbie przeprowadzonej w rzeczywistych warunkach praktyki lekarskiej, *Yardley 2015*. Także i jej wyniki potwierdziły rezultaty badania *TH3RESA* – mediana przeżycia bez progresji choroby wynosiła w nim 6,8 miesiąca, a obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 25,6% chorych. W dwóch innych badaniach oceniających efektywność praktyczną T-DM1 (*Fabi 2017* i *Vici 2017*) mediany przeżycia bez progresji choroby były podobne i wynosiły 6 i 7 miesięcy. W próbach tych, w których w przeciwieństwie do badania *Yardley 2015*, lapatynib stosowała jako wcześniejszą terapię tylko połowa pacjentów ORR była wyższa i wyniosła odpowiednio 36,2% i 44,5%. Obserwacje te były z kolei podobne do rezultatów badania z randomizacją *EMILIA*, w którym obiektywną odpowiedź na leczenie T-DM1 odnotowano u 43,6% chorych.

Ponadto w jednym z badań przedstawiających skuteczność trastuzumabu emtanzyny stosowanego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentami otrzymującymi wcześniej pertuzumab lub chorymi bez takiej terapii pod względem przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby oraz częstości obiektywnej odpowiedzi na leczenie i CBR. W innej z prób dowiedziono także, że nie ma istotnych różnic w medianie przeżycia wolnego od progresji choroby między pacjentami bez i z przerzutami do mózgu.

Profil bezpieczeństwa odnotowany w badaniach bez randomizacji II fazy i oceniających efektywność praktyczną generalnie pokrywał się z tym obserwowanym w próbach z randomizacją oraz opisanym w odnalezionych przeglądach systematycznych. Ciężkie (z ang. *serious*) zdarzenia niepożądane występowały rzadko, podobnie jak przypadki zgonów czy przerwania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Nie stwierdzono również zwiększenia częstości występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych, a najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie, nudności, zwiększona aktywność transaminaz oraz trombocytopenia.

Podkreślenia wymaga, że próby włączone do raportu prezentują bardzo szeroki zakres informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu emtanzyny, uwzględniając potencjalne zróżnicowanie związane z jego stosowaniem na różnych etapach leczenia anty-HER2, jak i różną historię wcześniejszych terapii, w tym stosowanie T-DM1 przed zastosowaniem lapatynibu, jak i w późniejszych liniach leczenia choroby przerzutowej, także po trastuzumabie i lapatynibie oraz obejmując m.in. chorych stosujących wcześniej pertuzumab i trastuzumab czy pacjentów z przerzutami do mózgu.

Komparator w badaniu RCT *EMILIA* stanowiła terapia skojarzona lapatynibem i kapecytabiną. Jest to leczenie stosowane i refundowane w Polsce w ramach aktualnego programu lekowego leczenia HER2-dodatniego raka piersi, u chorych na raka rozlanego, u których doszło do progresji po leczeniu trastuzumabem. W odniesieniu do komparatora wyniki badania *EMILIA* mają zatem wysoką wiarygodność zewnętrzną. Natomiast w badaniu RCT *TH3RESA* komparator stanowiło leczenie systemowe wybrane przez lekarza, przy czym konieczne było stosowanie leków dopuszczonych do obrotu oraz przestrzeganie zasad miejscowej praktyki. Ostatecznie znaczna część pacjentek w grupie kontrolnej (80%), uprzednio leczonych zarówno trastuzumabem jak i lapatynibem, została poddana ponownemu leczeniu z udziałem trastuzumabu. Obecnie w Polsce trastuzumab nie jest refundowany u chorych, które już otrzymały leczenie lapatynibem. Zgodnie z obowiązującym programem lekowym trastuzumab u chorych na HER2-dodatniego raka przerzutowego stosowany jest w pierwszej linii terapii anty-HER2, a lapatynib z kapecytabiną – w drugiej, po progresji na trastuzumabie. Wobec tego interwencja kontrolna w badaniu *TH3RESA* może nie odzwierciedlać w pełni polskiej praktyki klinicznej. Niemniej w ramach grupy kontrolnej możliwe było wyodrębnienie subpopulacji pacjentów, u których leczenie z wyboru lekarza nie zawierało trastuzumabu. Dzięki temu wykonano analizy w podgrupach, które wykazały, że leczenie trastuzumabem emtanzyną w porównaniu do terapii systemowej bez udziału trastuzumabu również związane jest z istotnym wydłużeniem OS i PFS, a uzyskane efekty są nawet większe, niż względem terapii z udziałem trastuzumabu (odpowiednio HR dla OS równy 0,43 vs 0,76; HR dla PFS równy 0,43 vs 0,56). Oznacza to, że wyniki RCT *TH3RESA* potwierdziły skuteczność trastuzumabu emtanzyny również w porównaniu do leczenia systemowego bez udziału trastuzumabu, a w ocenie skuteczności w populacji ITT leczenie trastuzumabem w grupie kontrolnej działa w kierunku konserwatywnym i nie zmienia ogólnego wniosku z analizy, o wysokiej skuteczności wnioskowanej terapii.

Do przeglądu badań wtórnych włączono 17 opublikowanych prac spełniających kryteria przeglądu systematycznego. 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. W porównaniu do innych leków stosowanych w terapii raka piersi HER2+, uwzględnionych w przeglądach systematycznych (leki anty-HER2, tj. lapatynib, trastuzumab, pertuzumab, lapatynib + trastuzumab, pertuzumab + trastuzumab) oraz standardowe leczenie – chemioterapia lub terapia hormonalna) trastuzumab emtanzyna został uznany za skuteczną opcję terapeutyczną. W opracowaniach podkreślono, że T-DM1 istotnie zwiększa szansę przeżycia całkowitego (OS) i uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w porównaniu do stosowania lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną oraz charakteryzuje się stosunkowo niską częstością występowania AEs.

Wyniki i wnioski z prezentowanej analizy klinicznej są także spójne z wynikami przeprowadzonej przez AOTMiT oceny zasadności finansowania trastuzumabu emtanzyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W wydanych opiniach (Opinia Rady Przejrzystości nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 r., Opinia AOTMiT 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r.) refundację leku Kadcyla w przedmiotowym wskazaniu uznano za zasadną, na podstawie efektywności klinicznej wykazanej w badaniach RCT *EMILIA* i *TH3RESA* (istotny wpływ na przeżycie całkowite i bez progresji choroby, a także objawy choroby) oraz na podstawie badań *Fabi 2017* i *Vici 2017*, które potwierdziły skuteczność ocenianej terapii w praktyce klinicznej. Działania niepożądane uznano (za Europejską Agencją Leków) za dopuszczalne, a profil bezpieczeństwa – za korzystny w porównaniu z innymi dostępnymi lekami. Jak stwierdzono w wydanych dokumentach, opiniowane wskazanie było zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym – jego zakres zasadniczo odpowiada zatem także wnioskowanemu programowi lekowemu. Przedmiotowy program lekowy, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, obejmuje – poza chorymi na raka rozlanego – także podgrupę chorych na raka miejscowo zaawansowanego lub w nawrocie. Są to wyłącznie pacjentki, u których leczenie operacyjne nie jest już możliwe, zatem postępowanie w tej niewielkiej grupie chorych jest tożsame z podejmowanym w raku rozlanym, podobnie jak niezaspokojona potrzeba kliniczna. Omawiana grupa chorych była także obecna w kluczowych badaniach klinicznych przywołanych w opiniach Agencji (RCT *EMILIA* i *TH3RESA* – na podstawie drugiej można szacować, że chore te mogą stanowić ok. 4% docelowej populacji), na których oparto pozytywne opinie AOTMiT dotyczące refundacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, nie ma zatem podstaw do wyłączenia wspomnianej grupy z możliwości otrzymywania trastuzumabu emtanzyny we wnioskowanym programie. Alternatywne interwencje medyczne wskazane przez AOTMiT, tj. lapatynib z kapecytabiną oraz różnorodne schematy chemioterapii, są zgodne z komparatorami wybranymi do analizy własnej. W zakresie uwzględnionych dowodów naukowych analiza kliniczna obejmuje wszystkie badania RCT i obserwacyjne uwzględnione przez Agencję, a także dodatkowe badania kliniczne bez randomizacji i mniejsze badania obserwacyjne. Wyniki przeprowadzonej oceny skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu emtanzyny są w pełni zgodne z oceną AOTMiT i wskazują na zasadność refundacji leku Kadcyla we wnioskowanej populacji chorych.

Trastuzumab emtanzyna odpowiada na niezaspokojone potrzeby chorych w polskich warunkach, które po zastosowaniu trastuzumabu i lapatynibu tracą możliwość dalszej kontynuacji refundowanego leczenia anty-HER2, ponadto jest to technologia medyczna istotnie skuteczniejsza w kontekście wpływu na OS i PFS oraz o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do jedynej refundowanej opcji terapeutycznej po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem, czyli lapatynibu z kapecytabiną. Znajduje to odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych, które zgodnie na pierwszym miejscu w dru-

giej i dalszych liniach terapii anty-HER2 (jeżeli wcześniej nie stosowano) wskazują na trastuzumab emtanzynę (*PUO 2014, ESO-ESMO 2016, ASCO 2014, NCCN 2017 i AGO 2017*). Należy także podkreślić, że finansowanie terapii z udziałem produktu Kadcyla jest rekomendowane przez większość agencji HTA (*HAS 2014, IQWiG 2014, SMC 2017, NICE 2017, CADTH 2014, PBAC 2015*).

1.15. Wnioski końcowe

Trastuzumab emtanzyna (T-DM1) jest koniugatem cząsteczki trastuzumabu, przeciwciała monoklonalnego o uznanej skuteczności w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi, z cząsteczkami silnego leku cytotoksycznego DM1. Sprzężenie DM1 z trastuzumabem w leku Kadcyla® umożliwia selektywne dostarczanie składnika cytotoksycznego bezpośrednio do komórek nowotworowych, pozwalając zminimalizować systemową toksyczność leczenia, przy jednoczesnej wysokiej skuteczności przeciwnowotworowej. Prezentowana analiza efektywności klinicznej została wykonana w związku z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Kadcyla® w ramach programu lekowego adresowanego do pacjentek z rozpoznaniem HER2-dodatniego nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi, po niepowodzeniu terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie, po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.

Porównawcza ocena efektywności klinicznej, przeprowadzona metodą przeglądu systematycznego wykazała, że zastosowanie trastuzumabu emtanzyny w leczeniu chorych na HER2-dodatniego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, pozwala na uzyskanie istotnej korzyści klinicznej, w porównaniu z aktualnie stosowaną terapią lapatynibem z kapecytabiną. W wiarygodnym badaniu z randomizacją wykazano, że trastuzumab emtanzyna znamienne wydłuża przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, a obserwowane wielkości efektów są istotne zarówno statystycznie, jak i klinicznie. Zastosowanie trastuzumabu emtanzyny miało również istotny, korzystny wpływ w zakresie punktu końcowego szczególnie istotnego z perspektywy pacjentek – wykazano, że leczenie T-DM1 wydłuża czas do istotnego klinicznie pogorszenia objawów choroby. W drugim, wiarygodnym badaniu z randomizacją wykazano, że zastosowanie wnioskowanej terapii pozwala na uzyskanie istotnej korzyści klinicznej także w leczeniu chorych na HER2-dodatniego neresekcyjnego miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem, lapatynibem i taksanem. W porównaniu z dowolną możliwą do zastosowania na tym etapie leczenia, inną terapią systemową (wybór lekarza), monoterapia T-DM1 wydłuża przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, a obserwowane wielkości efektów są istotne zarówno statystycznie, jak i klinicznie. Istotny, korzystny wpływ trastuzumabu emtanzyny dotyczy również wyników ocenianych z perspektywy pacjentek: istotnego klinicznie zmniejszenia dolegliwości w postaci zmęczenia, nudności i wymiotów oraz duszności.

Dzięki mechanizmowi selektywnego dostarczania składnika cytotoksycznego do komórek nowotworowych (ograniczone uwalnianie ogólnoustrojowe DM1) wysokiej skuteczności trastuzumabu emtanzyny towarzyszy ponadto korzystny profil bezpieczeństwa. W porównaniu z terapią lapatynibem z kapecytabiną podawanie trastuzumabu emtanzyny związane było z istotnym zmniejszeniem ryzyka zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia ciężkości i prowadzących do przerwania leczenia, podobnie jak poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia ciężkości (biegunka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wymioty, nudności i zapalenie błon śluzowych). Znamiennie częściej w grupie T-DM1 występowały jedynie podwyższona aktywność AST, neuropatia obwodowa i małopłytkowość. W porównaniu z innymi terapiami systemowymi (wybór lekarza), stosowanymi u chorych poddanych wcześniejszemu leczeniu trastuzumabem, lapatynibem i taksanem, monoterapia T-DM1 związana jest z istotnym zmniejszeniem ryzyka zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia: neutropenii, gorączki neutropenicznej, leukopenii i biegunki. Wyższe ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczyło wyłącznie krwotoków.

Opisane wnioski z randomizowanych badań III fazy są spójne z wynikami uzyskanymi w badaniach jednoramiennych, w których leczeniu poddawano pacjentki o zróżnicowanej charakterystyce – co dodatkowo wskazuje na wysoką wiarygodność zewnętrzną (możliwość uogólnienia) wyników uzyskanych w badaniach eksperymentalnych. Wnioski z prezentowanego przeglądu systematycznego są ponadto zgodne z konkluzjami innych – opublikowanych – przeglądów systematycznych, a także wytycznych klinicznych polskich i zagranicznych.

Analiza problemu decyzyjnego, poprzedzająca prezentowaną analizę efektywności klinicznej, wykazała, że docelowa populacja wnioskowanego programu leczenia trastuzumabem emtanzyny obejmuje chore obciążone złym rokowaniem – ze względu na podtyp raka (HER2, wymagające kontynuacji blokady tego szlaku sygnałowego) jak i stadium zaawansowania choroby, o bardzo niskim 5-letnim przeżyciu, w przypadku których terapią zalecaną na pierwszym miejscu przez wszystkie wytyczne kliniczne jest stosowanie trastuzumabu emtanzyny. Zatem wnioskowana terapia trastuzumabem emtanzyną stanowi odpowiedź na istniejącą, niezaspokojoną potrzebę kliniczną tej grupy pacjentek – potrzebę uzyskania leczenia pozwalającego wymiernie przedłużyć życie, w tym życie bez progresji i pogorszenia objawów choroby, zmniejszającego przy tym ryzyko szeregu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z obecnie stosowanymi terapiami systemowymi. Prezentowane wnioski są zgodne z pozytywną opinią dotyczącą zasadności finansowania trastuzumabu emtanzyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej wydaną w 2017 roku przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

2. Piśmiennictwo

- Aestimo APD 2018** Kaczor M, Kowal P, Górecka M, Wójcik R. Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu chorych na nieresekcyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2018, Wersja 1.0.
- AGO 2017** Guidelines of the AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. 2017
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/april-2017/>
Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- Aogi 2011** Aogi K, Ando M, Iwata H, et al. Phase I study of single agent trastuzumab emtansine in Japanese patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer (JO22591) [abstract no. P1-12-19 plus poster]. Cancer Res. 2011;71(24 Suppl 3).
- AOTMiT 15/2017** Opinia Rady Przejrzystości nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 r., Opinia AOTMiT 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r.
Dostępne online pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5225-164-2017-zlc>
Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- 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-2/>
- ASCO 2014** American Society of Clinical Oncology. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal Of clinical Oncology Volume 31, number 19, July 1 2014.
Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- Bartley 2014** Bartley K, Wildiers H, Kim S-B, Krop IE, Kang J, Yu R, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from TH3RESA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients with pretreated HER2-positive advanced breast cancer. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 26; abstr 153) + poster
Dostępne online pod adresem:
<https://meetinglibrary.asco.org/record/99243/poster>
Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- Bartsch 2015** Bartsch R, Berghoff AS, Vogl U, Rudas M, Bergen E, Dubsky P, Dieckmann K, Pinker K, Bago-Horvath Z, Galid A, Oehler L, Zielinski CC, Gnant M, Steger GG, Preusser M. Activity of T-DM1 in Her2-positive breast cancer brain metastases. Clin Exp Metastasis. 2015;32(7):729-737. doi:10.1007/s10585-015-9740-3.
- Beeram 2012** Beeram M, Krop IE, Burris HA, et al. A phase 1 study of weekly dosing of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with advanced human epidermal growth factor 2-positive breast cancer. Cancer. 2012;118(23):5733-40.
- Blackwell 2012** Blackwell KL, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. J Clin Oncol 2012;30(Suppl.) [abstract LBA1].
- Boyraz 2013** Boyraz B, Sendur MA, Aksoy S, Babacan T, Roach EC, Kizilarlanoglu MC, Petekkaya I, Altundag K. Trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive breast cancer. Curr Med Res Opin 2013; 29(4):405-414

- 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.
- Brady 1997** Brady MJ, Cella DF, Mo F et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol.* 1997;15:974–986.
- Burriss 2011** Burriss HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, Tan-Chiu E, Krop IE, Michaelson RA, Girish S, Amler L, Zheng M, Chu YW, Klencke B, O'Shaughnessy JA. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29(4):398-405.
- CADTH 2014** Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR Expert Review Committee final recommendation. Final recommendation for Trastuzumab Emtansine (Kadcyla) for Metastatic Breast Cancer pERC Meeting: October 17, 2013; pERC Reconsideration Meeting: December 19, 2013.
Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- Carlson 2014** Carlson JA, Nooruddin Z, Rusthoven C, Elias A, Borges VF, Diamond JR, Kavanagh B, Kabos P. Trastuzumab emtansine and stereotactic radiosurgery: an unexpected increase in clinically significant brain edema. *Neuro-oncology.* 2014;16(7):1006-1009. doi:10.1093/neuonc/not329.
- Chambers 1997** Chambers KK, McMillan SC. In: Frank-Stromborg M, Olson SJ, eds. *Instruments for Clinical Health-Care Research.* ed 2. Boston:Jones & Bartlett Publishers; 1997:487-497.
- ChPL Kadcyla 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego. 13/07/2017 Kadcyla -EMA/H/C/002389 -II/0033 z dnia 27 lipca 2017 r.
Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- 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.
- Corrigan 2014** Corrigan PA, Cicci TA, Auten JJ, Lowe DK. Ado-trastuzumab Emtansine: A HER2-Positive Targeted Antibody-Drug Conjugate. *Ann Pharmacother* 2014; 48(11):1484-1493
- Corrigan 2014** Corrigan PA, Cicci TA, Auten JJ, Lowe DK. Ado-trastuzumab Emtansine: A HER2-Positive Targeted Antibody-Drug Conjugate. *Ann Pharmacother* 2014; 48(11):1484-1493
- CT 2015** A Study of Trastuzumab Emtansine in Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Positive Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 And Chemotherapy-based Treatment - Full Text View - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01702571>. Accessed January 24, 2018.
- CT 2015a** A Study of Trastuzumab Emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1, T-DM1) in Combination With Pertuzumab Administered to Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Previously Received Trastuzumab – Full Text View – [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00875979>. Accessed January 22, 2018.
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer.* 2004;43(2):183-194.
- Dang 2012** Dang CT, Gianni L, Romieu G et al. Cardiac safety in a phase II study of trastuzumab emtansine (T-DM1) following anthracycline-based chemotherapy as adjuvant or neoadjuvant therapy for early-stage HER2-positive breast cancer. 2012 ASCO annual meeting. *J Clin Oncol.* 2012; 30(suppl): abstract 532.
- Dhillon 2014** Dhillon S. Trastuzumab emtansine: A review of its use in patients with her2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab-based therapy. *Drugs* 2014; 74(6):675-686
- Diéras 2010** Diéras V HN, Albain K, Burriss H, Awada A, Crivellari D, Andre F, Choi YJ, Huang J, Miller KD A phase Ib/II trial of trastuzumab-DM1 with pertuzumab for patients with HER2-positive,

- locally advanced or metastatic breast cancer: interim efficacy and safety results [abstract P3-14-01]. *Cancer Res* 2010;70(Suppl 2):291s. 2010.
- Diéras 2016** Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, Krop I, Blackwell K, Kang B, Xu J, Green M, Gianni L. Trastuzumab emtansine improves overall survival versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer: Final results from the phase 3 EMILIA study. [abstract]. In: Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTCR-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2015 Dec 8-12; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2016;76(4 Suppl):Abstract nr P4-14-01.
- Diéras 2017** Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, Krop IE, Blackwell K, Hoersch S, Xu J, Green M, Gianni L. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(6):732-742
- Dzimitrowicz 2016** Dzimitrowicz H, Berger M, Vargo C, Hood A, Abdelghany O, Raghavendra AS, Tripathy D, Valero V, Hatzis C, Pusztai L, Murthy R. T-DM1 Activity in Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancers That Received Prior Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. *J Clin Oncol* 2016; 34(29):3511-3517
- Ellis 2011** P. A. Ellis CHB, Y. Im, M. Patre, F. Branle, E. A. Perez. MARIANNE: A phase III, randomized study of trastuzumab-DM1 (T-DM1) with or without pertuzumab (P) compared with trastuzumab (H) plus taxane for first-line treatment of HER2-positive, progressive, or recurrent locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). 2011 ASCO Annual Meeting 2011; *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr TPS102)
- EMA 2018** European Medicines Agency. Kadcyla (trastuzumab emtansine). Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002389/human_med_001712.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- EORTC 2018** Dokument "EORTC QLQ-BM22" dostępny na stronie organizacji EORTC pod adresem: http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/bm22_englishspecimen.pdf
Data ostatniego dostępu: 26 stycznia 2018 r.
- ESO-ESMO 2016** Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *The Breast* 31 (2017) 244-259.
Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- EudraVigilance 2018** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/>
Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- Fabi 2017** Fabi A, De Laurentiis M, Caruso M, Valle E, Moscetti L, Santini D, Cannita K, Carbognin L, Ciccarese M, Rossello R, Arpino G, Leonardi V, Montemurro F, Verde N, Generali D, Zambelli A, Scandurra G, Russillo M, Paris I, D'Ottavio AM, Filippelli G, Giampaglia M, Stani S, Fabbri A, Alesini D, Cianniello D, Giannarelli D, Cognetti F. Efficacy and safety of T-DM1 in the 'common-practice' of HER2+ advanced breast cancer setting: a multicenter study. *Oncotarget* 2017; 8(38):64481-64489
- FACIT 2013** Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). Questionnaire FACT-B. Dostępne online pod adresem: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>. Data ostatniego dostępu: 13.12.2013.
- FDA 2013** Food and Drug Administration. Drug Safety Communications. FDA warns about potential medication errors resulting from confusion regarding nonproprietary name for breast cancer drug Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine). Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350733.htm>
Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- FDA 2014** Food and Drug Administration. KADCYLA® (ado-trastuzumab emtansine) for injection, for

intravenous use. Highlights of prescribing information. Dostępne online pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125427s033lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.02.2018

- Giordano 2014** Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, Gonzalez-Angulo AM, Krop I, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patt DA, Perez EA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32(19):2078-2099
- Gupta 2013** Gupta M, Wang B, Carrothers TJ, LoRusso PM, Chu Y-W, Shih T, Loecke D, Joshi A, Saad O, Yi J-H, Girish S. Effects of trastuzumab emtansine (T-DM1) on Qt interval and safety of pertuzumab plus T-DM1 in patients with previously treated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013; 2(1):11-24.
- HAS 2014** Haute Autorite de Sante. Transparency Committee Opinion 19 March 2014. Kadcyla. Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hurvitz 2011** Hurvitz S, Dirix L, Kocsis J, Gianni L, Lu J, Vinholes J. Trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab plus docetaxel (H+T) in previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): primary results of a randomized, multicenter, open-label phase II study (TDM4450g/B021976). *Eur J Cancer* 47(Suppl. 330): Abstract 5001. 2011.
- Hurvitz 2013** Hurvitz A, Dirix L, Kocsis J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive MBC. *J Clin Oncol*. 2013;31:1157-1163.
- Igawa 2012** Igawa Y, Matsubara M, Matsunaga K, et al. Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) analysis of trastuzumab emtansine (T-DM1) in Japanese patients with advanced or recurrent HER2-positive breast cancer (JO22591): comparison with western patients [abstract no. PII-40]. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(Suppl 1):S65-6.
- IQWiG 2014** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab Emtansi – Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V. Dossierbewertung A14-01 Version 1.0, 28.03.2014.
Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- Jacot 2016** Jacot W, Pons E, Frenel J-S, Guiu S, Levy C, Heudel PE, Bachelot T, D'Hondt V, Darlix A, Firmin N, Romieu G, Thezenas S, Dalenc F. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(2):307-318. doi:10.1007/s10549-016-3828-6.
- 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.
- Kimberley 2012** Kimberly L, Blackwell DM, Luca Gianni, Ian E. Krop, Manfred Welslau, José Baselga, Mark D. Pegram, Do-Youn Oh, Veronique Diéras, Steven R. Olsen, Liang Fang, Michael W. Lu, Ellie Guardino, Sunil Verma. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA1) 2012 ASCO Annual Meeting
- Krop 2010** Krop IE, Beeram M, Modi S, Jones SF, Holden SN, Yu W, Girish S, Tibbitts J, Yi JH, Sliwkowski MX, Jacobson F, Lutzker SG, Burris HA. Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(16):2698-2704.
- Krop 2010a** Krop I LP, Miller KD. A phase 2 study of the HER2 antibody-drug conjugate trastuzumab-

- DM1 (T-DM1) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab, lapatinib, and chemotherapy. [abstract 2770]. Presented at: 35th ESMO Congress; 8 -- 12 October 2010; Milan, Italy. 2010.
- Krop 2010b** Krop IE MS, Elias A, LoRusso P, Choi YJ, Lu M. A Dose-Escalation Study of Trastuzumab-DM1 (T-DM1), PaClitaxel (T), and Pertuzumab (P) in Patients with HER2-Positive, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (MBC) Previously Treated with a Trastuzumab-Containing Regimen Abstract P3-14-10. Cancer Res 2010;70(Suppl 2):295s. 2010.
- Krop 2010c** Krop I, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, Lu M, Burington B, Agresta S, Rugo H. A phase 2 study of the HER2 antibody-drug conjugate trastuzumab-DM1 (T-DM1) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab, lapatinib, and chemotherapy. Ann Oncol. 2010;21:viii97.
- Krop 2012** Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, Guardino E, Lu M, Zheng M, Girish S, Amler L, Winer EP, Rugo HS. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol 2012; 30(26):3234-3241.
- Krop 2014** Krop IE, Kim SB, Gonzales-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15:689-699.
- Krop 2015** Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, Miles D, Samant M, Welslau M, Diéras V. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: A retrospective, exploratory analysis in EMILIA. Ann Oncol 2015; 26(1):113-119
- Krop 2015a** Krop IE, Suter TM, Dang CT, Dirix L, Romieu G, Zamagni C, Citron ML, Campone M, Xu N, Smitt M, Gianni L. Feasibility and Cardiac Safety of Trastuzumab Emtansine After Anthracycline-Based Chemotherapy As (neo)Adjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early-Stage Breast Cancer. J Clin Oncol 2015, 33(10): 1136-1142
- Krop 2017** Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, Hoersch S, Smitt M, Wildiers H. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Jun;18(6):743-754.
- Laakmann 2017** Laakmann E, Muller V, Schmidt M, Witzel I. Systemic Treatment Options for HER2-Positive Breast Cancer Patients with Brain Metastases beyond Trastuzumab: A Literature Review. Breast Care (Basel) 2017; 12(3):168-171
- Lewis 2008** Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, Blättler WA, Lambert JM, Chari RVJ, Lutz RJ, Wong WLT, Jacobson FS, Koeppen H, Schwall RH, Kenkare-Mitra SR, Spencer SD, Sliwkowski MX. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. Cancer Res. 2008;68(22):9280-9290. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-1776.
- LoRusso 2010** LoRusso P, Krop IE, Burris HA, Vukelja SJ, Miller K, Zheng M, Chu Y, Lu M, Amler LC, Rugo HS. Quantitative assessment of diagnostic markers and correlations with efficacy in two phase II studies of trastuzumab-DM1 (T-DM1) for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) who had progressed on prior HER2-directed therapy. JCO. 2010;28(15_suppl):1016-1016. doi:10.1200/jco.2010.28.15_suppl.1016.
- Ma 2016** Ma B, Ma Q, Wang H, Zhang G, Zhang H, Wang X. Clinical efficacy and safety of T-DM1 for patients with HER2-positive breast cancer. Onco Targets Ther 2016; 9:959-976
- Martin 2012** Martin M, Garcia-Saenz JA, Dewar JA, et al. Interim results from a phase 1b/2a study of trastuzumab emtansine and docetaxel, with and without pertuzumab, in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer [abstract no. P5-18-05]. Cancer Res. 2012;72(24 Suppl 3):467s.

- Martinez 2016** Martinez MT, Perez-Fidalgo JA, Martin-Martorell P, Cejalvo JM, Pons V, Bermejo B, Martin M, Albanell J, Lluch A. Treatment of HER2 positive advanced breast cancer with T-DM1: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 97:96-106
- Masuda 2012** Masuda N, Ito Y, Takao S, et al. A multicenter phase 2 study (JO22997) evaluating the efficacy and safety of trastuzumab emtansine in Japanese patients with heavily pretreated HER2- positive metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 2012;72(24 Suppl 3):472s.
- Mendes 2015** Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L, Andrade S, Batel-Marques F. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer--a systematic review. *Breast Cancer Res* 2015; 17:140
- Miles 2014** Miles D, Wildiers H, Harbeck N, Green MC, Samant M, Mark D. Pegram MD. Retrospective analysis of toxicity in patients (pts) with liver metastases (mets) from phase 3 studies of trastuzumab emtansine (TDM1) in pts with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 609) + poster
Dostępne online pod adresem:
<http://meetinglibrary.asco.org/content/96949?media=vm&poster=1>
Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- Miller 2014** Miller KD, Diéras V, Harbeck N, et al. Phase IIa trial of trastuzumab emtansine with pertuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive, locally advanced, or metastatic breast cancer [published online April 14, 2014]. *J Clin Oncol.* doi:10.1200/JCO.2013.52.6590.
- Modi 2012** Modi S, Elias AD, LoRusso P, et al. Results from a phase Ib study of trastuzumab emtansine (T-DM1), paClitaxel (T), and pertuzumab (P) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab [abstract no. 528]. *J Clin Oncol.* 2012;30(15 Suppl 1).
- 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.
- Montemurro 2016** Montemurro F, Ellis P, Delalogue S, Wuerstlein R, Anton A, Button P, Lindegger N, Barrios C. Abstract P1-12-10: Safety and efficacy of trastuzumab emtansine (T-DM1) in 399 patients with central nervous system metastases: Exploratory subgroup analysis from the KAMILLA study. *Cancer Res.* 2017;77(4 Supplement):P1-12-10-P1-12-10. doi:10.1158/1538-7445.SABCS16-P1-12-10.
- 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.
- Nachtnebel 2013** Nachtnebel A, Polkowska M, Czczot J, Jopi R, Poggiani C. Trastuzumab emtansine (Kadcyla™) for previously treated patients with HER2-positive advanced/metastatic breast cancer (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2013 (2)
- NCCN 2017** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer version 2.2017- April 6, 2017.
Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- NICE 2014** 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: 20.02.2014 r.
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane. Technology appraisal guidance. Published: 19 July 2017.
Data ostatniego dostępu: 26.02.2018

- Nielsen 2013** Nielsen DL, Kumler I, Palshof JAE, Andersson M. Efficacy of HER2-targeted therapy in metastatic breast cancer. *MonoClonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. Breast* 2013; 22(1):1-12
- Oken 1982** Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
- Okines 2017** Okines A, Irfan T, Khabra K, Smith I, O'Brien M, Parton M, Noble J, Stanway S, Somaiah N, Ring A, Johnston S, Turner N. Development and responses of brain metastases during treatment with trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2 positive advanced breast cancer: A single institution experience. *Breast J* 2017
- Patel 2014** Patel KC, Hageman K, Cooper MR. Ado-trastuzumab emtansine for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71(7):537-548
- PBAC 2015** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – March 2014 PBAC Meeting. Trastuzumab emtansine. Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- Perez 2014** Perez EA, Hurvitz SA, Amler LC, Mundt KE, Ng V, Guardino E, Gianni L. Relationship between HER2 expression and efficacy with first-line trastuzumab emtansine compared with trastuzumab plus docetaxel in TDM4450g: a randomized phase II study of patients with previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014;16(3):R50. doi:10.1186/bcr3661.
- Perez 2017** Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, Martin M, Pienkowski T, Pivot X, Burris H 3rd, Petersen JA, Stanzel S, Strasak A, et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *J Clin Oncol.* 2017; 35:141-8.
- PUO 2014** Jassem J, Krzekowski M, Bobek-Billewicz B, i wsp. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Rak piersi. Aktualizacja na dzień 03.12.2014.
- PUO 2014** Jassem J, Krzekowski M, Bobek-Billewicz B, i wsp. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Rak piersi. Aktualizacja na dzień 03.12.2014.
- Rzyman 2008** Rzyman W. Rak płuca. *Forum medycyny rodzinnej.* 2008;2(6):407-419.
- Scaltriti 2009** Scaltriti M, Verma C, Guzman M, Jimenez J, Parra JL, Pedersen K, Smith DJ, Landolfi S, Ramon y Cajal S, Arribas J, Baselga J. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity. *Oncogene.* 2009; 28: 803-14. doi: 10.1038/onc.2008.432.
- Schramm 2015** Schramm A, De Gregorio N, Widschwendter P, Fink V, Huober J. Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer – A Systematic Review. *Breast Care* 2015; 10(3):173-178
- Sendur 2013** Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(8):1015-1024
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Shen 2016** Shen K, Ma X, Zhu C, Wu X, Jia H. Safety and Efficacy of Trastuzumab Emtansine in Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: a Meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6:23262
- SMC 2017** Scottish Medicines Consortium. Trastuzumab emtansine, 100 mg and 160 mg, powder for concentrate for solution for infusion (Kadcyla®), 10 march 2017. SMC No (990/14). Data ostatniego dostępu: 26.02.2018

- Verma 2012** Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(19):1783-1791.
- Verma 2012a** Verma s, Miles D, Gianni L, Krop I, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh D, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K. Results from EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). *Annals of Oncology* 2012;23(suppl 9):ixe5,LBA12.
- Vici 2017** Vici P, Pizzuti L, Michelotti A, Sperduti I, Natoli C, Mentuccia L, Di Lauro L, Sergi D, Marchetti P, Santini D, Magnolfi E, Iezzi L, Moscetti L, Fabbri A, Cassano A, Grassadonia A, Omarini C, Piacentini F, Botticelli A, Bertolini I, Scinto AF, Zampa G, Mauri M, D'Onofrio L, Sini V, Barba M, Maugeri-Sacca M, Rossi E, Landucci E, Tomao S, Alberti AM, Giotta F, Ficorella C, Adamo V, Russo A, Lorusso V, Cannita K, Barni S, Laudadio L, Greco F, Garrone O, Della Giulia M, Marolla P, Sanguineti G, Di Cocco B, Ciliberto G, De Maria R, Gamucci T. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: a real-world experience. *Oncotarget* 2017; 8(34):56921-56931
- Wang 2012** Wang B, Jin J, Wada R, et al. Pharmacokinetics and exposureefficacy relationship of trastuzumab emtansine in EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine vs capecitabine and lapatinib in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer [abstract no. P5-18-11]. *Cancer Res.* 2012;72(24 Suppl 3):469s.
- Wang 2013** Wang B, Jin J, Wada R, et al. Exposure–efficacy relationship of trastuzumab emtansine (T-DM1) in EMILIA, a phase III study of T-DM1 versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) [abstract no. 644]. *J Clin Oncol.* 2013;31(15 Suppl 1):644.
- Wang 2014** Wang J, Song P, Schrieber S, Liu Q, Xu Q, Blumenthal G, Amiri Korde-stani L, Cortazar P, Ibrahim A, Justice R, Wang Y, Tang S, Booth B, Mehrotra N, Rahman A. Exposure-response relationship of T-DM1: Insight into dose optimization for patients with HER2-positive meta-static breast cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95(5):558-564
- 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.
- Welslau 2014** Welslau M, Diéras V, Sohn J-H, Hurvitz SA, Lalla D, Fang L, Althaus B, Guardino E, Miles D. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2014; 120(5):642-651
- WHO-UMC 2018** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. Dostęp on-line: <http://www.vigiaccess.org/> Data ostatniego dostępu: 26.02.2018
- Wilcken 2014** Wilcken N, Zdenkowski N, White M, Snyder R, Pittman K, Mainwaring P, Green M, Francis P, De Boer R, Colosimo M, Chua S, Chirgwin J, Beith J, Bell R. Systemic treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014; 10 Suppl S4:1-14
- Wildiers 2013** Wildiers H, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et al. T-DM1 for HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): primary results from TH3RESA, a phase 3 study of T-DM1 vs treatment of physician's choice [abstract no. LBA 15]. *Eur J Cancer.* 2013;49(Suppl 3):S7–8.
- Yamamoto 2015** Yamamoto-Ibusuki M, Arnedos M, André F. Targeted therapies for ER+/HER2- metastatic

breast cancer. BMC Med. 2015;13. doi:10.1186/s12916-015-0369-5.

Yan 2017

Yan H, Yu K, Zhang K, Liu L, Li Y. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): a meta-analysis of randomized controlled trial. Oncotarget 2017; 8:102458-102467.

Yardley 2013

Yardley DA, Krop IE, LoRusso P, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): results from an expanded access study [abstract no. 166]. J Clin Oncol. 2013;31(26 Suppl).

Yardley 2015

Yardley DA, Krop IE, LoRusso PM, Mayer M, Barnett B, Yoo B, Perez EA. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients With HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with chemotherapy and 2 or more HER2-targeted agents: Results from the T-PAS expanded access study. Cancer J 2015; 21(5):357-364

Yu 2015

Yu Q, Zhu Z, Liu Y, Zhang J, Li K. Efficacy and safety of HER2-targeted agents for breast cancer with HER2-overexpression: A network meta-analysis. PLoS ONE 2015; 10(5)

Zhu 2015

Zhu X, Verma S. Targeted therapy in HER2-positive metastatic breast cancer: A review of the literature. Curr Oncol 2015; 22:S19-S28

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Badanie EMILIA – wyniki dla podgrupy chorych z przerzutami do OUN

3.1.1. Opis metodyki badania

Odnaleziono publikację *Krop 2015*, w której przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy eksploracyjnej prowadzonej wśród chorych włączonych do badania *EMILIA*. Próba ta miała na celu scharakteryzowanie częstości występowania przerzutów do centralnego układu nerwowego (z ang. *central nervous system*, OUN) po leczeniu T-DM1 lub lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną wśród chorych, u których wcześniej nie obserwowano zmian nowotworowych w tym obszarze oraz oceny progresji przerzutów w OUN wśród chorych z asymptotycznymi i stabilnymi przerzutami do OUN w momencie randomizacji do badania *EMILIA*.

Podczas skryningu w badaniu *EMILIA* wszyscy chorzy zostali poddani badaniu rentgenowskiemu lub rezonansowi magnetycznemu. Wykluczano pacjentów z przerzutami do OUN, które nie były leczone, symptomatyczne lub wymagały leczenia w celu kontroli symptomów ≤ 2 miesięcy przed randomizacją. Wykluczano również chorych z przerzutami wyłącznie w obrębie OUN. Pacjenci z asymptotycznymi przerzutami do OUN, którzy byli wcześniej poddani radioterapii mogli być włączeni do badania 14 dni po ostatnim kursie radioterapii. Przebieg chorych włączonych do próby *Krop 2015* opisano w poniższej tabeli.

Tabela 91. Przebieg chorych w badaniu *EMILIA* (*Krop 2015*).

Etap badania	T-DM1	Lapatynib + kapecytabina
Kwalifikacja		1576
Randomizacja		991
Chorzy poddani randomizacji (populacja ITT)	495	496
• bez przerzutów do OUN	450 (90,9%*)	446 (89,9%*)
• z przerzutami do OUN	45 (9,1%*)	50 (10,1%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

3.1.2. Charakterystyka włączonej populacji

Charakterystyki wyjściowe (Tabela 92) pacjentów z przerzutami do OUN w momencie randomizacji włączonych do próby *Krop 2015* oraz chorych z populacji ITT badania *EMILIA* były zbliżone, jednak pacjenci z przerzutami do OUN częściej osiągnęli ocenę 1 w skali ECOG, mieli ≥ 3 ognisk choroby (*sites of disease*) oraz częściej obecne były u nich przerzuty w narządach trzewnych. Również charakterystyki chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN w obrębie grup interwencji i kontroli były zbliżone, przy czym chorzy leczeni T-DM1 częściej byli rasy azjatyckiej lub pochodzili z Azji oraz cha-

rakteryzowali się dodatnim statusem receptorów hormonalnych, natomiast pacjenci leczeni lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną częściej byli poddani napromieniowaniu całego mózgowia (w porównaniu z napromieniowaniem miejscowym).

Tabela 92. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych włączonych do badania EMILIA (Krop 2015).

Charakterystyka wyjściowa		T-DM1		Lapatynib + kapecytabina	
		z przerzutami do OUN (n = 45)	populacja ITT (n = 495)	z przerzutami do OUN (n = 50)	populacja ITT (n = 496)
Mediana wieku (zakres)		51 (27-71)	53 (25-84)	53 (34-80)	53 (24-83)
Rasa	biała	28 (62,2%)	358 (72,3%)	38 (76,0%)	374 (75,4%)
	azjatycka	15 (33,3%)	94 (19,0%)	8 (16,0%)	86 (17,3%)
	czarna/Afroamerykanie	2 (4,4%)	29 (5,9%)	3 (6,0%)	21 (4,2%)
	inna	0 (0%)	7 (1,4%)	1 (2,0%)	10 (2,0%)
	bd.	0 (0%)	7 (1,4%)	0(0%)	5 (1,0%)
Region pochodzenia	USA	4 (8,9%)	134 (27,1%)	17 (34,0%)	136 (27,4%)
	Europa zachodnia	12 (26,7%)	157 (31,7%)	14 (28,0%)	160 (32,3%)
	Azja	15 (33,3%)	82 (16,6%)	8 (16,0%)	76 (15,3%)
	Inne	14 (31,1%)	122 (24,6%)	11 (22,0%)	124 (25,0%)
ECOG ^a	0	22 (48,9%)	299 (60,6%)	24 (49,0%)	312 (63,9%)
	1	23 (51,1%)	194 (39,4%)	25 (51,0%)	176 (36,1%)
Status receptorów hormonalnych	ER+ i/lub PR+	25 (55,6%)	282 (57,0%)	23 (46,0%)	264 (53,2%)
	ER- i PR-	19 (42,2%)	202 (40,8%)	27 (54,0%)	224 (45,2%)
	inny	1 (2,2%)	11 (2,2%)	0 (0%)	8 (1,6%)
Status menopauzalny	przed menopauzą	19 (42,2%)	222 (44,8%)	22 (44,0%)	229 (46,2%)
	w trakcie menopauzy	3 (6,7%)	22 (4,4%)	1 (2,0%)	16 (3,2%)
	po menopauzie	19 (42,2%)	196 (39,6%)	25 (50,0%)	204 (41,1%)
	nieznany	3 (6,7%)	41 (8,3%)	2 (4,0%)	38 (7,7%)
	nie dotyczy	1 (2,2%)	14 (2,8%)	0 (0%)	9 (1,8%)
Mediana wyjściowej wartości LVEF ^b (zakres)		62,0 (50,0-76,0)	62,0 (50,0-87,0)	60,0 (52,0-83,0)	61,0 (50,0-88,0)
Nieprawidłowości ściany przedsionka w momencie randomizacji ^c	nie	45 (100%)	477 (96,6%)	46 (92,0%)	471 (95,0%)
	tak	0 (0%)	17 (3,4%)	4 (8,0%)	25 (5,0%)

Charakterystyka wyjściowa	T-DM1		Lapatynib + kapecytabina		
	z przerzutami do OUN (n = 45)	populacja ITT (n = 495)	z przerzutami do OUN (n = 50)	populacja ITT (n = 496)	
ilości ognisk choroby w ocenie IRC	1	1 (2,2%)	143 (28,9%)	0 (0%)	151 (30,4%)
	2	7 (15,6%)	155 (31,3%)	8 (16,0%)	156 (31,5%)
	≥ 3	37 (82,2%)	189 (38,2%)	42 (84,0%)	175 (35,3%)
	nieznana	0 (0%)	8 (1,6%)	0 (0%)	14 (2,8%)
Rozprzestrzenienie choroby	objęcie narządów trzewnych	37 (82,2%)	334 (67,5%)	38 (76,0%)	335 (67,5%)
	brak zajęcia narządów trzewnych	8 (17,8%)	161 (32,5%)	12 (24,0%)	161 (32,5%)
Choroba mierzalna w ocenie IRC		38 (84,4%)	397 (80,2%)	43 (86,0%)	389 (78,4%)
Mediana liczby wcześniej stosowanych leków systemowych bez względu na linię leczenia ^d (zakres)		5 (2-10)	5 (2-17)	4 (2-13)	5 (2-13)
Mediana liczby wcześniej stosowanych leków systemowych w terapii przerzutowej ^{d,e} (zakres)		3 (1-8)	3 (1-9)	3 (1-13)	3 (1-13)
Wcześniejsza radioterapia przerzutów do OUN	napromieniowanie całego mózgowia	23 (51,1%)	-	30 (60,0%)	-
	napromieniowanie miejscowe	8 (17,8%)	-	5 (10,0%)	-
	brak	14 (31,1%)	-	15 (30,0%)	-

a dane dla chorych z przerzutami do OUN leczonych T-DM1 n = 45 lub lapatynibem + kapecytabiną n = 49; dane dla chorych z populacji ITT leczonych T-DM1 n = 493 lub lapatynibem + kapecytabiną n = 488;

b dane dla chorych z przerzutami do OUN leczonych T-DM1 n = 43 lub lapatynibem + kapecytabiną n = 46; dane dla chorych z populacji ITT leczonych T-DM1 n = 489 lub lapatynibem + kapecytabiną n = 472;

c dane dla chorych z przerzutami do OUN leczonych T-DM1 n = 45 lub lapatynibem + kapecytabiną n = 50; dane dla chorych z populacji ITT leczonych T-DM1 n = 494 lub lapatynibem + kapecytabiną n = 496;

d z wyjątkiem leczenia hormonalnego;

e dane dla chorych z przerzutami do OUN leczonych T-DM1 n = 42 lub lapatynibem + kapecytabiną n = 46; dane dla chorych z populacji ITT leczonych T-DM1 n = 429 lub lapatynibem + kapecytabiną n = 430;

IRC – niezależna komisja oceniająca (z ang. *Independent Review Committee*).

Chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do OUN leczeni T-DM1 charakteryzowali się dłuższym czasem trwania terapii i stosowano u nich wyższe dawki leku w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej. Odsetek pacjentów, którzy wymagali zmniejszenia dawki był zbliżony dla T-DM1 i lapatynibu: odpowiednio 23,3% oraz 24,5% i jednocześnie wyższy dla kapecytabiny: 49%. Dane dotyczące ekspozycji na leczenie tej grupy chorych podsumowano poniżej.

Tabela 93. Ekspozycja na leczenie – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do OUN; badanie EMI-LIA (Krop 2015).

Ekspozycja na leczenie	T-DM1 (n=43)	Lapatynib + kapecytabina	
		lapatynib (n =49)	kapecytabina (n=49)
Mediana intensywności dawki ^a (zakres)	100% (75,4-134,2%)	92,8% (20,6-112,8%)	80,6% (8,4-101,7%)

Ekspozycja na leczenie	T-DM1 (n=43)	Lapatynib + kapecytabina	
		lapatynib (n =49)	kapecytabina (n=49)
Mediana czasu trwania leczenia (zakres) [miesiące]	5,6 (0-32,0)	4,1 (0,2-24,1)	3,9 (0,1-24,1)
nie	33 (76,7%)	37 (75,5%)	25 (51,0%)
tak	10 (23,3%)	12 (24,5%)	24 (49,0%)
Redukcja dawki			
↓ dawki T-DM1 do 3,0 mg/kg	8 (80,0%)	-	-
↓ dawki T-DM1 do 2,4 mg/kg	2 (20,0%)	-	-

a dane dla chorych z przerzutami do OUN leczonych T-DM1 n = 43, lapatynibem n = 49, kapecytabiną n = 47.

3.1.3. Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów do OUN, zarówno ogółem, jak i tych w ≥ 3 . stopniu nasilenia. Dla każdego zdarzenia niepożądanego oszacowano ryzyko względne jego wystąpienia w grupie interwencji wobec grupy kontrolnej. W przypadku uzyskania statystycznie znamiennej różnicy wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 94. Liczba i odsetek chorych z AEs – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do OUN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Krop 2015).

Zdarzenie niepożądane ^a	T-DM1 (N = 43)		Lapatynib + kapecytabina (N = 49)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n	%	n	%		
AEs ogółem	40	93,0%	47	95,9%	0,97 (0,88; 1,07) p = 0,5488	-0,03 (-0,12; 0,07) p = 0,5468
AEs ≥ 3 , stopnia	21	48,8%	31	63,3%	0,77 (0,53; 1,12) p = 0,1738	-0,14 (-0,35; 0,06) p = 0,1602
AEs prowadzące do przerwania badania	1 ^c	2,3%	6 ^b	12,2%	0,19 (0,02; 1,52) p = 0,1170	-0,10 (-0,20; 0,00) p = 0,0572
ogółem	19	44,2%	25	51,0%	0,87 (0,56; 1,34) p = 0,5157	-0,07 (-0,27; 0,14) p = 0,5115
związane z progresją choroby	18	41,9%	25	51,0%	0,82 (0,52; 1,28) p = 0,3850	-0,09 (-0,29; 0,11) p = 0,3772
z innej przyczyny niż progresja choroby	1	2,3%	0	0,0%	3,41 (0,14; 81,56) p = 0,4490	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4497
w tym z powodu AE	1 ^d	2,3%	0	0,0%	3,41 (0,14; 81,56) p = 0,4490	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4497
SAEs	8	18,6%	13	26,5%	0,70 (0,32; 1,53) p = 0,3723	-0,08 (-0,25; 0,09) p = 0,3601
AEs ogółem						
Biegunka ^f	8	18,6%	39	79,6%	0,23 (0,12; 0,44) p < 0,0001	-0,61 (-0,77; -0,45) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa ^f	1	2,3%	23	46,9%	0,05 (0,01; 0,35) p = 0,0027	-0,45 (-0,59; -0,30) NNT = 3 (2; 4)

Zdarzenie niepożądane ^a	T-DM1 (N = 43)		Lapatynib + kapecytabina (N = 49)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n	%	n	%		
						p < 0,0001
Hepatotoksyczność	11	25,6%	7	14,3%	1,79 (0,76; 4,21) p = 0,1815	0,11 (-0,05; 0,28) p = 0,1747
Zaburzenia serca	0	0,0%	0	0,0%	-	-
Trombocytopenia	14	32,6%	2	4,1%	7,98 (1,92; 33,13) p = 0,0043	0,28 (0,13; 0,44) NNH = 4 (3; 8) p = 0,0002
Krwotok	12	27,9%	6	12,2%	2,28 (0,94; 5,55) p = 0,0698	0,16 (-0,01; 0,32) p = 0,0588
Zaburzenia oka	4	9,3%	2	4,1%	2,28 (0,44; 11,83) p = 0,3270	0,05 (-0,05; 0,16) p = 0,3204
Reakcje na wlew lub nadwrażliwości	2	4,7%	0	0,0%	5,68 (0,28; 115,18) p = 0,2578	0,05 (-0,03; 0,12) p = 0,2164
Neuropatia obwodowa	9	20,9%	9	18,4%	1,14 (0,50; 2,61) p = 0,7572	0,03 (-0,14; 0,19) p = 0,7578
Hipokaliemia	3	7,0%	6	12,2%	0,57 (0,15; 2,14) p = 0,4050	-0,05 (-0,17; 0,07) p = 0,3866
Zaburzenia nerek	4	9,3%	5	10,2%	0,91 (0,26; 3,18) p = 0,8846	-0,01 (-0,13; 0,11) p = 0,8842
Zapalenia płuc	0	0,0%	0	0,0%	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

a stopnie AEs przypisywano zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0*;

b lapatynib + kapecytabina: dusznica bolesna (n = 1), wymioty (n = 1) i duszność (n = 1); kapecytabina: biegunka (n = 1), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (n = 2);

c podniesiona aktywność AspAT (n = 1);

d sepsa neutropeniczna (n = 1);

e wybrane zdarzenia niepożądane oceniano systemem MedDRA lub zgodnie z predefiniowanymi kryteriami, z wyjątkiem sytuacji, gdzie określono inaczej;

f preferowany termin z systemu MedDRA.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadziej w grupie chorych, u których w momencie randomizacji stwierdzono przerzuty do OUN leczonych T-DM1 (18,6%) vs lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (26,5%). Oszacowane ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych interwencja vs kontrola wyniosło RR = 0,70 (95% CI: 0,32; 1,53), wartość ta nie była jednak istotna statystycznie.

Wśród chorych z przerzutami do OUN leczonymi T-DM1 obserwowano znamienne niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych: biegunki i erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie interwencji ryzyko wystąpienia biegunki było znamienne, o około 77% mniejsze, RR = 0,23 (95% CI: 0,12; 0,44); NNT = 2 (95% CI: 2; 3), natomiast erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej o 95%: RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,35); NNT = 3 (2; 4), niż w grupie kontrolnej.

W porównaniu do pacjentów otrzymujących lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną chorzy z przerzutami do OUN poddani leczeniu T-DM1 charakteryzowali się znamienne wyższym ryzykiem wystąpienia trombocytopenii: RR = 7,98 (95% CI: 1,92; 33,13); NNH = 4 (3; 8).

Ogółem, wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów do OUN odnotowano 19 zgonów w grupie T-DM1 i 25 zgonów w grupie lapatynib + kapecytabina (różnice nie były znamienne), spośród których prawie wszystkie związane były z progresją choroby, odpowiednio 94,7% wszystkich zgonów w grupie interwencji i 100% wszystkich zgonów w grupie kontroli.

Autorzy publikacji *Krop 2015* odnotowali również, że u dwóch chorych z wyjściową obecnością przerzutów do OUN poddanych terapii lapatynibem w skojarzeniu wystąpił krwotok mózgowy (po jednym przypadku krwotoku podtwardówkowego 3. stopnia i krwotoku nadtwardówkowego 2. stopnia).

3.1.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane występowały rzadziej w grupie chorych, u których w momencie randomizacji stwierdzono przerzuty do OUN leczonych T-DM1 (18,6%) vs lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (26,5%). Oszacowane ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych interwencja vs kontrola wyniosło RR = 0,70 (95% CI: 0,23; 1,49), wartość ta nie była jednak istotna statystycznie. Wśród chorych z przerzutami do OUN leczonymi T-DM1 obserwowano znamienne niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych tj. biegunka i erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie interwencji ryzyko wystąpienia biegunki było mniejsze o około 77%, RR = 0,23 (95% CI: 0,12; 0,42); NNT = 2 (95% CI: 2; 3), natomiast erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej o 95%: RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,26); NNT = 3 (2; 4), niż w grupie kontrolnej. W porównaniu do pacjentów otrzymujących lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną chorzy z przerzutami do OUN poddani leczeniu T-DM1 charakteryzowali się znamienne wyższym ryzykiem wystąpienia trombocytopenii: RR = 7,98 (95% CI: 2,20; 30,44); NNH = 4 (3; 8).

3.2. Badanie EMILIA – wyniki dla podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności/braku przerzutów do wątroby

3.2.1. Opis metodyki badania

Odnaleziono również doniesienie konferencyjne (abstrakt oraz plakat) *Miles 2014*, w którym przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy prowadzonej wśród chorych włączonych do badania *EMILIA*, u których w momencie rozpoczęcia tego badania stwierdzono obecność przerzutów do wątroby, lub brak przerzutów do wątroby. Analiza ta miała na celu ocenę zależności pomiędzy wyjściową obecnością przerzutów w tym narządzie (związanego lub niezwiązanego z podwyższoną aktywnością transaminaz) a toksycznością oraz skutecznością terapii T-DM1 w porównaniu z lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.

3.2.2. Charakterystyka włączonej populacji

Spośród 978 chorych włączonych do badania *EMILIA*, którzy otrzymali badany lek, wyjściową obecność przerzutów do wątroby stwierdzono u 349 (37,5%) pacjentów, natomiast brak przerzutów w tym narządzie odnotowano u 609 (62,3%) pacjentów. Ponadto u 20 (2%) chorych nie udało się stwierdzić obecności takich przerzutów i zostali oni wykluczeni z analizy *Miles 2014*. Spośród pacjentów z przerzutami do wątroby 82,2% charakteryzowało się prawidłową wyjściową aktywnością ALT, u 16,9% ich aktywność była podwyższona, a dla 0,9% nie wykonano wyjściowego pomiaru.

Ekspozycja na leczenie (co obrazuje Tabela 95) była zbliżona wśród chorych z lub brakiem przerzutów do wątroby, a także w obrębie podgrup chorych z prawidłową lub podwyższoną aktywnością ALT. Większość chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby włączonych do badania *EMILIA* nie wymagała redukcji dawki przyjmowanych leków, niezależnie od wyjściowej aktywności ALT.

Tabela 95. Ekspozycja na leczenie – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie *EMILIA* (*Miles 2014*).

Ekspozycja na leczenie	Chorzy bez przerzutów do wątroby (N = 308)	Chorzy z przerzutami do wątroby (N = 174)	Chorzy z przerzutami do wątroby, ALT ≤ 1 × GGN (N = 140)	Chorzy z przerzutami do wątroby, ALT > 1 × GGN (N = 33)	
Mediana dawki (zakres) [%]	99,87 (54,67-200,00)	99,90 (66,32-200,72)	99,88 (66,32-200,72)	100 (80,67-135,02)	
Mediana liczby otrzymanych dawek (zakres) [n]	11,0 (1,0-51,0)	11,0 (1,0-47,0)	13,0 (1,0-47,0)	7,0 (2,0-39,0)	
Mediana czasu trwania leczenia (zakres) [miesiące]	7,4 (0,0-34,8)	7,6 (0,0-32,0)	8,8 (0,0-32,0)	4,4 (0,7-26,6)	
Redukcja dawek [n] (%)	nie	247 (80,2%)	146 (83,9%)	117 (83,6%)	28 (84,8%)
	do 3,0 mg/kg	43 (14,0%)	17 (9,8%)	14 (10,0%)	3 (9,1%)

Ekspozycja na leczenie	Chorzy bez przerzutów do wątroby (N = 308)	Chorzy z przerzutami do wątroby (N = 174)	Chorzy z przerzutami do wątroby, ALT ≤ 1 × GGN (N = 140)	Chorzy z przerzutami do wątroby, ALT > 1 × GGN (N = 33)
do 2,4 mg/kg	18 (5,8%)	11 (6,3%)	9 (6,4%)	2 (6,1%)

3.2.3. Bezpieczeństwo

3.2.3.1. Chorzy z przerzutami do wątroby

3.2.3.1.1. AEs ≥ 3. stopnia oraz klinicznie istotne AEs ≥ 3. stopnia występujące u > 1% pacjentów

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (data odcięcia danych: 31 lipca 2012 r.) wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby w momencie rozpoczęcia badania *EMILIA*, przedstawioną przez autorów doniesienia konferencyjnego *Miles 2014*. Dla każdego zdarzenia niepożądanego oszacowano ryzyko względne jego wystąpienia w grupie interwencji wobec grupy kontrolnej. W przypadku uzyskania statystycznie znamienych różnic wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 96. Liczba i odsetek chorych z AEs ≥ 3. stopnia oraz klinicznie istotnymi AEs ≥ 3. stopnia występującymi u > 1% pacjentów – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie *EMILIA* (*Miles 2014*).

Zdarzenie niepożądane	T-DM1 (N = 174)		Lapatynib + kapecytabina (N = 175)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n*	%	n*	%		
AEs ≥ 3. stopnia	85	48,9%	100	57,1%	0,85 (0,70; 1,04) p = 0,1224	-0,08 (-0,19; 0,02) p = 0,1194
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	33	19,0%	12	6,9%	2,77 (1,48; 5,17) p = 0,0015	0,12 (0,05; 0,19) NNH = 9 (6; 20) p = 0,0006
• trombocytopenia	22	12,6%	2	1,1%	11,06 (2,64; 46,33) p = 0,0010	0,12 (0,06; 0,17) NNH = 9 (6; 16) p < 0,0001
• neutropenia	5	2,9%	6	3,4%	0,84 (0,26; 2,70) p = 0,7670	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7666
• gorączka neutropeniczna	0	0,0%	3	1,7%	0,14 (0,01; 2,76) p = 0,1983	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1282
Zaburzenia układu pokarmowego	10	5,7%	41	23,4%	0,25 (0,13; 0,47) p < 0,0001	-0,18 (-0,25; -0,11) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001
• biegunka	1	0,6%	34	19,4%	0,03 (0,00; 0,21) p = 0,0005	-0,19 (-0,25; -0,13) NNT = 6 (5; 8) p < 0,0001
• nudności	2	1,1%	6	3,4%	0,34 (0,07; 1,64) p = 0,1770	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1531
• wymioty	2	1,1%	11	6,3%	0,18 (0,04; 0,81) p = 0,0256	-0,05 (-0,09; -0,01) NNT = 20 (12; 83)

Zdarzenie niepożądane	T-DM1 (N = 174)		Lapatynib + kapecytabina (N = 175)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n*	%	n*	%		
						p = 0,0104
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	11	6,3%	16	9,1%	0,69 (0,33; 1,45) p = 0,3274	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3231
• zmęczenie	6	3,4%	7	4,0%	0,86 (0,30; 2,51) p = 0,7857	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,7855
• astenia	1	0,6%	1	0,6%	1,01 (0,06; 15,95) p = 0,9968	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9968
• ból	2	1,1%	0	0,0%	5,03 (0,24; 103,99) p = 0,2960	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2421
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2	1,1%	4	2,3%	0,50 (0,09; 2,71) p = 0,4238	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4133
• hiperbilirubinemia	1	0,6%	1	0,6%	1,01 (0,06; 15,95) p = 0,9968	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9968
Zaburzenia układu nerwowego	7	4,0%	3	1,7%	2,35 (0,62; 8,93) p = 0,2108	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1956
Zaburzenia oddechowego, płucne oraz śródpiersia	2	1,1%	6	3,4%	0,34 (0,07; 1,64) p = 0,1770	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1531
• zatorowość płucna	0	0,0%	2	1,1%	0,20 (0,01; 4,16) p = 0,2994	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2431
• duszność	1	0,6%	1	0,6%	1,01 (0,06; 15,95) p = 0,9968	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9968
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2	1,1%	42	24,0%	0,05 (0,01; 0,19) p < 0,0001	-0,23 (-0,29; -0,16) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
• erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	0	0,0%	34	19,4%	0,01 (0,00; 0,24) p = 0,0029	-0,19 (-0,25; -0,14) NNH = 6 (4; 8) p < 0,0001
• wysypka	0	0,0%	4	2,3%	0,11 (0,01; 2,06) p = 0,1405	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0689

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby leczonych T-DM1 obserwowano znamienne niższą częstość występowania zaburzeń układu pokarmowego w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej: RR = 0,25 (95% CI: 0,13; 0,47); NNT = 6 (95% CI: 5; 10). Spośród tych zdarzeń niepożądanych, ryzyko względne wystąpienia biegunki lub wymiotów wśród chorych, którym podawano trastuzumab emtanzynę było znamienne niższe, odpowiednio o 97%: RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,21); NNT = 6 (95% CI: 5; 8) oraz o 82%: 0,18 (95% CI: 0,04; 0,81); NNT = 20 (95% CI: 12; 83), w porównaniu do chorych, których podawano lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną.

W grupie interwencji znamienne rzadziej odnotowywano także zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,19); NNT = 5 (95% CI: 4; 7). Oszacowane ryzyko względne wystąpienia erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wśród chorych, którym podawano T-DM1 vs lapatynib + kapecytabiną

cytabinę wyniosło RR = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,24) i była to wartość istotna statystycznie. Podawanie 6 chorym T-DM1 zamiast lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną wiązało się z uniknięciem jednego dodatkowego przypadku tego zdarzenia niepożądanego: NNT = 6 (95% CI: 4; 8).

Z kolei znamienne częściej podczas terapii T-DM1 w porównaniu do kontroli stwierdzano zaburzenia układu krwionośnego oraz limfatycznego: RR = 2,77 (95% CI: 1,48; 5,17), NNH = 9 (95% CI: 6; 20). Wśród tych zaburzeń, jedynie trombocytopenia występowała znamienne, około 11-krotnie częściej podczas terapii T-DM1 niż podczas leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną: RR = 11,06 (95% CI: 2,64; 46,33), NNH = 9 (95% CI: 6; 16).

Ponadto autorzy analizy *Miles 2014* przedstawili dane dotyczące bezpieczeństwa terapii wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów to wątroby wyróżniając dwie podgrupy chorych w zależności od aktywności ALT: $\leq 1 \times \text{GGN}$ oraz $> 1 \times \text{GGN}$. Dane dla obu podgrup zaprezentowano w poniższej tabeli. Oszacowane wartości ryzyka względnego wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wyróżniano pogrubioną czcionką, jeśli osiągały próg istotności statystycznej.

Tabela 97. Liczba i odsetek chorych z AEs ≥ 3 . stopnia oraz klinicznie istotnymi AEs ≥ 3 . stopnia występującymi u $> 1\%$ pacjentów – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby, z aktywnością ALT $\leq 1 \times$ GGN lub $> 1 \times$ GGN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014).

• Zdarzenie niepożądane	ALT $\leq 1 \times$ GGN [^]				ALT $> 1 \times$ GGN [^]							
	T-DM1 (N = 140)		Lapatynib + kapecytabina (N = 147)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	T-DM1 (N = 33)		Lapatynib + kapecytabina (N = 26)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n*	%	n*	%			n*	%	n*	%		
AEs ≥ 3 . stopnia	63	45,0%	84	57,1%	0,79 (0,63; 0,99) p = 0,0422	-0,12 (-0,24; -0,01) NNT = 9 (5; 153) p = 0,0382	21	63,6%	14	53,8%	1,18 (0,76; 1,83) p = 0,4563	0,10 (-0,15; 0,35) p = 0,4469
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	28	20,0%	9	6,1%	3,27 (1,60; 6,67) p = 0,0012	0,14 (0,06; 0,22) NNH = 8 (5; 17) p = 0,0004	5	15,2%	3	11,5%	1,31 (0,35; 4,99) p = 0,6894	0,04 (-0,14; 0,21) p = 0,6829
• trombocytopenia	17	12,1%	2	1,4%	8,93 (2,10; 37,93) p = 0,0030	0,11 (0,05; 0,17) NNH = 10 (7; 20) p = 0,0002	5	15,2%	0	0,0%	8,74 (0,50; 151,11) p = 0,1362	0,15 (0,02; 0,29) p = 0,0265
• neutropenia	5	3,6%	5	3,4%	1,05 (0,31; 3,55) p = 0,9374	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9374	0	0,0%	1	3,8%	0,26 (0,01; 6,24) p = 0,4098	-0,04 (-0,13; 0,06) p = 0,4294
• gorączka neutropeniczna	0	0,0%	2	1,4%	0,21 (0,01; 4,33) p = 0,3122	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2455	0	0,0%	1	3,8%	0,26 (0,01; 6,24) p = 0,4098	-0,04 (-0,13; 0,06) p = 0,4294
Zaburzenia układu pokarmowego	9	6,4%	35	23,8%	0,27 (0,13; 0,54) p = 0,0002	-0,17 (-0,25; -0,09) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001	1	3,0%	5	19,2%	0,16 (0,02; 1,27) p = 0,0823	-0,16 (-0,32; 0,00) p = 0,0505
• biegunka	1	0,7%	29	19,7%	0,04 (0,00; 0,26) p = 0,0010	-0,19 (-0,26; -0,12) NNT = 6 (4; 9) p < 0,0001	0	0,0%	4	15,4%	0,09 (0,00; 1,57) p = 0,0982	-0,15 (-0,30; -0,01) p = 0,0393
• nudności	2	1,4%	5	3,4%	0,42 (0,08; 2,13) p = 0,2949	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2732	0	0,0%	1	3,8%	0,26 (0,01; 6,24) p = 0,4098	-0,04 (-0,13; 0,06) p = 0,4294
• wymioty	2	1,4%	10	6,8%	0,21 (0,05; 0,94) p = 0,0415	-0,05 (-0,10; -0,01) NNT = 19 (11; 118) p = 0,0198	0	0,0%	1	3,8%	0,26 (0,01; 6,24) p = 0,4098	-0,04 (-0,13; 0,06) p = 0,4294
Zaburzenia ogólne oraz związane z miejscem podania	10	7,1%	14	9,5%	0,75 (0,34; 1,63) p = 0,4685	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4646	1	3,0%	2	7,7%	0,39 (0,04; 4,11) p = 0,4362	-0,05 (-0,16; 0,07) p = 0,4385

• Zdarzenie niepożądane	ALT ≤ 1 × GGN [^]					ALT > 1 × GGN [^]						
	T-DM1 (N = 140)		Lapatynib + kapecytabina (N = 147)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	T-DM1 (N = 33)		Lapatynib + kapecytabina (N = 26)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n*	%	n*	%			n*	%	n*	%		
• zmęczenie	5	3,6%	7	4,8%	0,75 (0,24; 2,31) p = 0,6159	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,6132	1	3,0%	0	0,0%	2,38 (0,10; 56,18) p = 0,5903	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4885
• astenia	1	0,7%	1	0,7%	1,05 (0,07; 16,63) p = 0,9724	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9724	0	0,0%	0	0,0%	0,79 (0,02; 38,73) p = 0,9075	0,00 (-0,06; 0,06) p = 1,0000
• ból	2	1,4%	0	0,0%	5,25 (0,25; 108,36) p = 0,2832	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2375	0	0,0%	0	0,0%	0,79 (0,02; 38,73) p = 0,9075	0,00 (-0,06; 0,06) p = 1,0000
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2	1,4%	4	2,7%	0,53 (0,10; 2,82) p = 0,4526	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4404	0	0,0%	0	0,0%	0,79 (0,02; 38,73) p = 0,9075	0,00 (-0,06; 0,06) p = 1,0000
• hiperbilirubinemia	1	0,7%	1	0,7%	1,05 (0,07; 16,63) p = 0,9724	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9724	0	0,0%	0	0,0%	0,79 (0,02; 38,73) p = 0,9075	0,00 (-0,06; 0,06) p = 1,0000
Zaburzenia układu nerwowego	6	4,3%	3	2,0%	2,10 (0,54; 8,23) p = 0,2872	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2784	1	3,0%	0	0,0%	2,38 (0,10; 56,18) p = 0,5903	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4885
Zaburzenia oddechowego, płucne oraz śródpiersia	2	1,4%	5	3,4%	0,42 (0,08; 2,13) p = 0,2949	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2732	0	0,0%	1	3,8%	0,26 (0,01; 6,24) p = 0,4098	-0,04 (-0,13; 0,06) p = 0,4294
• zatorowość płucna	0	0,0%	2	1,4%	0,21 (0,01; 4,33) p = 0,3122	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2455	0	0,0%	0	0,0%	0,79 (0,02; 38,73) p = 0,9075	0,00 (-0,06; 0,06) p = 1,0000
• duszność	1	0,7%	1	0,7%	1,05 (0,07; 16,63) p = 0,9724	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9724	0	0,0%	0	0,0%	0,79 (0,02; 38,73) p = 0,9075	0,00 (-0,06; 0,06) p = 1,0000
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1	0,7%	37	25,2%	0,03 (0,00; 0,20) p = 0,0004	-0,24 (-0,32; -0,17) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001	1	3,0%	3	11,5%	0,26 (0,03; 2,38) p = 0,2345	-0,09 (-0,22; 0,05) p = 0,2202
• erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	0	0,0%	31	21,1%	0,02 (0,00; 0,27) p = 0,0039	-0,21 (-0,28; -0,14) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	0	0,0%	2	7,7%	0,16 (0,01; 3,17) p = 0,2284	-0,08 (-0,19; 0,04) p = 0,1959
• wysypka	0	0,0%	4	2,7%	0,12 (0,01; 2,15) p = 0,1482	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0692	0	0,0%	0	0,0%	0,79 (0,02; 38,73) p = 0,9075	0,00 (-0,06; 0,06) p = 1,0000

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wyniki pomiaru aktywności ALT nie były dostępne dla n = 1 chorych z ramienia interwencji i n = 2 z ramienia kontroli.

Ogółem zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia odnotowano u mniejszego odsetka chorych z przerzutami do wątroby i prawidłową aktywnością ALT z grupy interwencji (45,0%) w porównaniu do grupy kontrolnej (57,1%), RR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99). Lecząc 9 chorych T-DM1 zamiast lapatynibem i kapecytabiną można uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia: NNT = 9 (95% CI: 5; 181). Oszacowane ryzyko względne wystąpienia zaburzeń układu pokarmowego było znamienne niższe wśród chorych z przerzutami do wątroby leczonych T-DM1 w porównaniu do kontroli w podgrupie z aktywnością ALT $\leq 1 \times$ GGN: RR = 0,27 (95% CI: 0,13; 0,54); NNT = 6 (95% CI: 4; 11). W tej podgrupie znamienne rzadziej podczas terapii T-DM1 występowała również biegunka, odpowiednio 0,7% vs 19,7%, oraz wymioty, odpowiednio 1,4% vs 6,8%.

Wśród chorych z przerzutami do wątroby i prawidłową aktywnością ALT ($\leq 1 \times$ GGN) oszacowane ryzyko względne wystąpienia zaburzeń skóry oraz tkanki podskórnej było istotnie statystycznie mniejsze w grupie trastuzumabu emtanzyny w porównaniu do lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną, RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,20); NNT = 5 (95% CI: 4; 7). Także częstość występowania erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej była znamienne niższa wśród chorych z tej podgrupy leczonych T-DM1 w porównaniu z lapatynibem i kapecytabiną: 0,0% vs 21,1%.

Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego występowały z kolei znamienne częściej podczas terapii T-DM1 w porównaniu do kontroli, w podgrupie chorych z przerzutami do wątroby oraz prawidłową aktywnością ALT. Ryzyko względne ich wystąpienia w grupie interwencji wobec grupy kontrolnej wyniosło 3,27 (95% CI: 1,60; 6,67), NNT = 8 (95% CI: 5; 17). Wśród tych zaburzeń, jedynie częstość pojawienia się trombocytopenii różniła się znamienne pomiędzy analizowanymi terapiami: RR = 8,93 (95% CI: 2,10; 37,93); NNT = 10 (95% CI: 7; 20).

3.2.3.1.2. Parametry laboratoryjne

W doniesieniu konferencyjnym *Miles 2014* zaprezentowano dane na temat częstości występowania zaburzeń wartości parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia w podgrupie chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby (pomiarów dokonywano raz w tygodniu). Ponadto autorzy analizy *Miles 2014* przedstawili także dane dla podgrup chorych z prawidłową lub podwyższoną aktywnością ALT (szczegóły prezentuje Tabela 98 i Tabela 99). Oszacowane wartości ryzyka względnego wystąpienia tych zdarzeń, które były znamienne wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 98. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014).

Parametr laboratoryjny	T-DM1 (N = 174)		Lapatynib + kapecytabina (N = 175)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n*	%	n*	%		
Płytki krwi	30	17,2%	3	1,7%	10,06 (3,13; 32,34) p = 0,0001	0,16 (0,10; 0,21) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001
Hemoglobina	14	8,0%	5	2,9%	2,82 (1,04; 7,65) p = 0,0423	0,05 (0,00; 0,10) NNH = 20 (11; 221) p = 0,0318
Neutropenia	10	5,7%	13	7,4%	0,77 (0,35; 1,72) p = 0,5281	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5263
AST	20	11,5%	6	3,4%	3,35 (1,38; 8,15) p = 0,0076	0,08 (0,03; 0,14) NNH = 13 (8; 39) p = 0,0037
ALT	6	3,4%	2	1,1%	3,02 (0,62; 14,74) p = 0,1725	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1495
Fosfataza alkaliczna	2	1,1%	4	2,3%	0,50 (0,09; 2,71) p = 0,4238	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4133
Całkowite stężenie bilirubiny	2	1,1%	3	1,7%	0,67 (0,11; 3,96) p = 0,6593	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6568
Kreatynina	0	0,0%	0	0,0%	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu do chorych leczonych lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną u pacjentów z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby leczonych T-DM1 znamienne częściej występowały zaburzenia ≥ 3 . stopnia następujących parametrów laboratoryjnych: liczby płytek krwi, stężenia hemoglobiny i aktywności AST. Podobnie, parametry te były zaburzone również u chorych z ALT $\leq 1 \times$ GGN, znamienne częściej w grupie T-DM1 niż w grupie kontrolnej. W przypadku chorych z podwyższoną aktywnością ALT nie stwierdzono znamienych różnic w częstości raportowanych zaburzeń parametrów laboratoryjnych.

Tabela 99. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby, z aktywnością ALT $\leq 1 \times$ GGN lub $> 1 \times$ GGN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014).

Parametr laboratoryjny	T-DM1 (N = 140)				Lapatynib + kapecytabina (N = 147)				ALT $\leq 1 \times$ GGN [^]				ALT $> 1 \times$ GGN [^]							
	n*		%		n*		%		RR (95% CI)*		RD (95% CI)*		n*		%		RR (95% CI)*		RD (95% CI)*	
	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%	n*	%
Płytki krwi	24	17,1%	3	2,0%	8,40 (2,59; 27,27) p = 0,0004	0,15 (0,08; 0,22) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001	6	18,2%	0	0,0%	10,32 (0,61; 175,24) p = 0,1061	0,18 (0,04; 0,32) p = 0,0119								
Hemoglobina	12	8,6%	2	1,4%	6,30 (1,44; 27,65) p = 0,0147	0,07 (0,02; 0,12) NNH = 14 (9; 46) p = 0,0047	2	6,1%	3	11,5%	0,53 (0,09; 2,92) p = 0,4615	-0,05 (-0,20; 0,09) p = 0,4662								
Neutropenia	10	7,1%	10	6,8%	1,05 (0,45; 2,45) p = 0,9099	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9100	0	0,0%	3	11,5%	0,11 (0,01; 2,10) p = 0,1440	-0,12 (-0,25; 0,02) p = 0,0891								
AST	13	9,3%	4	2,7%	3,41 (1,14; 10,22) p = 0,0282	0,07 (0,01; 0,12) NNH = 16 (9; 93) p = 0,0189	7	21,2%	2	7,7%	2,76 (0,62; 12,18) p = 0,1807	0,14 (-0,04; 0,31) p = 0,1257								
ALT	3	2,1%	2	1,4%	1,58 (0,27; 9,29) p = 0,6158	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,6144	3	9,1%	0	0,0%	5,56 (0,30; 103,05) p = 0,2495	0,09 (-0,02; 0,21) p = 0,1184								
Fosfataza alkaliczna	1	0,7%	4	2,7%	0,26 (0,03; 2,32) p = 0,2290	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1864	1	3,0%	0	0,0%	2,38 (0,10; 56,18) p = 0,5903	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4885								
Całkowite stężenie bilirubiny	2	1,4%	3	2,0%	0,70 (0,12; 4,13) p = 0,6936	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,6906	0	0,0%	0	0,0%	0,79 (0,02; 38,73) p = 0,9075	0,00 (-0,06; 0,06) p = 1,0000								
Kreatynina	0	0,0%	0	0,0%	1,05 (0,02; 52,54) p = 0,9806	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	0	0,0%	0	0,0%	0,79 (0,02; 38,73) p = 0,9075	0,00 (-0,06; 0,06) p = 1,0000								

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wyniki pomiaru aktywności ALT nie były dostępne dla n = 1 chorych z ramienia interwencji i n = 2 z ramienia kontroli.

3.2.3.1.3. Zgony

Autorzy analizy *Miles 2014* zaprezentowali również dane dotyczące liczby zgonów potencjalnie spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby, które podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 100. Liczba i odsetek zgonów spowodowanych AEs – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby, z aktywnością ALT $\leq 1 \times$ GGN lub $> 1 \times$ GGN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014)

Grupa	T-DM1			Lapatynib + kapecytabina			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n	%*	N	n	%*		
Chorzy z przerzutami do wątroby:	174	1	0,5%	175	4	2,2%	0,25 (0,03; 2,23) p = 0,2148	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1768
• ALT $\leq 1 \times$ GGN	140	1	0,7%	147	3	2,0%	0,35 (0,04; 3,33) p = 0,3607	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3316
• ALT $> 1 \times$ GGN	33	0	0,0%	26	1	0,3%	0,26 (0,01; 6,24) p = 0,4098	-0,04 (-0,13; 0,06) p = 0,4294

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Oszacowane ryzyko względne wystąpienia zgonu prawdopodobnie spowodowanego AEs wśród chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do grupy lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną nie różniło się znamienne w żadnej z analizowanych podgrup.

Wśród chorych z przerzutami do wątroby i prawidłową aktywnością ALT ($\leq 1 \times$ GGN) leczonych T-DM1 przyczyną zgonu było zapalenie płuc (n = 1), natomiast wśród chorych leczonych lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną wodogłowie (n = 1), śpiączka (n = 1) oraz niewydolność wielonarządowa na skutek gorączki neutropenicznej (n = 1). W podgrupie chorych z aktywnością ALT $> 1 \times$ GGN odnotowano jeden zgon w ramieniu kontroli wywołany chorobą naczyń wieńcowych/zawałem serca.

3.2.3.2. Chorzy bez przerzutów do wątroby

3.2.3.2.1. AEs ≥ 3 . stopnia oraz klinicznie istotne AEs ≥ 3 . stopnia występujące u $> 1\%$ pacjentów

W doniesieniu konferencyjnym *Miles 2014* przedstawiono również dane na temat bezpieczeństwa terapii T-DM1 oraz lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną, u chorych z badania *EMILIA*, u których wyjściowo nie odnotowano obecności przerzutów do wątroby (data odcięcia danych: 31 lipca 2012 r.). Dane te, wraz z oszacowanym ryzykiem względnym ich wystąpienia, zebrano w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 101. Liczba i odsetek chorych z AEs ≥ 3 stopnia oraz klinicznie istotnymi AEs ≥ 3. stopnia występującymi u > 1% pacjentów – chorzy bez przerzutów do wątroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014).

Zdarzenie niepożądane	T-DM1 (N = 308)		Lapatynib + kapecytabina (N = 301)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n*	%	n*	%		
jakiegokolwiek AEs ≥ 3. stopnia	130	42,2%	183	60,8%	0,69 (0,59; 0,81) p < 0,0001	-0,19 (-0,26; -0,11) NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	53	17,2%	27	9,0%	1,92 (1,24; 2,96) p = 0,0034	0,08 (0,03; 0,14) NNH = 13 (8; 35) p = 0,0024
• trombocytopenia	45	14,6%	0	0,0%	88,94 (5,50; 1437,16) p = 0,0016	0,15 (0,11; 0,19) NNH = 7 (6; 10) p < 0,0001
• neutropenia	6	1,9%	14	4,7%	0,42 (0,16; 1,08) p = 0,0705	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0617
• gorączka neutropeniczna	0	0,0%	2	0,7%	0,20 (0,01; 4,05) p = 0,2914	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2432
Zaburzenia układu pokarmowego	12	3,9%	80	26,6%	0,15 (0,08; 0,26) p < 0,0001	-0,23 (-0,28; -0,17) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
• biegunka	7	2,3%	64	21,3%	0,11 (0,05; 0,23) p < 0,0001	-0,19 (-0,24; -0,14) NNT = 6 (5; 8) p < 0,0001
• nudności	2	0,6%	6	2,0%	0,33 (0,07; 1,60) p = 0,1674	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1469
• wymioty	2	0,6%	11	3,7%	0,18 (0,04; 0,79) p = 0,0238	-0,03 (-0,05; -0,01) NNT = 34 (19; 143) p = 0,0105
Zaburzenia ogólne oraz związane z miejscem podania	14	4,5%	24	8,0%	0,57 (0,30; 1,08) p = 0,0851	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0805
• zmęczenie	6	1,9%	10	3,3%	0,59 (0,22; 1,59) p = 0,2952	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2901
• astenia	1	0,3%	7	2,3%	0,14 (0,02; 1,13) p = 0,0647	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0309
• ból	3	1,0%	2	0,7%	1,47 (0,25; 8,71) p = 0,6740	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6714
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3	1,0%	4	1,3%	0,73 (0,17; 3,25) p = 0,6825	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6817
• hiperbilirubinemia	0	0,0%	4	1,3%	0,11 (0,01; 2,01) p = 0,1358	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0701
Zaburzenia układu nerwowego	21	6,8%	10	3,3%	2,05 (0,98; 4,28) p = 0,0556	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0481
Zaburzenia oddechowego, płucne oraz śródpiersia	6	1,9%	11	3,7%	0,53 (0,20; 1,42) p = 0,2092	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2021
• zatorowość płucna	0	0,0%	7	2,3%	0,07 (0,00; 1,14) p = 0,0611	-0,02 (-0,04; -0,01) p = 0,0119
• duszność	3	1,0%	1	0,3%	2,93 (0,31; 28,03) p = 0,3504	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3238

Zdarzenie niepożądane	T-DM1 (N = 308)		Lapatynib + kapecytabina (N = 301)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n*	%	n*	%		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2	0,6%	62	20,6%	0,03 (0,01; 0,13) p < 0,0001	-0,20 (-0,25; -0,15) NNT = 6 (5; 7) p < 0,0001
• erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	0	0,0%	48	15,9%	0,01 (0,00; 0,16) p = 0,0012	-0,16 (-0,20; -0,12) NNT = 7 (5; 9) p < 0,0001
• wysypka	0	0,0%	5	1,7%	0,09 (0,00; 1,60) p = 0,1007	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0385

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia występowały znacznie rzadziej w grupie chorych, u których w momencie rozpoczęcia badania *EMILIA* nie stwierdzono przerzutów do wątroby, leczonych T-DM1 (42,2%) w porównaniu do chorych leczonych lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (60,8%). Oszacowane ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji wobec kontroli wyniosło RR = 0,69 (95% CI 0,59; 0,81). Lecząc 6 chorych trastuzumabem emtanzyną zamiast terapią skojarzoną lapatynib + kapecytabina można uniknąć jednego dodatkowego przypadku zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia: NNT = 6 (95% CI: 4; 10).

Wśród chorych bez przerzutów do wątroby leczonych T-DM1 obserwowano znacznie niższe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: zaburzenia układu pokarmowego, biegunka, wymioty, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej i erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowej.

W porównaniu do pacjentów otrzymujących lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną chorzy bez przerzutów do wątroby chorzy poddani leczeniu T-DM1 charakteryzowali się znacznie wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń układu krwionośnego i limfatycznego, RR = 1,92 (95% CI: 1,24; 2,96), NNH = 13 (95% CI: 8; 35), w tym trombocytopenii: RR = 88,94 (95% CI: 5,50; 1437,16); NNH = 7 (95% CI: 6; 10).

3.2.3.2.2. Parametry laboratoryjne

Autorzy doniesienia *Miles 2014* przedstawili również dane na temat częstości występowania zaburzeń parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia wśród chorych włączonych do badania *EMILIA*, u których nie stwierdzono obecności przerzutów do wątroby. Pomiarów tych dokonywano raz w tygodniu. Dla każdego zdarzenia oszacowano różnice ryzyka względnego jego wystąpienia w ramionach interwencji i kontroli; wartości istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 102. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia – chory bez przerzutów do wątroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014).

Parametr laboratoryjny	T-DM1 (N = 308)		Lapatynib + kapecytabina (N = 301)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n*	%	n*	%		
Płytki krwi	52	16,9%	2	0,7%	25,41 (6,24; 103,38) p < 0,0001	0,16 (0,12; 0,21) NNH = 7 (5; 9) p < 0,0001
Hemoglobina	11	3,6%	9	3,0%	1,19 (0,50; 2,84) p = 0,6878	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6870
Neutropenia	10	3,2%	26	8,6%	0,38 (0,18; 0,77) p = 0,0071	-0,05 (-0,09; -0,02) NNT = 19 (11; 61) p = 0,0047
AST	17	5,5%	6	2,0%	2,77 (1,11; 6,93) p = 0,0295	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 29 (16; 190) p = 0,0212
ALT	18	5,8%	12	4,0%	1,47 (0,72; 2,99) p = 0,2930	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,2882
Fosfataza alkaliczna	2	0,7%	5	1,7%	0,39 (0,08; 2,00) p = 0,2593	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2434
Całkowite stężenie bilirubiny	1	0,3%	7	2,3%	0,14 (0,02; 1,13) p = 0,0647	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0309
Kreatynina	0	0,0%	1	0,3%	0,33 (0,01; 7,97) p = 0,4917	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4746

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu z grupą kontrolną wśród chorych bez przerzutów do wątroby leczonych T-DM1 znamienne rzadziej występowała neutropenia ≥ 3 . stopnia: RR = 0,38 (95% CI: 0,18; 0,77); NNT = 19 (95% CI: 11; 61).

Częstość, z jaką występowały zaburzenia liczby płytek krwi oraz aktywności AST, była znamienne wyższa wśród chorych poddanych terapii trastuzumabem emtanzyną niż lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tych zdarzeń wyniosło odpowiednio RR = 25,41 (95% CI: 6,24; 103,38); NNH = 7 (95% CI: 5; 9) oraz RR = 2,77 (95% CI: 1,11; 6,93); NNH = 29 (95% CI: 16; 190).

3.2.3.2.3. Zgony

Autorzy analizy Miles 2014 zaprezentowali również dane dotyczące liczby zgonów potencjalnie spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi wśród chorych, u których wyjściową nieobecnością przerzutów do wątroby, które podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 103. Liczba i odsetek zgonów spowodowanych AEs – chorzy bez przerzutów do wątroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014).

Zgony	T-DM1			Lapatynib + kapecytabina			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n	%*	N	n	%*		
Chorzy bez przerzutów do wątroby	308	2	0,6%	301	1	0,3%	1,95 (0,18; 21,44) p = 0,5834	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5747

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Oszacowane ryzyko względne wystąpienia zgonu prawdopodobnie spowodowanego AEs wśród chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do grupy lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną nie różniło się znamienne.

Przyczynami zgonów wśród chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną były encefalopatia metaboliczna (n = 1) oraz wypadek drogowy (n = 1), natomiast wśród chorych leczonych lapatynibem i kapecytabiną zespół ostrej niewydolności oddechowej (n = 1).

3.2.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby leczonych T-DM1 obserwowano znamienne niższą częstość występowania zaburzeń układu pokarmowego w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej: RR = 0,25 (95% CI: 0,13; 0,46); NNT = 6 (95% CI: 4; 10). Spośród tych zdarzeń niepożądanych, ryzyko względne wystąpienia biegunki lub wymiotów wśród chorych, którym podawano trastuzumab emtanzynę było znamienne niższe, odpowiednio o 97%: RR = 0,030 (95% CI: 0,005; 0,167); NNT = 6 (95% CI: 4; 8) oraz o 82%: 0,18 (95% CI: 0,05; 0,72); NNT = 20 (95% CI: 11; 74), w porównaniu do chorych, którym podawano lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną. W grupie interwencji znamienne rzadziej odnotowywano także zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,17); NNT = 5 (95% CI: 4; 6). Oszacowane ryzyko względne wystąpienia erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wśród chorych, którym podawano T-DM1 vs lapatynib + kapecytabinę wyniosło RR = 0,015 (95% CI: 0,002; 0,138) i była to wartość istotna statystycznie. Podawanie 6 chorym T-DM1 zamiast lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną wiązało się z uniknięciem jednego dodatkowego przypadku tego zdarzenia niepożądanego: NNT = 6 (95% CI: 4; 8). Z kolei znamienne częściej podczas terapii T-DM1 w porównaniu do kontroli stwierdzano zaburzenia układu krwionośnego oraz limfatycznego: RR = 2,77 (95% CI: 1,50; 5,15), NNH = 9 (95% CI: 6; 20). Wśród tych zaburzeń, jedynie trombocytopenia występowała znamienne, około 11-krotnie częściej podczas terapii T-DM1 niż podczas leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną: RR = 11,06 (95% CI: 2,96; 42,07), NNH = 9 (95% CI: 6; 20). Ryzyko zgonu związanego z AE nie różniło się istotnie pomiędzy ramionami T-DM1 i TPC.

W subpopulacji chorych, u których wyjściowo nie stwierdzano przerzutów do wątroby leczenie T-DM1 związane było ze znamienne niższą częstością występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożąda-

nych ≥ 3 . stopnia: RR = 0,69 (95% CI 0,59; 0,81), NNT = 6 (95% CI: 4; 10), a także innych zdarzeń ≥ 3 . stopnia – zaburzeń układu pokarmowego: RR = 0,15 (95% CI: 0,08; 0,26), NNT = 5 (95% CI: 4; 6); biegunki: RR = 0,11 (95% CI: 0,05; 0,23), NNT = 6 (95% CI: 5; 8), wymiotów: RR = 0,18 (95% CI: 0,04; 0,79), NNT = 34 (95% CI: 19; 143), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (ogółem): RR = 0,03 (95% CI: 0,01; 0,13), NNT = 6 (95% CI: 5; 7) oraz erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej: RR = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,16), NNT = 7 (95% CI: 5; 9). W porównaniu do pacjentów otrzymujących lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną chorzy bez przerzutów do wątroby chorzy poddani leczeniu T-DM1 charakteryzowali się natomiast znacząco wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń układu krwionośnego i limfaticznego ≥ 3 . stopnia: RR = 1,92 (95% CI: 1,24; 2,96), NNH = 13 (95% CI: 8; 35), w tym małopłytkowości: RR = 88,94 (95% CI: 5,50; 1437,16); NNH = 7 (95% CI: 6; 10). Ryzyko zgonu związanego z AE nie różniło się istotnie pomiędzy ramionami T-DM1 i TPC.

3.3. Badanie TH3RESA – wyniki dla podgrup chorych wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak obecności przerzutów do wątroby

3.3.1. Opis metodyki badania

Odnaleziono również doniesienie konferencyjne *Miles 2014*, w którym przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy prowadzonej wśród chorych włączonych do badania TH3RESA, u których w momencie rozpoczęcia tego badania stwierdzono obecność przerzutów do wątroby. Analiza ta miała na celu ocenę zależności pomiędzy wyjściową obecnością przerzutów w tym narządzie (związanego lub niezwiązanego z podwyższoną aktywnością transaminaz) a toksycznością oraz skutecznością terapii T-DM1 w porównaniu z leczeniem systemowym wybranym przez lekarza. Analiza uwzględnia dane z okresu ostatecznej analizy PFS: mediana okresu obserwacji: 7,2 mies. (IQR: 5,0-10,1) w grupie T-DM1 i 6,5 mies. (IQR: 4,1-9,7) w grupie TPC (data odcięcia: 11 lutego 2013 r.).

3.3.2. Charakterystyka włączonej populacji

Spośród 587 chorych włączonych do badania TH3RESA, którzy otrzymali badany lek, wyjściową obecność przerzutów do wątroby stwierdzono u 234 (39,9%) pacjentek, natomiast brak przerzutów w tym narządzie odnotowano u 353 (60,1%) pacjentek. Spośród pacjentek z przerzutami do wątroby 72,2% charakteryzowało się prawidłową wyjściową aktywnością ALT, a u 27,8% aktywność ALT była podwyższona.

Ekspozycja na leczenie (co obrazuje Tabela 95) była zbliżona wśród chorych z przerzutami lub bez przerzutów do wątroby, a także w obrębie podgrup chorych z prawidłową lub podwyższoną aktywnością ALT. Większość chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby włączonych do badania TH3RESA nie wymagała redukcji dawki przyjmowanych leków, niezależnie od wyjściowej aktywności ALT.

Tabela 104. Ekspozycja na leczenie – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (*Miles 2014*).

Ekspozycja na leczenie	Chorzy bez przerzutów do wątroby (N = 241)	Chorzy z przerzutami do wątroby (N = 162)	Chorzy z przerzutami do wątroby, ALT ≤ 1 × GGN (N = 116)	Chorzy z przerzutami do wątroby, ALT > 1 × GGN (N = 46)	
Mediana dawki (zakres) [%]	99,6 (20,7; 206,5)	99,5 (1,5; 201,4)	99,4 (55,8; 201,4)	99,8 (1,5; 114,3)	
Mediana liczby otrzymanych dawek (zakres)	7,0 (1; 21)	6,0 (1; 21)	6,5 (1; 21)	6,0 (1; 18)	
Mediana czasu trwania leczenia (zakres) [miesiące]	4,40 (0,03; 14,52)	3,76 (0,03; 13,83)	4,04 (0,03; 13,83)	3,56 (0,03; 12,25)	
Redukcja	nie	226 (93,8%)	141 (87,0%)	103 (88,8%)	38 (82,6%)

Ekspozycja na leczenie	Chorzy bez przerzutów do wątroby (N = 241)	Chorzy z przerzutami do wątroby (N = 162)	Chorzy z przerzutami do wątroby, ALT ≤ 1 × GGN (N = 116)	Chorzy z przerzutami do wątroby, ALT > 1 × GGN (N = 46)
dawek [n] (%)				
do 3,0 mg/kg	11 (4,6%)	19 (11,7%)	12 (10,3%)	7 (15,2%)
do 2,4 mg/kg	4 (1,7%)	2 (1,2%)	1 (0,9%)	1 (2,2%)

3.3.3. Bezpieczeństwo

3.3.3.1. Chorzy z przerzutami do wątroby

3.3.3.1.1. AEs ≥ 3. stopnia oraz klinicznie istotne AEs ≥ 3. stopnia występujące u > 1% pacjentek

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (data odcięcia danych: 11 lutego 2013 r.) wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby w momencie rozpoczęcia badania TH3RESA, przedstawioną przez autorów doniesienia konferencyjnego Miles 2014. Dla każdego zdarzenia niepożądanego oszacowano ryzyko względne jego wystąpienia w grupie interwencji wobec grupy kontrolnej. W przypadku uzyskania statystycznie znamiennych różnic wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 105. Liczba i odsetek chorych z AEs ≥ 3. stopnia oraz klinicznie istotnymi AEs ≥ 3. stopnia występującymi u > 1% pacjentek – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).

Zdarzenie niepożądane	T-DM1 N = 162 n* (%)	TPC N = 72 n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ≥ 3. stopnia	57 (35,2%)	35 (48,6%)	0,72 (0,53; 0,99) p = 0,0452	-0,13 (-0,27; 0,00) NNT = 8 (4; 382) p = 0,0545
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	17 (10,5%)	19 (26,4%)	0,40 (0,22; 0,72) p = 0,0023	-0,16 (-0,27; -0,05) NNT = 7 (4; 22) p = 0,0055
• małopłytkowość	11 (6,8%)	1 (1,4%)	4,89 (0,64; 37,16) p = 0,1251	0,05 (0,01; 0,10) p = 0,0250
• neutropenia	4 (2,5%)	15 (20,8%)	0,12 (0,04; 0,34) p < 0,0001	-0,18 (-0,28; -0,09) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0002
• gorączka neutropeniczna	0 (0,0%)	2 (2,8%)	0,09 (0,00; 1,84) p = 0,1178	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,2010
Zaburzenia żołądka i jelit	9 (5,6%)	8 (11,1%)	0,50 (0,20; 1,24) p = 0,1359	-0,06 (-0,14; 0,03) p = 0,1773
• biegunka	1 (0,6%)	3 (4,2%)	0,15 (0,02; 1,40) p = 0,0957	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,1448
• nudności	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1,34 (0,06; 32,59) p = 0,8560	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6132
• wymioty	3 (1,9%)	0 (0,0%)	3,13 (0,16; 59,91) p = 0,4478	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2140

Zdarzenie niepożądane	T-DM1 N = 162 n* (%)	TPC N = 72 n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	9 (5,6%)	5 (6,9%)	0,80 (0,28; 2,30) p = 0,6792	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,6911
• zmęczenie	5 (3,1%)	1 (1,4%)	2,22 (0,26; 18,68) p = 0,4623	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3806
• astenia	3 (1,9%)	2 (2,8%)	0,67 (0,11; 3,90) p = 0,6530	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6749
• ból	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,45 (0,01; 22,35) p = 0,6872	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 (0,6%)	1 (1,4%)	0,44 (0,03; 7,01) p = 0,5644	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,6094
• hiperbilirubinemia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS
• zapalenie dróg żółciowych	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1,34 (0,06; 32,59) p = 0,8560	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6132
• cholestaza	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0,15 (0,01; 3,62) p = 0,2424	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4183
Zaburzenia układu nerwowego	8 (4,9%)	2 (2,8%)	1,78 (0,39; 8,16) p = 0,4594	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4021
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6 (3,7%)	4 (5,6%)	0,67 (0,19; 2,29) p = 0,5197	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5477
• zator tętnicy płucnej	2 (1,2%)	1 (1,4%)	0,89 (0,08; 9,65) p = 0,9229	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9245
• duszność	4 (2,5%)	2 (2,8%)	0,89 (0,17; 4,74) p = 0,8904	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8927
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W subpopulacji chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby leczenie T-DM1 związane było ze znamienne niższą częstością występowania jakichkolwiek AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej: RR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,99); NNT = 8 (95% CI: 4; 382).

W ramieniu T-DM1 obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaburzeń krwi i układu chłonnego w ≥ 3 . stopniu nasilenia [RR = 0,40 (95% CI: 0,22; 0,72); NNT = 7 (95% CI: 4; 22)], w tym neutropenii [RR = 0,12 (95% CI: 0,04; 0,34); NNT = 6 (95% CI: 4; 12)].

Ponadto autorzy analizy *Miles 2014* przedstawili dane dotyczące bezpieczeństwa terapii wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów to wątroby wyróżniając dwie podgrupy chorych w zależności od aktywności ALT: $\leq 1 \times$ GGN oraz $> 1 \times$ GGN. Dane dla obu podgrup zaprezentowano w poniższej tabeli. Oszacowane wartości ryzyka względnego wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wyróżniano pogrubioną czcionką, jeśli osiągały próg istotności statystycznej.

Tabela 106. Liczba i odsetek chorych z AEs ≥ 3 . stopnia oraz klinicznie istotnymi AEs ≥ 3 . stopnia występującymi u $> 1\%$ pacjentek – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby, z aktywnością ALT $\leq 1 \times$ GGN lub $> 1 \times$ GGN; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).

Zdarzenie niepożądane			ALT $\leq 1 \times$ GGN				ALT $> 1 \times$ GGN	
	T-DM1 N = 116	TPC N = 53	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	T-DM1 n = 46	TPC N = 19	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n* (%)	n* (%)			n* (%)	n* (%)		
Jakiegokolwiek AEs ≥ 3 . stopnia	34 (29,3%)	28 (52,8%)	0,55 (0,38; 0,81) p = 0,0024	-0,24 (-0,39; -0,08) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0035	23 (50,0%)	7 (36,8%)	1,36 (0,70; 2,61) p = 0,3614	0,13 (-0,13; 0,39) p = 0,3224
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	13 (11,2%)	15 (28,3%)	0,40 (0,20; 0,77) p = 0,0066	-0,17 (-0,31; -0,04) NNT = 6 (4; 28) p = 0,0125	4 (8,7%)	4 (21,1%)	0,41 (0,11; 1,48) p = 0,1753	-0,12 (-0,32; 0,08) p = 0,2273
• małopłytkowość	8 (6,9%)	1 (1,9%)	3,66 (0,47; 28,49) p = 0,2160	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,0955	3 (6,5%)	0 (0,0%)	2,98 (0,16; 55,04) p = 0,4633	0,07 (-0,04; 0,17) p = 0,2082
• neutropenia	4 (3,4%)	11 (20,8%)	0,17 (0,06; 0,50) p = 0,0013	-0,17 (-0,29; -0,06) NNT = 6 (4; 17) p = 0,0030	0 (0,0%)	4 (21,1%)	0,05 (0,00; 0,84) p = 0,0375	-0,21 (-0,40; -0,03) NNT = 5 (3; 40) p = 0,0260
• gorączka neutropeniczna	0 (0,0%)	2 (3,8%)	0,09 (0,00; 1,89) p = 0,1219	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1966	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS
Zaburzenia żołądka i jelit	5 (4,3%)	7 (13,2%)	0,33 (0,11; 0,98) p = 0,0462	-0,09 (-0,19; 0,01) NNT = 12 (6; 107) p = 0,0762	4 (8,7%)	1 (5,3%)	1,65 (0,20; 13,84) p = 0,6433	0,03 (-0,09; 0,16) p = 0,6028
• biegunka	0 (0,0%)	3 (5,7%)	0,07 (0,00; 1,25) p = 0,0704	-0,06 (-0,12; 0,01) p = 0,0964	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1,28 (0,05; 30,02) p = 0,8795	0,02 (-0,06; 0,11) p = 0,6157
• nudności	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1,28 (0,05; 30,02) p = 0,8795	0,02 (-0,06; 0,11) p = 0,6157
• wymioty	2 (1,7%)	0 (0,0%)	2,31 (0,11; 47,25) p = 0,5872	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3558	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1,28 (0,05; 30,02) p = 0,8795	0,02 (-0,06; 0,11) p = 0,6157
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 (3,4%)	4 (7,5%)	0,46 (0,12; 1,76) p = 0,2545	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3060	5 (10,9%)	1 (5,3%)	2,07 (0,26; 16,52) p = 0,4942	0,06 (-0,08; 0,19) p = 0,4150
• zmęczenie	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1,38 (0,06; 33,44) p = 0,8412	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,6052	4 (8,7%)	1 (5,3%)	1,65 (0,20; 13,84) p = 0,6433	0,03 (-0,09; 0,16) p = 0,6028
• astenia	2 (1,7%)	2 (3,8%)	0,46 (0,07; 3,16)	-0,02 (-0,08; 0,04)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1,28 (0,05; 30,02)	0,02 (-0,06; 0,11)

Zdarzenie niepożądane	ALT ≤ 1 × GGN				ALT > 1 × GGN			
	T-DM1 N = 116	TPC N = 53	T-DM1 n = 46	TPC N = 19	T-DM1 n = 46	TPC N = 19	T-DM1 n = 46	TPC N = 19
	n* (%)	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	n* (%)	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			p = 0,4270	p = 0,4772			p = 0,8795	p = 0,6157
• ból	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,46 (0,01; 22,95) p = 0,6981	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0,15 (0,01; 3,72) p = 0,2493	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4153	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1,28 (0,05; 30,02) p = 0,8795	0,02 (-0,06; 0,11) p = 0,6157
• hiperbilirubinemia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS
• zapalenie dróg żółciowych	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1,28 (0,05; 30,02) p = 0,8795	0,02 (-0,06; 0,11) p = 0,6157
• cholestaza	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0,15 (0,01; 3,72) p = 0,2493	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4153	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS
Zaburzenia układu nerwowego	4 (3,4%)	2 (3,8%)	0,91 (0,17; 4,83) p = 0,9155	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9169	4 (8,7%)	0 (0,0%)	3,83 (0,22; 67,85) p = 0,3599	0,09 (-0,02; 0,20) p = 0,1160
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3 (2,6%)	3 (5,7%)	0,46 (0,10; 2,19) p = 0,3272	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,3797	3 (6,5%)	1 (5,3%)	1,24 (0,14; 11,17) p = 0,8485	0,01 (-0,11; 0,14) p = 0,8413
• zator tętnicy płucnej	2 (1,7%)	1 (1,9%)	0,91 (0,08; 9,86) p = 0,9408	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,9417	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS
• duszność	3 (2,6%)	1 (1,9%)	1,37 (0,15; 12,87) p = 0,7826	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7689	1 (2,2%)	1 (5,3%)	0,41 (0,03; 6,27) p = 0,5240	-0,03 (-0,14; 0,08) p = 0,5782
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podobnie jak w całej subpopulacji chorych z przerzutami do wątroby, w podgrupie pacjentek z prawidłową aktywnością ALT zastosowanie T-DM1 związane było z istotnym zmniejszeniem ryzyka jakiegokolwiek AE w ≥ 3 . stopniu nasilenia [RR = 0,55 (95% CI: 0,38; 0,81); NNT = 5 (95% CI: 3; 13)], zaburzeń krwi i układu chłonnego w ≥ 3 . stopniu nasilenia [RR = 0,40 (95% CI: 0,20; 0,77); NNT = 6 (95% CI: 4; 28)] oraz neutropenii w ≥ 3 . stopniu nasilenia [RR = 0,17 (95% CI: 0,06; 0,50); NNT = 6 (95% CI: 4; 17)], w porównaniu do zastosowania terapii kontrolnej. Dodatkowo w tej podgrupie leczenie T-DM1 prowadziło do zmniejszenia ryzyka zaburzeń żołądka i jelit [RR = 0,33 (95% CI: 0,11; 0,98); NNT = 12 (95% CI: 6; 107)].

W mniejszej podgrupie chorych, w której przerzutom do wątroby towarzyszyła wyjściowo zwiększona aktywność ALT ($> 1 \times$ GGN), istotność statystyczną osiągnęła różnica na korzyść T-DM1 w częstości neutropenii w ≥ 3 . stopniu nasilenia [RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,84); NNT = 5 (95% CI: 3; 40)].

3.3.3.1.2. Parametry laboratoryjne

W doniesieniu konferencyjnym *Miles 2014* zaprezentowano dane na temat częstości występowania zaburzeń wartości parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia w podgrupie chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby (pomiarów dokonywano w 1. dniu każdego cyklu). Ponadto autorzy analizy *Miles 2014* przedstawili także dane dla podgrup chorych z prawidłową lub podwyższoną aktywnością ALT (szczegóły prezentuje Tabela 98 i Tabela 99). Oszacowane wartości ryzyka względnego wystąpienia tych zdarzeń, które były znamienne wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 107. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia – chory z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).

Parametr laboratoryjny	T-DM1 N = 159 n* (%)	TPC N = 69 n* (%)	RR (95% CI)* p	RD (95% CI)* p
Płytki krwi	11 (6,9%)	2 (2,9%)	2,39 (0,54; 10,48) p = 0,2493	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1586
Hemoglobina	9 (5,7%)	2 (2,9%)	1,95 (0,43; 8,80) p = 0,3837	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3112
Neutropenia	3 (1,9%)	20 (29,0%)	0,07 (0,02; 0,21) p < 0,0001	-0,27 (-0,38; -0,16) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
AST	12 (7,5%)	6 (8,7%)	0,87 (0,34; 2,22) p = 0,7673	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,7733
ALT	3 (1,9%)	4 (5,8%)	0,33 (0,07; 1,42) p = 0,1345	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1944
Fosfataza alkaliczna	8 (5,0%)	4 (5,8%)	0,87 (0,27; 2,79) p = 0,8119	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8168
Całkowite stężenie bilirubiny	3 (1,9%)	1 (1,4%)	1,30 (0,14; 12,30) p = 0,8179	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8078

Parametr laboratoryjny	T-DM1 N = 159 n* (%)	TPC N = 69 n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Kreatynina	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1,31 (0,05; 31,82) p = 0,8672	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6183

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W subpopulacji chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby leczenie T-DM1 związane było ze znamienne niższą, w porównaniu do grupy kontrolnej, częstością występowania nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych w ≥ 3 . stopniu nasilenia w postaci neutropenii: RR = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,21); NNT = 4 (95% CI: 3; 7). Istotne zmniejszenie ryzyka tego zdarzenia niepożądanego w ramieniu T-DM1 zostało potwierdzone również w podziale na podgrupy chorych z prawidłową [RR = 0,09 (95% CI: 0,03; 0,30); NNT = 4 (95% CI: 3; 8)], jak i podwyższoną [RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,64); NNT = 4 (95% CI: 2; 13)] aktywnością ALT.

Tabela 108. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby, z aktywnością ALT $\leq 1 \times$ GGN lub $> 1 \times$ GGN; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).

Parametr laboratoryjny	<u>ALT $\leq 1 \times$ GGN</u>				<u>ALT $> 1 \times$ GGN</u>			
	T-DM1 N = 116	TPC N = 52	T-DM1 N = 43	TPC N = 17	T-DM1 N = 43	TPC N = 17	T-DM1 N = 43	TPC N = 17
	n* (%)	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	n* (%)	n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Płytki krwi	7 (6,0%)	2 (3,8%)	1,57 (0,34; 7,30) p = 0,5657	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5276	4 (9,3%)	0 (0,0%)	3,68 (0,21; 64,92) p = 0,3734	0,09 (-0,02; 0,21) p = 0,1204
Hemoglobina	7 (6,0%)	2 (3,8%)	1,57 (0,34; 7,30) p = 0,5657	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5276	2 (4,7%)	0 (0,0%)	2,05 (0,10; 40,53) p = 0,6386	0,05 (-0,06; 0,15) p = 0,3723
Neutropenia	3 (2,6%)	15 (28,8%)	0,09 (0,03; 0,30) p < 0,0001	-0,26 (-0,39; -0,14) NNT = 4 (3; 8) p < 0,0001	0 (0,0%)	5 (29,4%)	0,04 (0,00; 0,64) p = 0,0232	-0,29 (-0,51; -0,08) NNT = 4 (2; 13) p = 0,0074
AST	4 (3,4%)	4 (7,7%)	0,45 (0,12; 1,72) p = 0,2429	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,2965	8 (18,6%)	2 (11,8%)	1,58 (0,37; 6,70) p = 0,5339	0,07 (-0,12; 0,26) p = 0,4857
ALT	3 (2,6%)	3 (5,8%)	0,45 (0,09; 2,15) p = 0,3154	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,3704	0 (0,0%)	1 (5,9%)	0,14 (0,01; 3,19) p = 0,2156	-0,06 (-0,19; 0,07) p = 0,3805
Fosfataza alkaliczna	4 (3,4%)	2 (3,8%)	0,90 (0,17; 4,74) p = 0,8978	0,00 (-0,07; 0,06) p = 0,8998	4 (9,3%)	2 (11,8%)	0,79 (0,16; 3,92) p = 0,7738	-0,02 (-0,20; 0,15) p = 0,7840
Całkowite stężenie bilirubiny	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0,15 (0,01; 3,65) p = 0,2446	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4144	3 (7,0%)	0 (0,0%)	2,86 (0,16; 52,67) p = 0,4789	0,07 (-0,04; 0,18) p = 0,2149
Kreatynina	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,45 (0,01; 22,52) p = 0,6911	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000	1 (2,3%)	0 (0,0%)	1,23 (0,05; 28,73) p = 0,8987	0,02 (-0,07; 0,12) p = 0,6238

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

3.3.3.1.3. Zgony o możliwym związku z AEs

Autorzy analizy *Miles 2014* zaprezentowali również dane dotyczące liczby zgonów potencjalnie spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi wśród chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby, które podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 109. Liczba i odsetek zgonów spowodowanych AEs – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby, z aktywnością ALT $\leq 1 \times$ GGN lub $> 1 \times$ GGN; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).

Grupa	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Chorzy z przerzutami do wątroby:	162	2 (1,2%)	72	1 (1,4%)	0,89 (0,08; 9,65) p = 0,9229	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9245
• ALT $\leq 1 \times$ GGN	116	0 (0,0%)	53	1 (1,9%)	0,15 (0,01; 3,72) p = 0,2493	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4153
• ALT $> 1 \times$ GGN	46	2 (4,3%)	19	0 (0,0%)	2,13 (0,11; 42,35) p = 0,6208	0,04 (-0,05; 0,14) p = 0,3636

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Oszacowane ryzyko względne wystąpienia zgonu związanego z AE wśród chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do grupy TPC nie różniło się statystycznie w żadnej z analizowanych podgrup.

Wśród chorych z przerzutami do wątroby i prawidłową aktywnością ALT ($\leq 1 \times$ GGN) odnotowano 1 zgon: w grupie TPC, z powodu bakteriemii *Clostridium* (n = 1). W podgrupie chorych z aktywnością ALT $> 1 \times$ GGN odnotowano dwa zgony w ramieniu T-DM1, związane z krwotokiem podopajęczynówkowym (n = 1) oraz encefalopatią wątrobową w przebiegu wstrząsu septycznego (n = 1).

3.3.3.2. Chorzy bez przerzutów do wątroby

3.3.3.2.1. AEs ≥ 3 . stopnia oraz klinicznie istotne AEs ≥ 3 . stopnia występujące u $> 1\%$ pacjentek

W doniesieniu konferencyjnym *Miles 2014* przedstawiono również dane na temat bezpieczeństwa terapii T-DM1 oraz TPC, u chorych z badania *TH3RESA*, u których wyjściowo nie odnotowano obecności przerzutów do wątroby (data odcięcia danych: 11 lutego 2013 r.). Dane te, wraz z oszacowanym ryzykiem względnym ich wystąpienia, zebrano w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 110. Liczba i odsetek chorych z AEs ≥ 3 stopnia oraz klinicznie istotnymi AEs ≥ 3 . stopnia występującymi u $> 1\%$ pacjentek – chorzy bez przerzutów do wątroby; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).

Zdarzenie niepożądane	T-DM1 N = 241 n* (%)	TPC N = 112 n* (%)	RR (95% CI)* p	RD (95% CI)* NNT
Jakiegokolwiek AEs ≥ 3 . stopnia	73 (30,3%)	45 (40,2%)	0,75 (0,56; 1,01) p = 0,0616	-0,10 (-0,21; 0,01) p = 0,0721
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	20 (8,3%)	21 (18,8%)	0,44 (0,25; 0,78) p = 0,0051	-0,10 (-0,18; -0,02) NNT = 10 (6; 42) p = 0,0107
• małopłytkowość	8 (3,3%)	2 (1,8%)	1,86 (0,40; 8,61) p = 0,4280	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3676
• neutropenia	6 (2,5%)	14 (12,5%)	0,20 (0,08; 0,50) p = 0,0007	-0,10 (-0,16; -0,04) NNT = 10 (7; 28) p = 0,0023
• gorączka neutropeniczna	1 (0,4%)	5 (4,5%)	0,09 (0,01; 0,79) p = 0,0292	-0,04 (-0,08; 0,00) NNT = 25 (13; 717) p = 0,0424
Zaburzenia żołądka i jelit	10 (4,1%)	8 (7,1%)	0,58 (0,24; 1,43) p = 0,2381	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2767
• biegunka	2 (0,8%)	5 (4,5%)	0,19 (0,04; 0,94) p = 0,0423	-0,04 (-0,08; 0,00) NNT = 28 (14; 280) p = 0,0744
• nudności	3 (1,2%)	0 (0,0%)	3,27 (0,17; 62,75) p = 0,4321	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2083
• wymioty	0 (0,0%)	1 (0,9%)	0,16 (0,01; 3,79) p = 0,2535	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4235
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5 (2,1%)	11 (9,8%)	0,21 (0,08; 0,59) p = 0,0032	-0,08 (-0,14; -0,02) NNT = 13 (8; 52) p = 0,0088
• zmęczenie	3 (1,2%)	3 (2,7%)	0,46 (0,10; 2,27) p = 0,3432	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,3947
• astenia	1 (0,4%)	2 (1,8%)	0,23 (0,02; 2,54) p = 0,2314	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2984
• ból	0 (0,0%)	2 (1,8%)	0,09 (0,00; 1,93) p = 0,1249	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2067
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,40 (0,06; 34,12) p = 0,8361	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6052
• hiperbilirubinemia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS
• zapalenie dróg żółciowych	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS	NS
• cholestaza	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,40 (0,06; 34,12) p = 0,8361	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6052
Zaburzenia układu nerwowego	6 (2,5%)	2 (1,8%)	1,39 (0,29; 6,80) p = 0,6810	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,6608
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	10 (4,1%)	9 (8,0%)	0,52 (0,22; 1,24) p = 0,1375	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1760
• zator tętnicy płucnej	0 (0,0%)	3 (2,7%)	0,07 (0,00; 1,28) p = 0,0725	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1057
• duszność	4 (1,7%)	1 (0,9%)	1,86 (0,21; 16,44) p = 0,5772	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5267

Zdarzenie niepożądane	T-DM1 N = 241 n* (%)	TPC N = 112 n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0 (0,0%)	4 (3,6%)	0,05 (0,00; 0,96) p = 0,0465	-0,04 (-0,07; 0,00) NNT = 28 (14; 1265) p = 0,0552

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W subpopulacji chorych, u których wyjściowo nie stwierdzano przerzutów do wątroby leczenie T-DM1 związane było ze znamienne niższą częstością występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego w ≥ 3 . stopniu nasilenia, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej [RR = 0,44 (95% CI: 0,25; 0,78); NNT = 10 (95% CI: 6; 42)], w tym neutropenii [RR = 0,20 (95% CI: 0,08; 0,50); NNT = 10 (95% CI: 7; 28)] i gorączki neutropenicznej [RR = 0,09 (95% CI: 0,01; 0,79); NNT = 25 (95% CI: 13; 717)].

U chorych leczonych T-DM1, w ramach analizowanej subpopulacji, istotnie rzadziej w ≥ 3 stopniu nasilenia występowała także biegunka [RR = 0,19 (95% CI: 0,04; 0,94); NNT = 28 (v14; 280)], zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania [RR = 0,21 (95% CI: 0,08; 0,59); NNT = 13 (95% CI: 8; 52)] oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej [RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,96); NNT = 28 (95% CI: 14; 1265)].

3.3.3.2.2. Parametry laboratoryjne

Autorzy doniesienia *Miles 2014* przedstawili również dane na temat częstości występowania zaburzeń parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia wśród chorych włączonych do badania *TH3RESA*, u których nie stwierdzono obecności przerzutów do wątroby (pomiarów dokonywano w dniu 1. każdego cyklu). Dla każdego zdarzenia oszacowano różnice ryzyka względnego jego wystąpienia w ramionach interwencji i kontroli; wartości istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 111. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia – choroby bez przerzutów do wątroby; T-DM1 vs TPC; badanie *TH3RESA* (*Miles 2014*).

Parametr laboratoryjny	T-DM1 N = 240 n* (%)	TPC N = 106 n* (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Płytki krwi	8 (3,3%)	1 (0,9%)	3,53 (0,45; 27,90) p = 0,2312	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1090
Hemoglobina	8 (3,3%)	6 (5,7%)	0,59 (0,21; 1,66) p = 0,3153	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3569
Neutropenia	7 (2,9%)	15 (14,2%)	0,21 (0,09; 0,49) p = 0,0004	-0,11 (-0,18; -0,04) NNT = 9 (6; 24) p = 0,0016
AST	3 (1,3%)	3 (2,8%)	0,44 (0,09; 2,15) p = 0,3119	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3701
ALT	3 (1,3%)	3 (2,8%)	0,44 (0,09; 2,15) p = 0,3119	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3701
Fosfataza alkaliczna	2 (0,8%)	2 (1,9%)	0,44 (0,06; 3,09) p = 0,4106	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4663

Parametr laboratoryjny	T-DM1	TPC	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N = 240	N = 106		
	n* (%)	n* (%)		
Całkowite stężenie bilirubiny	0 (0,0%)	1 (0,9%)	0,15 (0,01; 3,60) p = 0,2408	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4215
Kreatynina	2 (0,8%)	0 (0,0%)	2,22 (0,11; 45,85) p = 0,6057	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3690

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W subpopulacji chorych bez wyjściowej obecności przerzutów do wątroby leczenie T-DM1 związane było ze znamienne niższą, w porównaniu do grupy kontrolnej, częstością występowania nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych w ≥ 3 . stopniu nasilenia w postaci neutropenii: RR = 0,21 (95% CI: 0,09; 0,49); NNT = 9 (95% CI: 6; 24).

3.3.3.2.3. Zgony o możliwym związku z AEs

Autorzy analizy *Miles 2014* zaprezentowali również dane dotyczące liczby zgonów potencjalnie spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi wśród chorych, u których wyjściową nieobecnością przerzutów do wątroby, które podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 112. Liczba i odsetek zgonów spowodowanych AEs – chorzy bez przerzutów do wątroby; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).

Grupa	T-DM1		TPC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
Chorzy bez przerzutów do wątroby	241	3 (1,2%)	112	2 (1,8%)	0,70 (0,12; 4,11) p = 0,6903	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,7074

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko względne wystąpienia zgonu związanego z AE oszacowane w podgrupie chorych bez wyjściowej obecności przerzutów w wątrobie nie różniło się znamienne wśród chorych leczonych T-DM1 w porównaniu do grupy TPC.

Przyczynami zgonów wśród chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną były zapalenie płuc – *pneumonitis* (n = 1), posocznica (n = 1) i zapalenie płuc – *pneumonia* (n = 1), a wśród chorych leczonych TPC – zator tętnicy płucnej (n = 1) i niekardiogeny obrzęk płuc (n = 1).

3.3.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

W subpopulacji chorych z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby leczenie T-DM1 związane było ze znamienne niższą częstością występowania jakichkolwiek AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej: RR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,99), NNT = 8 (95% CI: 4; 382). W ramieniu T-DM1 obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaburzeń krwi i układu chłonnego w ≥ 3 . stopniu nasilenia: RR = 0,40 (95% CI: 0,22; 0,72), NNT = 7 (95% CI: 4;

22), w tym neutropenii: RR = 0,12 (95% CI: 0,04; 0,34); NNT = 6 (95% CI: 4; 12). Ryzyko zgonu związanego z AE nie różniło się istotnie pomiędzy ramionami T-DM1 i TPC.

W subpopulacji chorych, u których wyjściowo nie stwierdzano przerzutów do wątroby leczenie T-DM1 związane było ze znamienne niższą częstością występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego w ≥ 3 . stopniu nasilenia, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej: RR = 0,44 (95% CI: 0,25; 0,78), NNT = 10 (95% CI: 6; 42), w tym neutropenii: RR = 0,20 (95% CI: 0,08; 0,50), NNT = 10 (95% CI: 7; 28) i gorączki neutropenicznej: RR = 0,09 (95% CI: 0,01; 0,79), NNT = 25 (95% CI: 13; 717). U chorych leczonych T-DM1, w ramach analizowanej subpopulacji, istotnie rzadziej w ≥ 3 stopniu nasilenia występowała także biegunka: RR = 0,19 (95% CI: 0,04; 0,94), NNT = 28 (14; 280); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: RR = 0,21 (95% CI: 0,08; 0,59), NNT = 13 (95% CI: 8; 52) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,96), NNT = 28 (95% CI: 14; 1265). Ryzyko zgonu związanego z AE nie różniło się istotnie pomiędzy ramionami T-DM1 i TPC.

3.4. Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.4.1. 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 2017).

Tabela 113. 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 metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę 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.

3.4.2. Narzędzie AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu analizowanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),

- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie, w sytuacji kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*) następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedź. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 114. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	<p>Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO?</p> <p><i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i></p>	-	<ul style="list-style-type: none"> populacja interwencja komparator punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) <p><u>Komentarz:</u> czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.</p>
2.	<p>Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu?</p> <p><i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i></p>	<p>Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe:</p> <ul style="list-style-type: none"> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego 	<p>Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	<p>Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?</p> <p><i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i></p>	-	<p>W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	<p>Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania?</p> <p><i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i></p>	<p>Spełnione wszystkie z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania 	<p>Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	<p>Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?</p> <p><i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i></p>	-	<p>Spełniona jedna z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	<p>Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?</p>	-	<p>Spełniona jedna z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>		uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic <ul style="list-style-type: none"> 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$†
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	<ul style="list-style-type: none"> przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> populacja interwencja komparatory punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>) 	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych^: <ul style="list-style-type: none"> szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	<p>Ocena RoB wynikającego z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności) <p>Ocena RoB wynikającego z:</p> <ul style="list-style-type: none"> obecności czynników zakłócających <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>) 	<p>RCTs</p> <p>Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowej techniki randomizacji <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych <p>nie-RCT</p> <p>Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z:</p> <ul style="list-style-type: none"> metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	-	<ul style="list-style-type: none"> podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical</i>	-	<p>RCTs</p> <p>Spełnione wszystkie z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>combination of results?</i>		<p>syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi</p> <ul style="list-style-type: none"> zbadano przyczyny heterogeniczności <p>nie-RCT</p> <p>Spełnione wszystkie z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	<p>Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych?</p> <p><i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i></p>	-	<ul style="list-style-type: none"> przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	<p>Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB?</p> <p><i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i></p>	-	<ul style="list-style-type: none"> do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu?</p> <p><i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i></p>	-	<ul style="list-style-type: none"> brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	<p>Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu?</p> <p><i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and</i></p>	-	<ul style="list-style-type: none"> wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>discuss its likely impact on the results of the review?</i>		
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	-	<ul style="list-style-type: none"> • autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub • autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisane go leczenia (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji stosowane leczenie będzie błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie, autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwi autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

3.4.3. Kwestionariusz FACT-B

Kwestionariusz FACT-B (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast*) to złożony instrument służący ocenie funkcjonowania chorych na raka piersi, który składa się z 37 pytań ujętych w 5 podskalach oceniających funkcjonowanie fizyczne (7 pytań), społeczne (7 pytań) oraz emocjonalne (6 pytań), ogólne funkcjonowanie (7 pytań), a także dodatkowe elementy istotne dla jakości życia kobiet z rakiem piersi (10 pytań). Na każde pytanie udzielana jest odpowiedź w skali 0-4 punktowej, gdzie najniższy wynik oznacza najlepszą jakość życia. Kwestionariusz wypełniany jest samodzielnie przez pacjentkę, a po wypełnieniu musi zostać odesłany podmiotowi przeprowadzającemu ocenę w ciągu 7 dni. Odpowiedzi uzyskane w ramach kwestionariusza FACT-B umożliwiają obliczenie punktacji TOI-PFB (*Trial Outcome Index-Physical/Functional/Breast score*), która stanowi składową FACT-B, zawierającą podskalę oceniającą BCS (*Breast Cancer Subscale*) – specyficzną dla chorych na raka piersi (*Brady 1997, Welslau 2014, FACIT 2013*).

3.4.4. Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda

W celu dokładnego określenia rokowań, a także podjęcia decyzji co do sposobu dalszego leczenia, konieczne jest określenie stopnia sprawności pacjenta z chorobą nowotworową. Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi służących ocenie stanu sprawności jest skala ECOG/WHO/Zubroda (zwanej też skalą ECOG, Zubroda-WHO lub skalą WHO), której poszczególne stopnie wraz z opisem przedstawiono w tabeli poniżej (*Oken 1982, Rzyman 2008*).

Tabela 115. Ocena stanu sprawności chorych według skali ECOG/WHO/Zubroda.

Stopień	Opis
0	Bezobjawowy. Pełna aktywność.
1	Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę.
2	Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku.
3	Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku.
4	Przebywa cały czas w łóżku.
5	Zgon.

Skala ta składa się z sześciu stopni, od 0 do 5, gdzie 0 określa stan pełnej aktywności, bez objawów choroby, natomiast stopień 5. to śmierć.

3.4.5. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30/QLQ-BM22

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia, podskalę funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskalę objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatek dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo (Dancey 2004).

Moduł kwestionariusza EORTC QLQ-BM22 jest narzędziem służącym ocenie dolegliwości bólowych, głównie u pacjentów z obecnością przerzutów do kości. Składa się z 22 pytań oceniających różne aspekty choroby związane z bólem, których pacjent doświadczył w ciągu tygodnia poprzedzającego ocenę. Ocenę wykonuje się we wspomnianej 4-stopniowej skali porządkowej. W obrębie tych pytań można wyróżnić cztery kategorie: miejsca bólu (ang. *painful sites*) charakterystyki bólu (ang. *pain characteristics*), wpływu bólu na funkcjonowanie (ang. *functional interference*) oraz wpływu bólu na funkcjonowanie psychospołeczne (ang. *psychosocial aspects*). Uwzględniany w niniejszej analizie wskaźnik bólu (*pain characteristics index*) obejmuje 3 pytania dotyczące odczuwania w uprzednim tygodniu ciągłego bólu, przemijającego bólu lub bólu nie ustępującego po podaniu leków (EORTC 2018).

3.4.6. Skala DAS

Skala DAS (z ang. *Diarrhea Assessment Scale*) służy ocenie jakości życia chorych u których występuje biegunka i ocenia 4 objawy związane z tym zdarzeniem niepożądanym: częstość (ang. *frequency*), nasilenie konieczności oddania stolca (ang. *urgency*), konsystencję stolca (ang. *consistency*) oraz dyskomfort związany z biegunką (ang. *discomfort*). Pacjent ocenia każdy z tych elementów w skali od 0-3 i wynik jest sumowany, dając skalę 0-12, gdzie zero oznacza brak biegunki, natomiast 12 – bardzo ciężką biegunkę (Welslau 2014, Chambers 1997).

3.4.7. 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 116. 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.

3.4.8. 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 2014).

*Tabela 117. 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?

3.5. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 118. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizami.

Domena narzędzia AMSTAR2	Ma 2016	Shen 2016	Yu 2015	Yen 2017
[1] Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
[2] Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS	NIE SPEŁNIONO Brak informacji nt. protokołu. Autorzy napisali, że ustalono <i>a priori</i> cel PS jako zbadanie skuteczności klinicznej T-DM1 poprzez ocenę następujących punktów końcowych: OS, PFS, ORR, SPF i częstość AEs.	NIE SPEŁNIONO Brak informacji nt. protokołu. We wstępie przeglądu autorzy zadeklarowali, że ustalonym <i>a priori</i> celem przeglądu jest ocena AEs (wyniki OR) oraz PFS i OS (wyniki HR).	NIE SPEŁNIONO Podano informację o braku pisemnego protokołu i jego rejestracji. We wstępie do PS autorzy przedstawili motywację do przeprowadzenia metaanalizy pośredniej: • brak badań RCT bezpośrednio porównujących schematy leczenia BC celowanego na HER2+HER2+, uwzględniające lapatynib, pertuzumab i T-DM1; porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanych na HER2+: trastuzumabu, pertuzumabu, T-DM1 i lapatynibu w połączeniu ze standardowo stosowanym leczeniem poprzez analizę OS, ORR i AEs.	NIE SPEŁNIONO Brak informacji nt. protokołu. Autorzy napisali jedynie, że przegląd miał na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania T-DM1 w odniesieniu do innych terapii anty-HER2 w populacji chorych na przerzutowego raka piersi HER2+.
[3] Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
[4] Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych	NIE SPEŁNIONO Przeszukano 6 baz danych (w tym Pubmed i CENTRAL); podano zastosowaną strategię i słowa kluczowe; wprowadzono restrykcję językową (j. chiński i j. angielski) włączanych badań bez jej uzasadnienia.	NIE SPEŁNIONO Przeszukano 1 bazę danych (Pubmed), dodatkowo Clinical-Trials.gov; podano zastosowaną strategię i słowa kluczowe; nie wprowadzono ograniczeń językowych i czasowych.	NIE SPEŁNIONO Przeszukano 1 bazę danych (Pubmed), dodatkowo Clinical-Trials.gov i piśmiennictwo włączonych badań; podano słowa kluczowe i zastosowaną strategię, wprowadzono kryteria językowe (tylko j. angielski) bez uzasadnienia ich.	SPEŁNIONO Przeszukano 3 bazy danych (w tym Pubmed, Embase i Web of Science), dodatkowo piśmiennictwo włączonych badań; podano zastosowaną strategię i słowa kluczowe; nie wprowadzono ograniczeń językowych.
[5] Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
[6] Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
[7] Dostarczenie listy i uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań	NIE SPEŁNIONO W diagramie przepływu podano przyczyny wykluczenia publikacji analizowanych	NIE SPEŁNIONO W diagramie przepływu podano przyczyny wykluczenia publikacji analizowanych w pełnym tekście	NIE SPEŁNIONO W diagramie przepływu podano przyczyny wykluczenia publikacji analizowanych	NIE SPEŁNIONO W diagramie przepływu podano przyczyny wykluczenia publikacji analizowanych

Domena narzędzia AMSTAR2	Ma 2016	Shen 2016	Yu 2015	Yen 2017
analizowanych w pełnym tekście	wanych w pełnym tekście (z ang. <i>flow diagram</i>), jednak nie podano ich referencji.	(z ang. <i>flow diagram</i>), jednak nie podano ich referencji.	wanych w pełnym tekście (z ang. <i>flow diagram</i>), jednak nie podano ich referencji.	wanych w pełnym tekście (z ang. <i>flow diagram</i>), jednak nie podano ich referencji.
[8] Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
[9] Odpowiednia technika oceny RoB w każdym z włączonych do PS badaniu pierwotnym, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> - zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> - czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. Confounding Bias) oraz doбором próby	NIE SPEŁNIONO Zwrócono uwagę na duże dysproporcje w liczebności grup pomiędzy badaniami <i>EMILIA</i> i <i>TH3RESA</i> a pozostałymi włączonymi; podkreślono fakt niejednorodnej metodyki przeprowadzenia badań.	NIE SPEŁNIONO Oceniono (lecz nie podano wyników tej oceny) heterogeniczność włączonych badań poprzez analizę różnic w: regionie pochodzenia pacjentów, rasie, wcześniejszym leczeniu, stopienia sprawności wg ECOG. Zwrócono uwagę na następujące ograniczenia badań pierwotnych, mogące generować błąd systematyczny w analizie PS: ○ brak analiz w podgrupach ze względu na podtyp i stopień zaawansowania BC, istotnych ze względu na wpływ na punkty końcowe PFS i OS, ○ w badaniach pierwotnych dot. T-DM1 nie analizowano częstości występowania AEs związanych z ciężką i z toksycznością kardiologiczną, które raportowano w związku ze stosowaniem trastuzumabu, ○ brak wyników AEs w badaniu Miller 2014 dot. stosowania pertuzumabu oraz brak oceny interakcji pomiędzy T-DM1 i pertuzumabem.	SPEŁNIONO Jakość metodologiczną badań oceniono jako umiarkowaną; oceniono ryzyko wystąpienia błędów związanych z: ○ przydzielaniem chorych do grup, ○ ukryciem alokacji, ○ zaślepieniem ○ niekompletnością danych, selektywnością raportowania wyników (i inne czynniki zakłócające).	SPEŁNIONO Jakość metodologiczną 3 badań oceniono jako niską, a 2 jako niejasną; oceniono ryzyko wystąpienia błędów systematycznych, w tym związanych z: ○ przydzielaniem chorych do grup, ○ ukryciem alokacji, ○ zaślepieniem, ○ okresem obserwacji, analizą ITT.
[10] Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
[11] Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy	SPEŁNIONO Wykonano metaanalizę typu <i>pair-wise</i> . Zastosowano model efektów stałych lub losowych w zależności od wyniku testu na heterogeniczność (test Q : $p < 0,10$ – model efektów stałych) oraz wartości współczynnik I² : ($I^2 > 50\%$ – model efektów losowych).	SPEŁNIONO Zastosowano model efektów stałych lub losowych w zależności od wartości współczynnik I² : ($I^2 > 50\%$ – model efektów losowych). Wykonano osobne metaanalizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach RCT i jednoramiennych.	SPEŁNIONO Wykonano metaanalizę pośrednią (NMA) wyników w badaniach RCT. Wyniki przedstawiono graficznie w postaci wykresu <i>rank-gram</i> . Model efektów stałych lub losowych stosowano w zależności od wartości współczynnik I² oraz na podstawie wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>). Wykonano analizę w podgrupie chorych na zaawansowanego raka piersi.	SPEŁNIONO Zastosowano model efektów stałych lub losowych w zależności od wartości współczynnik I² : ($I^2 > 50\%$ – model efektów losowych). Wykonano osobne metaanalizy skuteczności w podgrupach pacjentów stosujących T-DM1 w 1. linii leczenia i dalszych.
[12] Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych na końcowe oszacowanie efektu i/lub różnic w wyni-	SPEŁNIONO Wymieniono następujące ograniczenia potencjalnie wpływające na wyniki metaanalizy: • nie wszystkie badania były wieloośrodkowe i	SPEŁNIONO Wymieniono następujące ograniczenia potencjalnie wpływające na wyniki metaanalizy: • we włączonych badaniach (a zatem i w metaanalizie) nie uwzględniono analiz w pod-	SPEŁNIONO Wymieniono następujące ograniczenia potencjalnie wpływające na wyniki metaanalizy: • w większości włączonych badań, oceniających	SPEŁNIONO Wymieniono następujące ograniczenia potencjalnie wpływające na wyniki metaanalizy: • relatywnie średnia wielkość populacji anali-

Domena narzędzia AMSTAR2	Ma 2016	Shen 2016	Yu 2015	Yen 2017
kach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi	<p>randomizowane;</p> <ul style="list-style-type: none"> • ze względu na nieprawidłową grupę kontrolną nie włączono do PS badań, które wykazały wysoką skuteczność T-DM1; • jedynie 2 z 8 badań są badaniami fazy III z licznymi grupami uczestników; • dane uwzględnione w metaanalizie pochodzą wyłącznie z opublikowanych badań (<i>publication bias</i>), a nie z rekordów poszczególnych pacjentów; • występują różnice w metodyce włączonych badań. 	<p>grupach pacjentów ze względu na stopień i podtyp raka piersi, które znacząco wpływają na wyniki PFS i OS;</p> <ul style="list-style-type: none"> • w badaniach pierwotnych nie oceniono wpływu T-DM1 na toksyczność kardiologiczną oraz AEs u kobiet w ciąży i płodów, które wykazano dla trastuzumabu; • brak analiz bezpieczeństwa dot. interakcji leków podawanych w skojarzeniu (T-DM1 + pertuzumab) 	<p>profil bezpieczeństwa związany z zaburzeniami jelit i żołądka, raportowano wyłącznie zdarzenia st. ≥ 3 zamiast st. 1-4;</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość metodologiczną włączonych badań pierwotnych oceniono na umiarkowaną • część badań jest typu <i>open label</i>, a w przypadku części badań z randomizacją brak dokładnego opisu zaślepienia • zaznaczono, że niemożliwe jest uniknięcie błędów związanych z selekcją chorych do grup 	<p>zowanych prób, co może spowodować przeszacowanie efektu terapeutycznego w porównaniu do badań włączających większą liczbę pacjentów;</p> <ul style="list-style-type: none"> • duże zróżnicowanie populacji uwzględnionych w poszczególnych włączonych do analizy badaniach (np. pod względem ECOG czy statusu receptorów hormonalnych), co wpływa na zwiększoną heterogeniczność; • finansowanie włączonych badań przez firmy farmaceutyczne, co może powodować, że ich wyniki mogą być zaburzone przez konflikt interesów

SPEŁNIONO

Wymieniono następujące ograniczenia potencjalnie wpływające na wyniki metaanalizy:

- we włączonych badaniach (a zatem i w metaanalizie) nie uwzględniono analiz w podgrupach pacjentów ze względu na stopień i podtyp raka piersi, które znacząco wpływają na wyniki PFS i OS;
- w badaniach pierwotnych nie oceniono wpływu T-DM1 na toksyczność kardiologiczną oraz AEs u kobiet w ciąży i płodów, które wykazano dla trastuzumabu;
- brak analiz bezpieczeństwa dot. interakcji leków podawanych w skojarzeniu (T-DM1 + pertuzumab)

SPEŁNIONO

Rozważono błąd związany z dystrybucją i implementacją danych; niejednakową metodyką badań włączonych do metaanaliz oraz wybiórczym raportowaniem wyników w badaniach pierwotnych.

[13] Odniesienie się w czasie interpretacji/dyskusji wyników do RoB

SPEŁNIONO

Zwrócono uwagę na połączenie wyników badań pacjentów leczonych w różnych liniach (I i kolejne); niejasno opisane metody zaślepienia, niemożliwość uniknięcia błęd publikacji; małej liczby włączonych badań.

SPEŁNIONO

Zwrócono uwagę na średnią wielkość populacji analizowanych badań RCT oraz różnice kliniczne w wyjściowych charakterystykach uwzględnionych w nich chorych.

SPEŁNIONO

Zwrócono uwagę na heterogeniczność populacji chorych włączonych do badań pierwotnych [chorzy otrzymujący leczenie różnych linii (I i kolejnych)], w związku z czym wykonano metaanalizy w warstwach wyodrębnionych ze względu na linię leczenia. Ponadto zaobserwowano heterogeniczność interwencji, których wyniki połączone (różne dawkowanie tego samego leku).

NIE SPEŁNIONO

Dokonano analizy heterogeniczności na podstawie regionu pochodzenia pacjentów, rasy, rodzaju terapii i wcześniejszego leczenia oraz statusu wydolności wg ECOG. Nie wykonano metaanaliz w podgrupach ze względu na stopień zaawansowania raka, który ma potencjalny wpływ na wyniki leczenia.

NIE SPEŁNIONO

Zwrócono uwagę na heterogeniczność związaną z metodyką badań włączanych do metaanaliz, rozmiarem badań i liczbą ośrodków, z których rekrutowano do pierwotnych badań. Nie wykonano metaanaliz w warstwach.

[14] Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS

SPEŁNIONO

Zwrócono uwagę na heterogeniczność populacji chorych włączonych do badań. Wykonano metaanalizy w warstwach wyodrębnionych ze względu na linię leczenia T-DM1.

NIE SPEŁNIONO

W dyskusji podkreślono wystąpienie błędu publikacji jako niemożliwego do

NIE SPEŁNIONO

Nie wykonano oceny ryzyka wystąpienia błędu publikacji.

SPEŁNIONO

Wykonano testy Egger'a i Begg'a.

SPEŁNIONO

Wykonano testy Egger'a i Begg'a.

[15] Ocena RoB publikacji (z ang. Publication Bias) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w

Domena narzędzia AMSTAR2	Ma 2016	Shen 2016	Yu 2015	Yen 2017
którym wykonano metaanalizę			ominięcia. Brak odpowiednich testów i analiz graficznych.	
[16] Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocena wiarygodności wyników PS	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

3.6. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badanie RCT – EMILIA

- Krop 2015** Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, Miles D, Samant M, Welslau M, Diéras V. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015; 26(1):113-119
- Diéras 2017** Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, Krop IE, Blackwell K, Hoersch S, Xu J, Green M, Gianni L. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(6):732-742
- Verma 2012** Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(19):1783-1791
- Welslau 2014** Welslau M, Diéras V, Sohn JH, Hurvitz SA, Lalla D, Fang L, Althaus B, Guardino E, Miles D. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2014; 120(5):642-651
- Diéras 2016** Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, Krop I, Blackwell K, Kang B, Xu J, Green M, Gianni L. Trastuzumab emtansine improves overall survival versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer: Final results from the phase 3 EMILIA study. [abstract]. In: *Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2015 Dec 8-12; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res* 2016;76(4 Suppl):Abstract nr P4-14-01.
- Miles 2014** Miles D, Wildiers H, Harbeck N, Green MC, Samant M, Mark D, Pegram MD. Retrospective analysis of toxicity in patients (pts) with liver metastases (mets) from phase 3 studies of trastuzumab emtansine (TDM1) in pts with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 609) + poster
Dostępne online pod adresem: <http://meetinglibrary.asco.org/content/96949?media=vm&poster=1>
Data ostatniego dostępu: 17 sierpnia 2015 r.
- Verma 2012a** Verma s, Miles D, Gianni L, Krop I, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh D, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K. Results from EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). *Annals of Oncology* 2012;23(suppl 9):ixe5,LBA12.

Badanie RCT – TH3RESA

- Krop 2014** Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, Yu R, Leung AC, Wildiers H. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7):689-699
- Krop 2017** Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, Hoersch S, Smitt M, Wildiers H. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(6):743-754
- Miles 2014** Miles D, Wildiers H, Harbeck N, Green MC, Samant M, Mark D, Pegram MD. Retrospective analysis of toxicity in patients (pts) with liver metastases (mets) from phase 3 studies of trastuzumab emtansine (TDM1) in pts with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 609) + poster
Dostępne online pod adresem: <http://meetinglibrary.asco.org/content/96949?media=vm&poster=1>
Data ostatniego dostępu: 17 sierpnia 2015 r.
- Bartley 2014** Bartley K, Wildiers H, Kim SB, Krop IE, Kang J, Ron Yu R, Leung ACF, Trudeau C, Gonzalez-Martin A. Patient-reported outcomes (PROs) from TH3RESA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients with pretreated HER2-positive advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:26_suppl, 153-153

Badania bez randomizacji

- Burris 2011** Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, Tan-Chiu E, Krop IE, Michaelson RA, Girish S, Amler L, Zheng M, Chu YW, Klencke B, O'Shaughnessy JA. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29(4):398-405
- Gupta 2013** Gupta M, Wang B, Carrothers TJ, LoRusso PM, Chu YW, Shih T, Loecke D, Joshi A, Saad O, Yi JH, Girish S. Effects of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) on QT Interval and Safety of Pertuzumab Plus T-DM1 in Patients With Previously Treated Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013; 2(1):11-24
- Krop 2012** Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, Guardino E, Lu M, Zheng M, Girish S, Amler L, Winer EP, Rugo HS. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2012; 30(26):3234-3241

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

- Dzimitrowicz 2016** Dzimitrowicz H, Berger M, Vargo C, Hood A, Abdelghany O, Raghavendra AS, Tripathy D, Valero V, Hatzis C, Pusztai L, Murthy R. T-DM1 Activity in Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancers That Received Prior Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. *J Clin Oncol* 2016; 34(29):3511-3517
- Fabi 2017** Fabi A, De Laurentiis M, Caruso M, Valle E, Moscetti L, Santini D, Cannita K, Carbognin L, Ciccarese M, Rossello R, Arpino G, Leonardi V, Montemurro F, Verde N, Generali D, Zambelli A, Scandurra G, Russillo M, Paris I, D'Ottavio AM, Filippelli G, Giampaglia M, Stani S, Fabbri A, Alesini D, Cianniello D, Giannarelli D, Cognetti F. Efficacy and safety of T-DM1 in the 'common-practice' of HER2+ advanced breast cancer setting: a multicenter study. *Oncotarget* 2017; 8(38):64481-64489
- Jacot 2016** Jacot W, Pons E, Frenel J-S, Guiu S, Levy C, Heudel PE, Bachelot T, D'Hondt V, Darlix A, Firmin N, Romieu G, Thezenas S, Dalenc F. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 157(2):307-318
- Okines 2017** Okines A, Irfan T, Khabra K, Smith I, O'Brien M, Parton M, Noble J, Stanway S, Somaiah N, Ring A, Johnston S, Turner N. Development and responses of brain metastases during treatment with trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2 positive advanced breast cancer: A single institution experience. *Breast J* 2017
- Vici 2017** Vici P, Pizzuti L, Michelotti A, Sperduti I, Natoli C, Mentuccia L, Di Lauro L, Sergi D, Marchetti P, Santini D, Magnolfi E, Iezzi L, Moscetti L, Fabbri A, Cassano A, Grassadonia A, Omarini C, Piacentini F, Botticelli A, Bertolini I, Scinto AF, Zampa G, Mauri M, D'Onofrio L, Sini V, Barba M, Maugeri-Sacca M, Rossi E, Landucci E, Tomao S, Alberti AM, Giotta F, Ficorella C, Adamo V, Russo A, Lorusso V, Cannita K, Barni S, Laudadio L, Greco F, Garrone O, Della Giulia M, Marolla P, Sanguineti G, Di Cocco B, Ciliberto G, De Maria R, Gamucci T. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: a real-world experience. *Oncotarget* 2017; 8(34):56921-56931
- Yardley 2015** Yardley DA, Krop IE, LoRusso PM, Mayer M, Barnett B, Yoo B, Perez EA. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients With HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with chemotherapy and 2 or more HER2-targeted agents: Results from the T-PAS expanded access study. *Cancer J* 2015; 21(5):357-364

3.7. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia

<p>Bartsch R, Berghoff AS, Vogl U, Rudas M, Bergen E, Dubsy P, Dieckmann K, Pinker K, Bago-Horvath Z, Galid A, Oehler L, Zielinski CC, Gnant M, Steger GG, Preusser M. Activity of T-DM1 in Her2-positive breast cancer brain metastases. <i>Clin Exp Metastasis</i> 2015; 32(7):729-737</p>	<p>Niewłaściwa metodyka – zbyt niska liczebność próby (N=10)</p>
<p>Baselga J, Lewis Phillips GD, Verma S, Ro J, Huober J, Guardino AE, Samant MK, Olsen S, de Haas SL, Pegram MD. Relationship between Tumor Biomarkers and Efficacy in EMILIA, a Phase III Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. <i>Clin Cancer Res</i> 2016; 22(15):3755-3763</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do RCT <i>EMILIA</i>, oceniająca związek skuteczności T-DM1 z określonymi biomarkerami (OS, PFS i ORR w podgrupach wyróżnionych ze względu na biomarkery)</p>
<p>Beeram M, Krop IE, Burris HA, Girish SR, Yu W, Lu MW, Holden SN, Modi S. A phase 1 study of weekly dosing of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with advanced human epidermal growth factor 2-positive breast cancer. <i>Cancer</i> 2012; 118(23):5733-5740</p>	<p>Niewłaściwa interwencja – T-DM1 podawany w schemacie raz na tydzień</p>
<p>Chen SC, Quartino A, Polhamus D, Riggs M, French J, Wang X, Vadhavkar S, Smitt M, Hoersch S, Strasak A, Jin JY, Girish S, Li C. Population pharmacokinetics and exposure-response of trastuzumab emtansine in advanced breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-targeted regimens. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2017</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do RCT <i>TH3RESA</i>, oceniająca <i>post-hoc</i> parametry farmakokinetyczne oraz związek skuteczności i bezpieczeństwa z ekspozycją na lek (<i>exposure-response analyses</i>)</p>
<p>de Vries CL, Linn SC, Brandsma D. Response of symptomatic brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer with T-DM1. <i>J Neurooncol</i> 2016; 127(2):401-403</p>	<p>Niewłaściwa metodyka – opis przypadku (N=1)</p>
<p>Diéras V, Harbeck N, Budd GT, Greenon JK, Guardino AE, Samant M, Chernyukhin N, Smitt MC, Krop IE. Trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: an integrated safety analysis. <i>J Clin Oncol</i> 2014; 32(25):2750-2757</p>	<p>Niewłaściwa metodyka – badanie wtórne, nie stanowiące przeglądu systematycznego</p>
<p>Fabi A, Giannarelli D, Moscetti L, Santini D, Zambelli A, Laurentis M, Caruso M, Generali D, Valle E, Leonardi V, Cannita K, Arpino G, Filippelli G, Ferretti G, Giampaglia M, Montemurro F, Nistico C, Gasparro S, Cognetti F. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2+ advanced breast cancer patients: does pretreatment with pertuzumab matter?. <i>Future Oncol</i> 2017; 13:2791-2797</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do włączonego badania <i>Fabi 2017</i>, która została przeprowadzona na mniejszej liczbie pacjentów z mniejszej liczby ośrodków niż w publikacji głównej (107 z 303 chorych [35,3%]), analizę przeprowadzono w dwóch podgrupach (pacjentów otrzymujących wcześniej trastuzumab/pertuzumab i chorych otrzymujących wcześniej jedynie pertuzumab), które różniły się istotnie między sobą pod względem wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych (np. wieku, liczby miejsc przerzutów czy też odsetka chorych z przerzutami do mózgu)</p>
<p>Geraud A, Xu H P, Beuzebec P, Kirova Y M. Preliminary experience of the concurrent use of radiosurgery and T-DM1 for brain metastases in HER2-positive metastatic breast cancer. <i>J Neurooncol</i> 2017; 131:69-72</p>	<p>Niewłaściwa metodyka – zbyt niska liczebność próby (N=12)</p>
<p>Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, Guardino E, Song C, Tong B, Ng V, Chu YW, Perez EA. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2013; 31(9):1157-1163</p>	<p>Niewłaściwa populacja – chore, które nie otrzymały dotychczas żadnego systemowego leczenia MBC (T-DM1 oceniany jako leczenie 1. linii MBC)</p>
<p>Kashiwaba M, Ito Y, Takao S, Doihara H, Rai Y, Kanatani K, Takashima S, Masuda N. A multicenter Phase II study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of trastuzumab emtansine in Japanese patients with heavily pretreated HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer. <i>Jpn J Clin Oncol</i> 2016; 46(5):407-414</p>	<p>Niewłaściwa populacja – badanie ukierunkowane na ocenę leku w populacji azjatyckiej (Japonia)</p>
<p>Keith KC, Lee Y, Ewend MG, Zagar TM, Anders CK. ACTIVITY OF TRASTUZUMAB-EMTANSINE (TDM1) IN HER2-POSITIVE BREAST CANCER BRAIN METASTASES: A CASE SERIES. <i>Cancer Treat Commun</i> 2016; 7:43-46</p>	<p>Niewłaściwa metodyka – opis 4 przypadków</p>
<p>Kim SB, Wildiers H, Krop IE, Smitt M, Yu R, Lysbet de Haas S, Gonzalez-Martin A. Relationship between tumor biomarkers and efficacy in TH3RESA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs. treatment of physician's choice in previously treated HER2-positive advanced breast cancer. <i>Int J Cancer</i> 2016; 139(10):2336-2342</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do RCT <i>TH3RESA</i>, oceniająca związek pomiędzy biomarkerami związanymi z receptorem HER2 a PFS w ramach analizy eksploracyjnej</p>
<p>Kosmin M, Makris A, Jawad N, Woolf D, Miles D, Padhani AR. Splenic Enlargement and Bone Marrow Hyperplasia in Patients Receiving</p>	<p>Niewłaściwa metodyka – zbyt niska liczebność próby (N=12)</p>

Trastuzumab-Emtansine for Metastatic Breast Cancer. *Target Oncol* 2017; 12(2):229-234

Krop IE, Beeram M, Modi S, Jones SF, Holden SN, Yu W, Girish S, Tibbitts J, Yi JH, Sliwkowski MX, Jacobson F, Lutzker SG, Burris HA. Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(16):2698-2704

Li C, Agarwal P, Gibiansky E, Jin JY, Dent S, Goncalves A, Nijem I, Strasak A, Harle-Yge ML, Chernyukhin N, LoRusso P, Girish S. A Phase I Pharmacokinetic Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer and Normal or Reduced Hepatic Function. *Clin Pharmacokinet* 2016

Li C, Wang B, Chen SC, Wada R, Lu D, Wang X, Polhamus D, French J, Vadhavkar S, Strasak A, Smitt M, Joshi A, Samant M, Quartino A, Jin J, Girish S. Exposure-response analyses of trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017

Li C, Wang B, Lu D, Jin JY, Gao Y, Matsunaga K, Igawa Y, Nijem I, Lu M, Strasak A, Chernyukhin N, Girish S. Ethnic sensitivity assessment of the antibody-drug conjugate trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 78(3):547-558

Michel LL, Bermejo JL, Gondos A, Marme F, Schneeweiss A. T-DM1 as a New Treatment Option for Patients with Metastatic HER2-positive Breast Cancer in Clinical Practice. *Anticancer Res* 2015; 35(9):5085-5090

Murthy P, Kidwell KM, Schott AF, Merajver SD, Griggs JJ, Smerage JD, Van Poznak CH, Wicha MS, Hayes DF, Henry NL. Clinical predictors of long-term survival in HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 155(3):589-595

Olson EM, Lin NU, DiPiro PJ, Najita JS, Krop IE, Winer EP, Burstein HJ. Responses to subsequent anti-HER2 therapy after treatment with trastuzumab-DM1 in women with HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(1):93-97

Tripathy D, Rugo HS, Kaufman PA, Swain S, O'Shaughnessy J, Jahanzeb M, Mason G, Beattie M, Yoo B, Lai C, Masaquel A, Hurvitz S. The SystHERs registry: An observational cohort study of treatment patterns and outcomes in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *BMC cancer* 2014; 14(1)

Wang J, Song P, Schrieber S, Liu Q, Xu Q, Blumenthal G, Amiri Kordestani L, Cortazar P, Ibrahim A, Justice R, Wang Y, Tang S, Booth B, Mehrotra N, Rahman A. Exposure-response relationship of T-DM1: Insight into dose optimization for patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95(5):558-564

Watanabe J, Ito Y, Saeki T, Masuda N, Takano T, Takao S, Nakagami K, Tsugawa K, Nakagawa S, Kanatani K, Nakayama T. Safety Evaluation of Trastuzumab Emtansine in Japanese Patients with HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *In Vivo* 2017; 31(3):493-500

Yamamoto H, Ando M, Aogi K, Iwata H, Tamura K, Yonemori K, Shimizu C, Hara F, Takabatake D, Hattori M, Asakawa T, Fujiwara Y. Phase I and pharmacokinetic study of Trastuzumab emtansine in Japanese patients with her2-positive metastatic breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45(1):12-18

Yeo W, Luk M Y, Soong I S, Yuen T Y S, Ng T Y, Mo F K F, Chan K, Wong S Y, Tsang J, Leung C, Suen J J S, Ngan R K C. Efficacy and tolerability of trastuzumab emtansine in advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Hong Kong Medical Journal* 2018; 24:56-62

Niewłaściwa metodyka – badanie I fazy, w schemacie eskalacji dawki

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wyłącznie parametrów farmakokinetycznych, brak oceny skuteczności lub bezpieczeństwa

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do RCT *EMILIA*, oceniająca *post-hoc* parametry farmakokinetyczne oraz związek skuteczności i bezpieczeństwa z ekspozycją na lek (*exposure-response analyses*)

Niewłaściwa metodyka – badanie wtórne, nie stanowiące przeglądu systematycznego

Niewłaściwa metodyka – zbyt niska liczebność próby (N=23)

Niewłaściwa interwencja – terapie anti-HER2 analizowano łącznie (brak odrębnej analizy dla T-DM1)

Niewłaściwa interwencja – badanie ocenia wyniki terapii stosowanych w kolejnych liniach, po ukończeniu leczenia T-DM1

Niewłaściwy typ publikacji/brak poszukiwanych punktów końcowych – artykuł przedstawia założenia protokołu badania (brak wyników)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do RCT *EMILIA*, oceniająca *post-hoc* parametry farmakokinetyczne oraz związek skuteczności i bezpieczeństwa z ekspozycją na lek (*exposure-response analyses*)

Niewłaściwa populacja – badanie ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa wyłącznie w populacji Azjatek (Japonia), z uwagi na możliwe różnice w farmakodynamice leku w porównaniu do populacji "europejskiej", stanowiącej większość w badaniach RCT

Niewłaściwa interwencja – T-DM1 stosowano w zróżnicowanych dawkach; poszukiwaną dawkę zastosowano tylko u 5 osób

Niewłaściwa populacja – badanie ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania T-DM1 w populacji Azjatek (Hongkong), z uwagi na możliwe różnice w farmakodynamice leku w porównaniu do populacji "europejskiej", stanowiącej większość w badaniach RCT

3.8. Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Boyraz 2013** Boyraz B, Sendur MA, Aksoy S, Babacan T, Roach EC, Kizilarlanoglu MC, Petekkaya I, Altundag K. Trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(4):405-414
- Corrigan 2014** Corrigan PA, Cicci TA, Auten JJ, Lowe DK. Ado-trastuzumab Emtansine: A HER2-Positive Targeted Antibody-Drug Conjugate. *Ann Pharmacother* 2014; 48(11):1484-1493
- Dhillon 2014** Dhillon S. Trastuzumab emtansine: a review of its use in patients with HER2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab-based therapy. *Drugs* 2014; 74(6):675-686
- Giordano 2014** Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, Gonzalez-Angulo AM, Krop I, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patt DA, Perez EA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32(19):2078-2099
- Laakmann 2017** Laakmann E, Muller V, Schmidt M, Witzel I. Systemic Treatment Options for HER2-Positive Breast Cancer Patients with Brain Metastases beyond Trastuzumab: A Literature Review. *Breast Care (Basel)* 2017; 12(3):168-171
- Ma 2016** Ma B, Ma Q, Wang H, Zhang G, Zhang H, Wang X. Clinical efficacy and safety of T-DM1 for patients with HER2-positive breast cancer. *Onco Targets Ther* 2016; 9:959-976
- Martinez 2016** Martinez MT, Perez-Fidalgo JA, Martin-Martorell P, Cejalvo JM, Pons V, Bermejo B, Martin M, Albanell J, Lluch A. Treatment of HER2 positive advanced breast cancer with T-DM1: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 97:96-106
- Mendes 2015** Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L, Andrade S, Batel-Marques F. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer--a systematic review. *Breast Cancer Res* 2015; 17:140
- Nachtnebel 2013** Trastuzumab emtansine (Kadcyla™) for previously treated patients with HER2-positive advanced/metastatic breast cancer (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2013 (4)
- Nielsen 2013** Nielsen DL, Kumler I, Palshof JAE, Andersson M. Efficacy of HER2-targeted therapy in metastatic breast cancer. *MonoClonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors*. *Breast* 2013; 22(1):1-12
- Patel 2014** Patel KC, Hageman K, Cooper MR. Ado-trastuzumab emtansine for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71(7):537-548
- Schramm 2015** Schramm A, De Gregorio N, Widschwendter P, Fink V, Huober J. Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer – A Systematic Review. *Breast Care* 2015; 10(3):173-178
- Sendur 2013** Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(8):1015-1024
- Shen 2016** Shen K, Ma X, Zhu C, Wu X, Jia H. Safety and Efficacy of Trastuzumab Emtansine in Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: a Meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6:23262
- Yan 2017** Yan H, Yu K, Zhang K, Liu L, Li Y. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): a meta-analysis of randomized controlled trial. *Oncotarget* 2017; 8:102458-102467.
- Yu 2015** Yu Q, Zhu Z, Liu Y, Zhang J, Li K. Efficacy and safety of HER2-targeted agents for breast cancer with HER2-overexpression: A network meta-analysis. *PLoS ONE* 2015; 10(5)
- Zhu 2015** Zhu X, Verma S. Targeted therapy in HER2-positive metastatic breast cancer: A review of the literature. *Curr Oncol* 2015; 22:S19-S28

3.9. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Bajaj N, Shaaban H, Guron G, Maroules M. The role of Trastuzumab Emtansine as a novel-targeted therapy for HER2+ breast cancer: A systematic review. *Clin Cancer Invest J* 2013; 2(4):275-280

Baselga J, Coleman R E, Cortés J, Janni W. Advances in the management of HER2-positive early breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2017; 119:113-122

Bighin C, Pronzato P, Del Mastro L. Trastuzumab emtansine in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Future Oncol* 2013; 9(7):955-957.

Burriss HA. Trastuzumab emtansine: a novel antibody-drug conjugate for HER2-positive breast cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11(6):807-819.

Diéras V, Bachelot T. The success story of trastuzumab emtansine, a targeted therapy in HER2-positive breast cancer. *Target Oncol* 2014; 9(2):111-122.

Fernández-Abad M, López-Miranda E, Cortés J, Martínez-Jáñez N. Trastuzumab emtansine in breast cancer: Review. *Cancer Chemother Rev* 2015; 10(3):84-92.

Figuerola-Magalhaes MC, Jelovac D, Connolly R, Wolff AC. Treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast* 2014; 23(2):128-136.

Giordano G, Spagnuolo A, Olivieri N, Corbo C, Campagna A, Spagnoletti I, Pennacchio RM, Campidoglio S, Pancione M, Palladino L, Villari B, Febbraro A. Cancer drug related cardiotoxicity during breast cancer treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(8):1063-1074

Haddley K. Trastuzumab emtansine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *Drugs Today (Barc)* 2013; 49(11):701-715.

Hurvitz SA, Kakkar R. The potential for trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer: latest evidence and ongoing studies. *Ther Adv Med Oncol* 2012; 4(5):235-245.

Kalsi R, Feigenberg S, Kwok Y, Tkaczuk K, Mehta M, Chumsri S. Brain metastasis and response to ado-trastuzumab emtansine: a case report and literature review. *Clin Breast Cancer* 2015; 15(2):e163-6

Karamouzis MV. T-DM1 in breast cancer therapeutics: The first

Brak znamion przeglądu systematycznego – pomimo, iż w tytule publikację określono jako przegląd systematyczny nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; w publikacji w sposób opisowy przedstawiono informacje na temat roli T-DM1 w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; opracowanie wtórne o możliwych metodach leczenia HER2+ raka piersi

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; publikacja stanowi krótkie podsumowanie oraz dyskusję z wynikami próby *Hurvitz 2013* (Hurvitz SA, Dirix L, Kocis J. Phase II randomised study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(9): 1157–1163)

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; w publikacji przedstawiono informacje na temat budowy molekularnej, farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa trastuzumabu emtansyny

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; w publikacji przedstawiono informacje na temat mechanizmu działania, farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa trastuzumabu emtansyny

Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne prezentujące informacje na temat T-DM w leczeniu raka piersi, nie podano czy w sposób systematyczny przeszukano medyczne bazy danych ani nie przedstawiono stosowanych kwerend

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; w publikacji przedstawiono opis leków stosowanych w terapii raka piersi HER2-dodatniego

Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne prezentujące informacje na temat kardiotoksyczności związanej z leczeniem w ramach terapii raka piersi, nie podano czy w sposób systematyczny przeszukano medyczne bazy danych ani nie przedstawiono stosowanych kwerend

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; w publikacji przedstawiono informacje na temat mechanizmu działania, farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa trastuzumabu emtansyny

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; w publikacji przedstawiono informacje na temat wyników badań przedklinicznych oraz klinicznych dotyczących trastuzumabu emtansyny

Inne – opis przypadku pacjentki z HER2+ rakiem piersi, odpowiadającego w obrębie przerzutów do mózgu na leczenie T-DM1 po progresji podczas wielu linii chemioterapii i radioterapii, dodatkowo przedstawiono dane literaturowe w temacie, jednak nie podano informacji wskazujących, aby wyszukiwanie tych danych przeprowadzono w sposób systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszcze-

drug of its generation. *Memo Mag Euro Med Oncol* 2013; 6(4):267-270.

Kim M, Agarwal S, Tripathy D. Updates on the treatment of human epidermal growth factor receptor type 2-positive breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26(1):27-33.

Kowalczyk L, Bartsch R, Singer C F, Farr A. Adverse Events of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer Patients. *Breast Care (Basel)* 2017; 12:401-408

Krop I, Winer EP. Trastuzumab Emtansine: A Novel Antibody-Drug Conjugate for HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(1):15-20.

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

Lambert JM, Morris CQ. Antibody-Drug Conjugates (ADCs) for Personalized Treatment of Solid Tumors: A Review. *Adv Ther* 2017; 34(5):1015-1035

LoRusso PM, Weiss D, Guardino E, Girish S, Sliwkowski MX. Trastuzumab emtansine: A unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17(20):6437-6447.

Martinez-Janez N, Chacon I, de Juan A, Cruz-Merino L, Del Barco S, Fernandez I, Garcia-Tejido P, Gomez-Bernal A, Plazaola A, Ponce J, Servitja S, Zamora P. Anti-HER2 Therapy Beyond Second-Line for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Short Review and Recommendations for Several Clinical Scenarios from a Spanish Expert Panel. *Breast Care (Basel)* 2016; 11(2):133-138

Mathew J, Perez EA. Trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a review. *Curr Opin Oncol* 2011; 23(05.01.1900):594-600.

Mignot F, Ajgal Z, Xu H, Geraud A, Chen JY, Mégnin-Chanet F, Kirova Y. Concurrent administration of anti-HER2 therapy and radiotherapy: Systematic review. *Radiother Oncol* 2017; 124(2):190-199

Miranda Romero P, Marin Gil R. Trastuzumab emtansine in locally advanced or metastatic HER2 positive breast cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report. *Farm Hosp* 2015; 39(3):171-175

Omarini C, Thanopoulou E, Johnston SRD. Pneumonitis and pulmonary fibrosis associated with breast cancer treatments. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 146(2):245-258

Oostra DR, Macrae ER. Role of trastuzumab emtansine in the treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2014; 6:103-113

gólniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; w publikacji przedstawiono informacje na temat wyników badań przedklinicznych oraz klinicznych dotyczących T-DM1

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; celem autorów było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy o terapiach anty-HER2 stosowanych w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; opracowanie wtórne o zdarzeniach niepożądanych związanych ze stosowaniem T-DM1 u pacjentów z diagnozą HER2+ raka piersi

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; w publikacji przedstawiono informacje na temat mechanizmu działania, farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa trastuzumabu emtanzyny

Inne – celem przeglądu systematycznego była ocena terapii składających się z dwóch leków celowanych na HER2; nie oceniał T-DM1 w monoterapii

Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne na temat spersonalizowanego leczenia w postaci koniugatu lek-przeciwciała w terapii guzów litych; w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; w publikacji przedstawiono informacje na temat budowy molekularnej i mechanizmu działania, farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu oraz emtanzyny oraz krótkie podsumowanie różnic pomiędzy T-DM1 a trastuzumabem

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; opracowanie wtórne na temat terapii stosowanych po 2. linii leczenia HER2+ przerzutowego raka piersi wraz z rekomendacjami

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; w publikacji przedstawiono informacje na temat mechanizmu działania, farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa T-DM1

Inne – przegląd systematyczny oceniający jednoczesne stosowanie radioterapii i T-DM1, co nie stanowiło ocenianej w raporcie interwencji

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; opracowanie wtórne o T-DM1 w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego HER2+ raka piersi

Brak znamion przeglądu systematycznego – próba nie została opisana jako przegląd systematyczny, podano informację że przeszukano bazę Pubmed w danym zakresie czasu, jednak nie zaprezentowano wykorzystanych słów kluczowych; ponadto celem publikacji nie była ocena konkretnego leku, a raczej ocena ryzyka wystąpienia zapalenia lub zwłóknienia płuc podczas terapii lekami stosowanymi w leczeniu nowotworu piersi

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz

Peddi PF, Hurvitz SA. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2014; 6(5):202-209

Peddi PF, Hurvitz SA. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. *Future Oncol* 2013; 9(02.01.1900):319-326.

Prochaska LH, Damjanov I, Ash RM, Olson JC, Khan QJ, Sharma P. Trastuzumab emtansine associated nodular regenerative hyperplasia: A case report and review of literature. *Cancer Treat Commun* 2016; 5:26-30

Recondo G Jr, de la Vega M, Galanternik F, Diaz-Canton E, Leone BA, Leone JP. Novel approaches to target HER2-positive breast cancer: trastuzumab emtansine. *Cancer Manag Res* 2016; 8:57-65

Sadeghi S, Olevsky O, Hurvitz SA. Profiling and targeting HER2-positive breast cancer using trastuzumab emtansine. *Pharmacoecon Personalized Med* 2014; 7:329-338

Sawaki M. Trastuzumab emtansine in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer in Japanese patients. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2014; 6:37-41

Squires H, Stevenson M, Simpson E, Harvey R, Stevens J. Trastuzumab Emtansine for Treating HER2-Positive, Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer After Treatment with Trastuzumab and a Taxane: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2016; 34(7):673-680

Van den Mooter T, Teuwen LA, Rutten A, Dirix L. Trastuzumab emtansine in advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15(5):749-760

liczby włączonych badań; opracowanie wtórne o T-DM1 w leczeniu HER2+ raka piersi

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objęto wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; opracowanie wtórne o T-DM1 w leczeniu HER2+ przerzutowego raka piersi

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objętego wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; w publikacji przedstawiono informacje na temat budowy molekularnej i mechanizmu działania, farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu oraz emtanzyny oraz krótkie podsumowanie różnic pomiędzy T-DM1 a trastuzumabem

Inne – opis przypadku pacjentki z przerzutowym HER2+ rakiem piersi, u której stwierdzono guzkowy przerost regeneracyjny podczas terapii T-DM1, dodatkowo przedstawiono dane literaturowe w temacie, jednak nie podano informacji wskazujących, aby wyszukiwanie tych danych przeprowadzono w sposób systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objęto wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; opracowanie wtórne o T-DM1 w leczeniu HER2+ raka piersi

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objęto wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; opracowanie wtórne o T-DM1 w leczeniu HER2+ raka piersi

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objęto wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; opracowanie wtórne o T-DM1 w leczeniu HER2+ raka piersi u pacjentów japońskich

Niewłaściwa metodyka (praca nie stanowi przeglądu systematycznego; jest to podsumowanie analizy weryfikacyjnej materiałów złożonych przez podmiot odpowiedzialny w procesie oceny zasadności finansowania terapii trastuzumabem emtanzyną w Anglii i Walii, dokonanej przez grupę ERG na zlecenie NICE)

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie wyszczególniono przeszukiwanych baz danych, słów kluczowych, okresu czasu objęto wyszukiwaniem, kryteriów selekcji badań, liczby trafień oraz liczby włączonych badań; opracowanie wtórne o T-DM1 w leczeniu HER2+ raka piersi

3.10. Analiza doniesień konferencyjnych

Włączone

- Miles 2014** Miles D, Wildiers H, Harbeck N, Green MC, Samant M, Mark D, Pegram MD. Retrospective analysis of toxicity in patients (pts) with liver metastases (mets) from phase 3 studies of trastuzumab emtansine (TDM1) in pts with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 609) + poster. Dostępne online pod adresem: <http://meetinglibrary.asco.org/content/96949?media=vm&poster=1>. Data ostatniego dostępu: 17 stycznia 2018 r.
- Verma 2012a** Verma S, Miles D, Gianni L, Krop I, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh D, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K. Results from EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). *Annals of Oncology* 2012;23(suppl 9):ix5,LBA12.
- Diéras 2016** Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, Krop I, Blackwell K, Kang B, Xu J, Green M and Gianni L. Trastuzumab emtansine improves overall survival versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer: Final results from the phase 3 EMILIA study. *Cancer Res* 2016;76(4 Suppl): Abstract nr P4-14-01.
- Bartley 2014** Bartley K, Wildiers H, Kim SB, Krop IE, Kang J, Ron Yu R, Leung ACF, Trudeau C, Gonzalez-Martin A. Patient-reported outcomes (PROs) from TH3RESA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients with pretreated HER2-positive advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:26_suppl, 153-153.

Wykluczone

- Baselga J, Verma S, Ro J, Huober J, Guardino E, Fang L, Olsen S, Phillips GL, de Haas S, Pegram M. Abstract LB-63: Relationship between tumor biomarkers (BM) and efficacy in EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res* 2013;73(8 Supplement):LB-63. Abstrakt prezentuje wyniki w podgrupach nieistotnych z perspektywy niniejszej analizy (stężenie HER2 oraz mutacja PIK3CA).
- Blackwell KL, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram MD, Oh D-Y, Dieras V, Olsen SR, Fang L, Lu MW, Guardino E, Verma S. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl):LBA1. Abstrakt nie zawiera danych, których nie przedstawiono w głównej publikacji do badania *EMILIA*.
- Krop I, Lin N, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, Miles D, Samant M, Welslau M, Dieras V. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs lapatinib plus capecitabine (XL) in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer (MBC) and central nervous system (OUN) metastases: Results from a retrospective exploratory analysis of EMILIA. *Cancer Res* 2013; 73(24). Abstrakt prezentuje wyniki w podgrupach chorych z przerzutami do centralnego układu nerwowego; wyniki tej analizy włączono do raportu w postaci publikacji pełnotekstowej *Krop 2015*.
- Pegram MD, Blackwell K, Miles D, Bianchi GV, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Oh D-Y, Dieras V, Guardino E, Olsen SR, Fang L, Lu M, Verma S. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl 27):98. Abstrakt nie zawiera danych, których nie przedstawiono w głównej publikacji do badania *EMILIA*.
- Welslau M, Diéras V, Sohn J, Hurvitz S, Lalla D, Fang L, Guardino E, Miles D. Patient-reported outcomes (PROs) from EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs capecitabine and lapatinib (XL) in HER2-positive locally advanced or MBC. *Annals of Oncology* 2012;23(suppl 9):ix120,329P. Abstrakt nie zawiera danych, których nie przedstawiono w publikacji *Welslau 2014*.
- Wang B, Jin J, Wada R, Fang L, Saad O, Olsen S, Althaus B, Swain S, Untch M, Girish S. Pharmacokinetics and exposure-efficacy relationship of trastuzumab emtansine in EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine vs capecitabine and lapatinib in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2012;72(24 Suppl):P5-18-11. Abstrakt prezentuje wyniki w podgrupach nieistotnych z perspektywy niniejszej analizy (efektywność w zależności od ekspozycji na T-DM1).

- Verma S, Dieras V, Gianni L, Miles D, Welslau M, Pegram MD, Baselga J, Guardino E, Fang L, Linehan MC, Blackwell KL. EMILIA: A phase III, randomized, multicenter study of trastuzumab-DM1 (T-DM1) compared with lapatinib (L) plus capecitabine (X) in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) and previously treated with a trastuzumab-based regimen. *Journal of Clinical Oncology* 29, no. 15_suppl, TPS116.
- Badve SS, Gokmen-Polar Y, Hoersch S, Xu J, Ruschoff J, de Haas S, Verma S. Role of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in HER2+ metastatic breast cancers (MBC) treated with trastuzumab emtansine (T-DM1) or lapatinib plus capecitabine (L+C) (EMILIA Trial). *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34, no. 15_suppl, 607.
- Lu D, Girish S, Gao Y, Wang B, Yi J-H, Guardino E, Samant M, Cobleigh M, Rimawi M, Conte P and Jin J. Population pharmacokinetics of trastuzumab emtansine, a HER2-targeted antibody-drug conjugate, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: clinical implications of the effect of various covariates. *Cancer Res* 2012;72(24 Suppl): Abstract nr P5-18-24.
- Jin J, Wang B, Gao Y, Samant M, Li Chi, Song C, Swain SM, Untch M, Girish S. Exposure-safety relationship of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31, no. 15_suppl, 646.
- Diéras V, Harbeck N, Budd GT, Greenson JK, Guardino E, Samant M, Chernykhin N, Smitt M and Krop IE. Trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: pooled safety analysis from seven studies. *Cancer Res* 2012;72(24 Suppl): Abstract nr P5-18-06.
- Wang B, Jin J, Wada R, Fang L, Lu D, Guardino E, Swain SM, Untch M, Girish S. Exposure-efficacy relationship of trastuzumab emtansine (T-DM1) in EMILIA, a phase III study of T-DM1 versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2013; 31(15).
- Kim S-B, Wildiers H, Krop IE, Leung ACF, Trudeau C, Yu R, de Haas S, Gonzalez-Martin A. Relationship between tumor biomarkers (BM) and efficacy in TH3RESA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus treatment of physician's choice (TPC) in HER2-positive advanced breast cancer (BC) previously treated with trastuzumab and lapatinib. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32, no. 15_suppl: 605.
- Wildiers H, Kim S-B, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero J-M, Yu R, Smitt M, Krop I. Trastuzumab emtansine improves overall survival versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Final overall survival results from the phase 3 TH3RESA study. *Cancer Res* 2016;76(4 Suppl): Abstract nr S5-05.
- Abstrakt nie zawiera danych, których nie przedstawiono w głównej publikacji do badania *EMILIA*.
- Abstrakt prezentuje wyniki w podgrupach nieistotnych z perspektywy niniejszej analizy (ocena roli limfocytów naciekających guza).
- Abstrakt prezentuje wyniki w podgrupach nieistotnych z perspektywy niniejszej analizy (ocena wpływu zmiennych demograficznych i patofizjologicznych na farmakokinetykę T-DM1).
- Abstrakt prezentuje dane połączone z różnych badań, w tym próby *EMILIA* – wyniki w podgrupach nieistotnych z perspektywy niniejszej analizy (bezpieczeństwo w zależności od ekspozycji na T-DM1).
- Abstrakt prezentuje dane połączone z różnych badań, w tym próby *EMILIA* – nie zawiera danych, których nie przedstawiono włączonych publikacjach do badania *EMILIA*.
- Abstrakt prezentuje wyniki w podgrupach nieistotnych z perspektywy niniejszej analizy (efektywność w zależności od ekspozycji na T-DM1).
- Abstrakt prezentuje wyniki w podgrupach nieistotnych z perspektywy niniejszej analizy (stężenie HER2 oraz mutacja PIK3CA).
- Abstrakt nie zawiera danych, których nie przedstawiono w głównej publikacji do badania *TH3RESA*.

3.11. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 23 lutego 2018 r.

Tabela 119. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	trastuzumab emtansine[all]	413
2	breast cancer[all]	356708
3	1 AND 2	314

Tabela 120. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'trastuzumab emtansine'/exp AND [embase]/lim	1775
2	'breast cancer'/de AND [embase]/lim	311824
3	1 AND 2	978

Tabela 121. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane i CRD.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	trastuzumab emtansine in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	137
2	breast cancer in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	26331
3	1 AND 2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	120

3.12. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy

3.12.1. badanie EMILIA

Tabela 122. Charakterystyka (critical appraisal) badania EMILIA.

EMILIA (identyfikatory: NCT00829166, BO21977, TDM4370g; publikacje: Verma 2012, Welslau 2014, Krop 2015, Diéras 2017; doniesienia konferencyjne Diéras 2016, Miles 2014 i Verma 2012a)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)
Liczba ośrodków	213
Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji wyniosła około 13 miesięcy dla pierwszej analizy <i>interim</i> (data odcięcia danych 14.01.2012); mediana okresu obserwacji dla drugiej analizy <i>interim</i> wykonanej jedynie dla OS wyniosła około 19 miesięcy (data odcięcia danych 31.07.2012); końcowe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego – mediana okresu obserwacji 24,1 miesiąca (data odcięcia danych: 31 grudnia 2014 r.)
Oszacowanie wielkości próby	w celu wykazania z 90% mocą statystyczną HR na poziomie 0,75 dla progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z 80% mocą statystyczną HR na poziomie 0,80 dla zgonów z jakiegokolwiek przyczyny dla porównania T-DM1 vs lapatynib + kapecytabiną, konieczne było włączenie 980 chorych
Analiza statystyczna	ocena wyższości trastuzumabu emtanzyny nad lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$; ocena statystyczna za pomocą testów log-rank i χ^2
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite • przeżycie bez progresji choroby • odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST • zmiany dawkowania oraz zużycie leków • objawy choroby • jakość życia • bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab emtanzyna (T-DM1): dożylnie w dawce 3,6 mg/kg mc. co 21 dni • lapatynib + kapecytabina: lapatynib w dawce 1250 mg dziennie w połączeniu z doustną kapecytabiną w dawce 1000 mg/m² pc. co 12 godzin (maksymalna dawka dzienna 2000 mg/m² pc.); podawane od dnia 1. do 14. w każdym z 21-dniowych cykli <p>Leczenie było kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Modyfikacja dawkowania w przypadku określonych zdarzeń niepożądanych:</p> <p>T-DM1: dozwolona dwukrotna redukcja dawki: do 3,0 mg/kg mc., następnie do 2,4 mg/kg mc.</p> <p>grupa kontrolna: dozwolona dwukrotna redukcja całkowitej dziennej dawki: kapecytabiną: o 25%, następnie o 50%; lapatynib: do 1000 mg, następnie do 750 mg.</p>	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • nieresekcyjny, miejscowo zaawansowany lub uogólniony rak piersi • mierzalne lub niemierzalne zmiany wg kryteriów RECIST • wcześniejsze leczenie: trastuzumab i taksany • progresja choroby w czasie lub po zastosowaniu terapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi lub podczas 6 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego

EMILIA (identyfikatory: NCT00829166, BO21977, TDM4370g; publikacje: *Verma 2012, Welslau 2014, Krop 2015, Diéras 2017*; doniesienia konferencyjne *Diéras 2016, Miles 2014 i Verma 2012a*)

Kryteria wykluczenia

- wiek ≥ 18 lat
- stopień sprawności 0-1 wg ECOG
- HER2+ (nadekspresja receptora i amplifikacja genu HER2 potwierdzone badaniem immunohistochemicznym (IHC; 3+) oraz fluorescencyjną hybrydyzacją *in situ* (FISH))
- frakcja wyrzutowa serca $\geq 50\%$ potwierdzona echokardiografią lub MUGA
- akceptowalne metody antykoncepcji, inne niż antykoncepcja hormonalna
- parametry laboratoryjne:
 - całkowita liczba neutrofilów > 1500 komórek/mm³
 - liczba płytek krwi > 100000 komórek/mm³
 - stężenie hemoglobiny $> 9,0$ g/dl (dozwolono przetoczenie krwi w celu osiągnięcia takiego stężenia)
 - stężenie albuminy $\geq 2,5$ g/dl
 - bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN
 - AST, ALT i ALP $\leq 2,5 \times$ GGN (u chorych z przerzutami do kości: ALP ≤ 5 GGN)
 - klirens kreatyniny > 50 ml/min
 - INR i PTT $< 1,5 \times$ GGN
- inne nowotwory złośliwe stwierdzone w ciągu 5 poprzednich lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka *in situ* szyjki macicy, nieczerniakowego nowotworu skóry, raka macicy w stadium 1, synchronicznego lub zdiagnozowanego wcześniej raka piersi HER2+ oraz inne nowotwory leczone z powodzeniem
- neuropatia obwodowa ≥ 3 . stopnia
- objawowe przerzuty do centralnego systemu nerwowego lub leczenie takich przerzutów oraz stosowanie radioterapii, zabiegów chirurgicznych lub innych terapii (w tym kortykosteroidów) w celu kontroli objawów tych przerzutów w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją
- ciężkie, niekontrolowane choroby ogólnoustrojowe, aktywne zakażenia HIV, HBV lub HCV, objawowa zastoinowa niewydolność serca, arytmia serca wymagająca leczenia, zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, duszność spoczynkowa spowodowana powikłaniami choroby nowotworowej lub wymagająca stałej tlenoterapii lub choroby mające wpływ na wchłanianie leku, takie jak zespół złego wchłaniania, resekcja jelita cienkiego lub żołądka, wrzodziejące zapalenie okrężnicy
- nietolerancja trastuzumabu
- nadwrażliwość na 5-fluorouracyl lub niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidowej
- ciąża i laktacja
- brak możliwości wzięcia udziału w badaniu w ocenie lekarza
- wcześniejsze leczenie:
 - trastuzumab emtanzyna, lapatynib lub kapecytabina
 - jakiegokolwiek leczenie przeciwnowotworowe lub stosowanie leków w fazie badań w ciągu 21 dni przed randomizacją (wyjątek: terapia hormonalna, która mogła być stosowana do 7. dnia przed randomizacją)
 - radioterapia w ciągu 14 dni przed randomizacją
 - aktualne stosowanie sorywudyny lub jej chemicznych analogów, np. brywudyna

Charakterystyka populacji

	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Rasa biała (%)	Zajęcie narządów trzewnych (%)	Status sprawności wg ECOG (%)	
T-DM1	495	53 (25-84)	358 (72%)	334 (67%)	0	299 (60%)
					1	194 (39%)
					bd.	2 (< 1%)
Lapatynib + kapecytabina	496	53 (24-83)	374 (75%)	335 (68%)	0	312 (63%)
					1	176 (35%)
					bd.	8 (2%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie odnotowano istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych między grupami

EMILIA (identyfikatory: NCT00829166, BO21977, TDM4370g; publikacje: *Verma 2012, Welslau 2014, Krop 2015, Diéras 2017*; doniesienia konferencyjne *Diéras 2016, Miles 2014 i Verma 2012a*)

Liczba chorych:	Kwalifikacja	Populacja ITT (ocena skuteczności)	Pop. poddana leczeniu (ocena bezpieczeństwa)	Zakończenie udziału w badaniu ogółem
T-DM1		495	490 (99%)	129 (26%)
Lapatinib + kapecytabina	1576	496	488 (98%)	180 (36%)
łącznie		991	978 (99%)	309 (31,2%)

Wyniki

T-DM1 vs lapatinib + kapecytabina

Skuteczność kliniczna (N = 495 vs N = 496) (*Verma 2012*):

- **OS** [mies.]:
 - pierwsza analiza *interim* (14.01.12): mediana: bd.; HR = 0,62 (95% CI: 0,48; 0,81), p = 0,0005
 - druga analiza *interim* (31.07.12): mediana: 30,9 vs 25,1; HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85), p = 0,0006 (szczegółowe dane z publikacji *Diéras 2017*)
 - analiza końcowa (21.12.2014): mediana 29,9 (95% CI: 26,32; 34,10) vs 25,9 (95% CI: 22,74; 28,32); HR = 0,75 (0,64; 0,88), p = 0,0003; z cenzorowaniem na datę przejścia chorych z grupy lapatinibu + kapecytabiny na trastuzumab emtanzyną mediana OS wyniosły odpowiednio 29,9 (95% CI: 26,3; 34,1) vs 24,6 (95% CI: 22,7; 27,1) miesiąca, HR = 0,69 (95% CI: 0,59; 0,82), p < 0,0001 (*Diéras 2017*)
- **PFS** [mies.] – analiza z uwzględnieniem czynników stratyfikacji:
 - niezależnej komisji: mediana: 9,6 vs 6,4; HR = 0,65 (95% CI: 0,55; 0,77), p < 0,0001
 - badaczy: mediana: 9,4 vs 5,8, HR = 0,66 (95% CI: 0,56; 0,77), p < 0,0001
- **odpowiedź obiektywna**: 43,6% vs 30,8%; MD = 12,7 (95% CI: 6,0%; 19,4%), p < 0,001
- **redukcja dawki leku (%)**: T-DM1: 16,3% vs grupa kontrolna: lapatinib: 27,3%, kapecytabina: 53,4%
- **dobowa dawka leku**: mediana (zakres): T-DM1: 3,5 (2,7- 4,0) mg/kg co 21 dni vs grupa kontrolna: lapatinib 1250,0 (250,0-1332,3) mg, kapecytabina 1729,8 (781,6-2338,4) mg/m² pc.

Ocena objawów choroby (N = 450 vs N = 445) (*Welslau 2014*):

- **czas do istotnego klinicznie pogorszenia objawów choroby** [mies.]: mediana: 7,1 vs 4,6; HR = 0,796 (95% CI: 0,667; 0,951), p = 0,0121; liczba chorych z klinicznie istotnym pogorszeniem objawów: 246 (54,7%) vs 257 (57,8%)
- **klinicznie istotna poprawa objawów choroby**: 249 (55,3%) vs 220 (49,4%), p = 0,0842

Podgrupa chorych z przerzutami do OUN (N = 45 vs N = 50) (*Krop 2015*):

- **OS** [mies.]: mediana: 26,8 vs 12,9, HR = 0,382 (0,184; 0,795); p = 0,0081
- **PFS** [mies.] – analiza:
 - niezależnej komisji: mediana: 5,9 vs 5,7; HR = 1,000 (0,542; 1,844); p = 0,9998
 - badaczy: mediana: 5,9 vs 4,6; HR = 0,777 (0,436; 1,387); p = 0,3924

Podgrupa chorych z przerzutami do wątroby (*Miles 2014*):

- **PFS** [mies.]:
 - chorzy z przerzutami do wątroby, ALT ≤ 1 × GGN (N = 142 vs N = 148): mediana: 9,7 vs 6,9; HR = 0,617 (0,460; 0,827); p = 0,0011
 - chorzy z przerzutami do wątroby, ALT > 1 × GGN (N = 33 vs N = 28): mediana: 5,4 vs 2,8; HR = 0,411 (0,206; 0,820); p = 0,0096

Bezpieczeństwo (T-DM1 vs lapatinib + kapecytabina; N = 490 vs N = 488) (*Diéras 2017*):

- **ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane**: 19% vs 20%
- **jakiegokolwiek AEs**: 96,7% vs 98,0% (*Krop 2015*)
- **najczęstsze zdarzenia niepożądane w grupie T-DM1**:
 - **trombocytopenia**: 30,6% vs 2,9%
 - **nudności**: 41,2% vs 46,1%
 - **zmęczenie**: 36,9% vs 29,7%
- **AEs ≥ 3. stopnia**: 48% vs 60%
- **najczęstsze AEs ≥ 3. stopnia** (w którejkolwiek z grup):
 - **trombocytopenia**: 14,3% vs 0,4%
 - **niedokrwistość**: 3,9% vs 2,3%
 - **neutropenia**: 2,2% vs 4,3%

EMILIA (identyfikatory: NCT00829166, BO21977, TDM4370g; publikacje: *Verma 2012, Welslau 2014, Krop 2015, Diéras 2017*; doniesienia konferencyjne *Diéras 2016, Miles 2014 i Verma 2012a*)

- hipokaliemia: 2,2% vs 4,5%
- erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: 0% vs 17,8%
- nudności: 0,8% vs 2,7%
- wysypka: 0,0% vs 1,6%
- zmęczenie: 2,4% vs 3,5%
- zwiększona aktywność ALT: 4,5% vs 1,4%
- zwiększona aktywność AST: 3,1% vs 1,8%

Podgrupa chorych z przerzutami do OUN (N = 43 vs N = 49) (Krop 2015):

- **ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane:** 18,6% vs 26,5%
- **jakiegokolwiek AEs:** 93,0% vs 95,5%

Podgrupa chorych z przerzutami do wątroby (N = 174 vs N = 175) (Miles 2014):

- jakiegokolwiek AEs ≥ 3 . stopnia: 48,9% vs 57,1%
- zgony: 0,5% vs 2,2%

Uwagi

- randomizacja: w stosunku 1:1, z wykorzystaniem IVRS; czynniki stratyfikacji: region (Stany Zjednoczone vs Europa Zachodnia vs inny), liczba wcześniejszych chemioterapii w kierunku nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi (0 lub 1 vs ≥ 2) oraz rozprzestrzenienie się choroby (zajęcie narządów trzewnych vs zajęcie innych narządów)
- zaślepienie: brak
- wstępnie planowano włączyć do badania 580 pacjentów, jednak w październiku 2010 r., z uwagi na zmianę protokołu poprzez dodanie OS jako punktu końcowego, planowana liczba chorych wzrosła do 980
- ocena skuteczności klinicznej – populacja ITT (chorzy poddani randomizacji)
- ocena bezpieczeństwa – populacja poddana leczeniu (chorzy poddani randomizacji i otrzymujący ≥ 1 dawkę leku)
- 30 maja 2012 r. wprowadzono poprawkę do protokołu badania, umożliwiającą przechodzenie pacjentów z grupy kontrolnej na leczenie trastuzumabem emtanzyną, po tym, jak w drugiej analizie wstępnej przeżycia całkowitego uzyskano przekroczenie wcześniej określonego progu skuteczności ocenianej interwencji w zakresie OS. Zmiana leczenia była możliwa u pacjentów z grupy kontrolnej, którzy spełniali wyjściowe kryteria włączenia do terapii trastuzumabem emtanzyną. Chorzy przypisani do terapii T-DM1 nie mogli zmienić terapii na tą, stosowaną w grupie kontrolnej (dopuszczano jednak podanie kapecytabiny i lapatynibu jako terapii po wystąpieniu progresji). Terapię z grupy kontrolnej na leczenie trastuzumabem emtanzyną zmieniło 136 chorych – w momencie odcięcia danych 31 grudnia 2014 r. 67 z nich zakończyło udział w badaniu, 5 wciąż otrzymywało T-DM1, a 62 uczestniczyło w okresie obserwacji dotyczącej przeżycia; wpływ *cross-over* na wyniki był w badaniu oceniany w analizie wrażliwości

3.12.2. badanie TH3RESA

Tabela 123. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania TH3RESA.

TH3RESA (identyfikatory: NCT01419197, 2011-000509-29, BO25734, TDM4997g; publikacje: *Krop 2017, Krop 2014*; doniesienia konferencyjne: *Miles 2014, Bartley 2014*)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	146 (22 kraje, w tym Polska)	Sponsor	F Hoffmann-La Roche/Genentech
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>ostateczna ocena PFS i pierwsza analiza <i>interim</i> OS:</u> mediana 7,2 mies. (IQR 5,0–10,1) w grupie T-DM1 i 6,5 mies. (IQR: 4,1-9,7) w grupie wyboru badacza ● <u>ostateczna ocena OS:</u> mediana 30,5 mies. (95% CI: 29,8; 31,2) 		
Oszacowanie wielkości próby	oszacowano, że w celu wykazania z 80% mocą 54-procentowej poprawy mediany PFS (HR = 0,65) w grupie trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) vs wybór lekarza (TPC) w teście obustronnym dla $\alpha = 0,5\%$		

TH3RESA (identyfikatory: NCT01419197, 2011-000509-29, BO25734, TDM4997g; publikacje: Krop 2017, Krop 2014; doniesienia konferencyjne: Miles 2014, Bartley 2014)

Analiza statystyczna	<p>oraz 32-procentowej poprawy mediany OS (HR = 0,76) w teście obustronnym dla $\alpha = 4,5\%$, do badania powinno zostać włączonych ok. 600 chorych</p> <p>ocena wyższości trastuzumabu emtanzyny nad wyborem lekarza; przyjęto poziom istotności alfa = 0,045 dla OS i 0,05 dla PFS; ocena statystyczna za pomocą testów log-rank i χ^2</p>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (pierwszorzędowy punkt końcowy) • 6-miesięczne przeżycie całkowite • 1-roczone przeżycie całkowite • przeżycie bez progresji choroby (w ocenie badacza; pierwszorzędowy punkt końcowy) • odpowiedź na leczenie (wg kryteriów RECIST, wersja 1.1) • czas trwania odpowiedzi na leczenie • wyniki zorientowane na pacjenta (PROs): <ul style="list-style-type: none"> ○ stan zdrowia/jakość życia w ocenie wg EORTC QLQ-C30 ○ czas do progresji dolegliwości bólowych wg EORTC QLQ-BM22 i zużycia leków opioidowych • bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- **trastuzumab emtanzyna (T-DM1):** dożylnie w dawce 3,6 mg/kg mc. co 21 dni; dozwolona dwukrotna redukcja dawki z powodu toksyczności: do 3,0 mg/kg mc., następnie do 2,4 mg/kg mc.
- **wybór lekarza (TPC):** leczenie systemowe, z udziałem leków dopuszczonych do obrotu, stosowane zgodnie z miejscową praktyką (wg decyzji badacza), odpowiednio do potrzeb indywidualnej pacjentki; możliwe opcje: chemioterapia (dowolny lek w monoterapii), hormonoterapia – w przypadku chorych na raka hormonododatniego (monoterapia lub skojarzenie dwóch leków), leczenie ukierunkowane na receptor HER2 (monoterapia, podwójna blokada HER2 lub leczenie skojarzone z pojedynczym lekiem cytotoksycznym lub hormonalnym); nie było dozwolone stosowanie wyłącznie leczenia podtrzymującego (*best supportive care*), w tym paliatywnej radioterapii – jeżeli nie stosowano leczenia systemowego

Leczenie było kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby lub toksyczności niemożliwej do opanowania.

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat • rak piersi HER2-dodatni (dodatni stan receptora HER2 wg prospektywnej oceny w centralnym laboratorium, we wcześniej pobranej tkance guza, zdefiniowany jako dodatni wynik hybrydyzacji <i>in situ</i> lub IHC 3+) • zaawansowany rak piersi: nieresekcyjny miejscowo zaawansowany lub nieresekcyjna wznowa lub uogólniony (przerzutowy) • wcześniejsze leczenie choroby zaawansowanej z udziałem trastuzumabu i lapatynibu oraz wcześniejsze leczenie taksanem w dowolnym stadium zaawansowania, przy co najmniej 6-tygodniowej ekspozycji na każdy z wymienionych leków, z wyjątkiem sytuacji stwierdzonej nietolerancji lapatynibu • udokumentowania progresja choroby w ocenie badacza po leczeniu zaawansowanego raka piersi z udziałem co najmniej dwóch terapii ukierunkowanych na receptor HER2; do progresji musiało dojść zarówno w trakcie terapii z udziałem trastuzumabu, jak i w trakcie terapii z udziałem lapatynibu • choroba mierzalna lub niemierzalna wg RECIST, wersja 1.1 • LVEF $\geq 50\%$ (ocena echokardiograficzna lub MUGA) • stan sprawności 0-2 wg ECOG • prawidłowa czynność narządów (w tym liczba płytek krwi $> 100000/\mu\text{l}$ oraz AST i ALT $\leq 2,5 \times$ górna granica normy)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejszy udział w badaniu klinicznym trastuzumabu emtanzyny • neuropatia obwodowa w 3. lub wyższym stopniu nasilenia wg NCI CTCAE, wersja 4.0 • objawowe lub nieleczone przerzuty do OUN lub leczenie przerzutów do OUN w okresie miesiąca poprzedzającego randomizację • objawowa zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie, zawał serca w wywiadzie lub niestabilna dławica piersiowa w okresie 6 miesięcy poprzedzających randomizację

TH3RESA (identyfikatory: NCT01419197, 2011-000509-29, BO25734, TDM4997g; publikacje: *Krop 2017*, *Krop 2014*; doniesienia konferencyjne: *Miles 2014*, *Bartley 2014*)

Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Rasa biała (%)	Zajęcie narządów trzewnych (%)	Status sprawności wg ECOG (%)	
T-DM1	404	53 (27–89)	325 (80%)	302 (75%)	0	180 (45%)
					1	200 (50%)
					2	22 (5%)
					bd.	2 (odsetki powyżej – dla N = 402)
					0	82 (41%)
Wybór lekarza	198	54 (28–85)	161 (81%)	150 (76%)	1	101 (51%)
					2	15 (8%)
					bd.	0

Wyjściowe różnice między grupami

nie odnotowano istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych między grupami

Liczba chorych:	Kwalifikacja	Populacja ITT (ocena skuteczności)	Populacja poddana leczeniu (ocena bezpieczeństwa)	Przerwanie udziału w badaniu	Kontynuacja badania w dniu odciążenia danych do analizy
T-DM1		404	402 (99,5%)	271 (67,1%)	133 (32,9%)
Wybór pacjenta	972	198	185 (93,4%)	157 (79,3%)	41 (20,7%)
łącznie		602	587 (97,5%)	428 (71,1%)	174 (28,9%)

Wyniki

Skuteczności kliniczna (T-DM1 vs TPC; N = 404 vs N = 198):

- **OS [mies.]** (*Krop 2017*): mediana: 22,7 (95% CI: 19,4; 27,5) vs 15,8 (95% CI: 13,5; 18,7); HR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,85), p = 0,0007
- **OS po 1 roku [K-M]** (*Krop 2014*): 68,6% (95% CI: 59,9; 77,3) vs 56,9% (95% CI: 42,2; 71,6)
- **OS po 6 mies. [K-M]** (*Krop 2014*): 90,9% (95% CI: 87,8; 94,0) vs 78,3% (95% CI: 71,5; 85,2)
- **PFS [mies.]** (*Krop 2014*): mediana: 6,2 (95% CI: 5,59; 6,87) vs 3,3 (95% CI: 2,89; 4,14); HR = 0,53 (0,42; 0,66), p < 0,0001
- **odpowiedź na leczenie:** 31,3% vs 8,6%; MD = 22,7% (95% CI: 16,2; 29,2); p < 0,0001
- **czas trwania odpowiedzi na leczenie [N = 108 vs 14]:** mediana [mies.]: 9,7 (95% CI: 6,6; 10,5) vs nie osiągnięta
- **wyniki zorientowane na pacjenta (PROs)** (*Bartley 2014*):
 - istotna klinicznie poprawa stanu zdrowia/jakości życia pacjenta w skalach objawowych *EORTC QLQ-C30* [%] (*dane odczytane z wykresu*): zmęczenie – 68,3% vs 57,0%; nudności/wymioty – 26,4% vs 15,7%; ból – 54,5% vs 56,2%; duszność – 41,3% vs 23,1%; bezsenność – 53,1% vs 45,5%; utrata apetytu – 32,3% vs 31,4%; zaparcia – 32,7% vs 26,4%; biegunka – 18,5% vs 12,4%
 - istotna klinicznie poprawa stanu zdrowia/jakości życia pacjenta w skalach funkcjonalnych *EORTC QLQ-C30* [%] (*dane odczytane z wykresu*): funkcjonowanie fizyczne – 39,9% vs 39,7%; pełnienie ról społecznych – 51,8% vs 40,5%; funkcjonowanie emocjonalne – 55,8% vs 49,6%; funkcjonowanie poznawcze – 43,9% vs 33,9%; funkcjonowanie społeczne – 55,1% vs 47,9%
 - istotna klinicznie poprawa stanu zdrowia/jakości życia pacjenta w skali ogólnego stanu zdrowia *EORTC QLQ-C30* [%] (*dane odczytane z wykresu*): ogólny stan zdrowia – 57,8% vs 47,1%
 - **czas do progresji dolegliwości bólowych (ocena wg *EORTC QLQ-BM22* i zużycia leków opioidowych):** mediana: 2,9 vs 3,6; HR = 1,115 (95% CI: 0,819; 1,517), p = 0,4952

Bezpieczeństwo (T-DM1 vs TPC; N = 403 vs N = 184):

- **jakiegokolwiek AEs** (*Krop 2014*): 93,5% vs 88,6%
- **ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane** (*Krop 2017*): 25,3% vs 22,3%
- **zdarzenia niepożądane w ≥3 stopniu nasilenia (poważne)** (*Krop 2017*): 40,0% vs 47,3%
- **AEs w ≥3 stopniu nasilenia, które wystąpiły u >2% chorych w dowolnej grupie i w przypadku których różnica pomiędzy grupami wynosiła ≥3 p.p.** (*Krop 2017*):
 - biegunka: 1% vs 4%

TH3RESA (identyfikatory: NCT01419197, 2011-000509-29, BO25734, TDM4997g; publikacje: *Krop 2017, Krop 2014*; doniesienia konferencyjne: *Miles 2014, Bartley 2014*)

- neutropenia: 3% vs 16%
- gorączka neutropeniczna: <1% vs 4%
- małopłytkowość: 6% vs 3%
- krwotok: 4% vs <1%
- **zakończenie leczenia z powodu AEs** (*Krop 2017*): 14,6% vs 10,9%
- **modyfikacja dawkowania z powodu AEs** (*Krop 2017*): 13,4% vs 20,7%
- **zgonny związane z AEs (AEs 5. st.)** (*Krop 2017*): 2,2% vs 1,6%
- **zgonny uznane za związane z leczeniem (TRAEs 5 st.)** (*Krop 2017*): 1,0% vs 0,5%

Uwagi

- wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zostały opisane w publikacjach pełnotekstowych i doniesieniach konferencyjnych: *Krop 2014* (publikacja pełnotekstowa: ostateczna ocena PFS i pierwsza analiza śródkresowa OS; data odcięcia danych 11.02.2013); *Krop 2017* (publikacja pełnotekstowa: ostateczna analiza OS; data odcięcia danych 13.02.2015); *Miles 2014* (doniesienie konferencyjne: analiza PFS i bezpieczeństwa w podgrupach względem występowania przerzutów do wątroby; data odcięcia danych 13.02.2015); *Bartley 2014* (doniesienie konferencyjne: ocena PROs; data odcięcia danych 13.02.2015)
- randomizacja: przy użyciu interaktywnego systemu *voice and web response (IVRS)*, w proporcji 2:1 (T-DM1 : wybór lekarza), blokowa (blok 6-elementowy), ze stratyfikacją względem regionu (USA vs Europa zachodnia vs inny), liczby wcześniejszych terapii zaawansowanego raka piersi (2-3 vs >3) oraz obecności choroby trzewnej (tak vs nie)
- zaślepienie: brak (*open-label*)
- ocena skuteczności klinicznej – populacja ITT (wszyscy chorzy poddani randomizacji, niezależnie od tego, czy ostatecznie otrzymali leczenie)
- ocena bezpieczeństwa – populacja *safety* (wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku)
- *cross-over*: od września 2012 (tj. od momentu upublicznienia wyników badania *EMILIA*), chore, u których doszło do progresji w trakcie leczenia w grupie wyboru lekarza mogły otrzymać T-DM1, rozpoczynając od dawki 3,6 mg/kg; ostatecznie z tej możliwości skorzystały 93/198 (47%) osoby w grupie wyboru lekarza; wpływ *cross-over* na wyniki był w badaniu oceniany w analizie wrażliwości

3.12.3. badanie Burris 2011

Tabela 124. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Burris 2011.

Burris 2011 (TDM4258g)			
Rodzaj badania	prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	okres leczenia wynosił ≥ 12 miesięcy
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	Sponsor	Genentech
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono opisu sposobu doboru wielkości próby; przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05		
Interwencja oraz komparator	<p>T-DM1: dożylnie, w dawce 3,6 mg/kg co 3 tygodnie, podawany maksymalnie przez 12 miesięcy, z możliwością dalszego leczenia w fazie rozszerzonej próby</p> <p>Dodatkowe leczenie: nie podano informacji</p>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ● przerzutowy rak piersi HER2+ ● nadekspresja/amplifikacja HER2 potwierdzone badaniem IHC (wynik 3+) lub fluorescencyjną hybrydyzacją <i>in situ</i> przez laboratorium lokalne ● ≥ 1 wcześniejsza terapia celowana HER2 ● ≥ 1 lek stosowany wcześniej w chemioterapii przerzutowego raka piersi ● choroba mierzalna wg RECIST ● progresja podczas wcześniejszego leczenia terapią celowaną HER2 lub w okresie ≤ 60 dni po ostatniej dawce trastuzumabu 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ● frakcja wyrzutowa serca ≥ 50% potwierdzona echokardiografią lub MUGA ● znaczące choroby układu krążenia ● wcześniejsza nadwrażliwość ≥ 3. stopnia ciężkości na trastuzumab lub toksyczność 		

Burris 2011 (TDM4258g)

Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Rasa biała (%)	Mediana czasu trwania wcześniejszej terapii trastuzumabem (zakres) [miesiące]	Stopień sprawności wg ECOG (%)	
					0	1
T-DM1	112	54,5 (33-82)	101 (90,2%)	17,6 (1-152)	60 (53,6%)	43 (38,4%)
					2	8 (7,1%)
					3	1 (0,9%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie dotyczy					
Przeływ chorych	do badania włączono 112 pacjentek; wszystkie chore otrzymały ≥ 1 dawkę ocenianego leku; zaplanowany okres 12 miesięcy leczenia ukończyło 20 chorych, z 19 kontynuowano terapię w fazie rozszerzonej; spośród nich leczenie przerwały 4 pacjentki					
Skuteczność kliniczna	<p>Populacja ogółem (N = 112): Ocena niezależnej komisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS [mies.] (n = 108): mediana 4,6 (95% CI: 3,9; 8,6) • ORR: 29 (25,9%) (95% CI: 18,4%; 34,4%) • DoR [mies.] (n = 29): mediana: NO (95% CI: 6,2; NO) <p>Ocena badaczy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS [mies.] (n = 108): mediana 4,6 (95% CI: 4,1; 6,0) • ORR: 42 (37,5%) (95% CI: 28,6%; 46,6%) • DoR [mies.]: 9,4 (95% CI: 7,0; NO) <p>Podgrupa chorych z potwierdzonym rakiem piersi HER2+ (n = 74):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS [mies.]: 8,2 miesiąca (95% CI: 4,4; NO) • ORR: 33,8% (95% CI: 23,2%; 44,9%) 					
Bezpieczeństwo	<p>Populacja ogółem (N = 112)</p> <ul style="list-style-type: none"> • najczęstsze AEs: hipokaliemia (8,9%); trombocytopenia (8,0%); zmęczenie (4,5%) • SAEs: pojedyncze przypadki u 3 chorych • redukcja dawki T-DM1 z powodu trombocytopenii: 6 (5,4%) • odnotowano 3 zgony w okresie 30 dni po podaniu ostatniej dawki T-DM1 • nie odnotowano przypadków zmniejszenia frakcji wyrzutowej serca 3. stopnia lub zastoinowej niewydolności serca 					
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • ocenę stanu HER2 wykonywano w próbkach pobranych w momencie wstępnego rozpoznania raka piersi; później u 95 chorych wykonano drugą ocenę potwierdzającą stan HER2, spośród których 74 miało raka piersi HER2+ a 21 raka piersi HER2- • ocena skuteczności klinicznej – pacjentki otrzymujące ≥ 1 dawkę T-DM1; przedstawiono wyniki oceny niezależnej komisji i badaczy • mediana liczby dawek leku podanych pacjentkom wyniosła 7 (zakres: 1-19); mediana czasu ekspozycji na T-DM1 wyniosła 4,2 miesiąca 					

3.12.4. badanie Krop 2012

Tabela 125. Charakterystyka (critical appraisal) badania Krop 2012.

Krop 2012 (TDM4374g)						
Rodzaj badania	prospektywne badania fazy II, bez grupy kontrolnej			Okres obserwacji	mediana: 17,4 miesiąca	
Skala NICE	7/8			Klasyfikacja AOTMiT	IVA	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe			Sponsor	Genentech	
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<p>w celu uzyskania 80% mocy statystycznej do odrzucenia hipotezy zerowej o odsetku odpowiedzi wynoszącym $\leq 14\%$ na korzyść hipotezy alternatywnej zakładającej odsetek odpowiedzi na poziomie $\geq 25\%$, zaplanowano włączenie 100 chorych; przyjęto poziom istotności statystycznej $< 0,05$</p> <p>T-DM1: dożylnie, w dawce 3,6 mg/kg, co 3 tygodnie;</p> <p>Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności; przewidziano możliwość kontynuowania terapii w przypadku wystąpienia progresji choroby jedynie w obrębie OUN (w okresie 42 dni od podania ostatniej dawki T-DM1) pod warunkiem, że w wyniku leczenia u pacjenta uzyskano przynajmniej stabilną chorobę (utrzymującą się przez ≥ 4 miesiące), w momencie wystąpienia progresji miał on ≤ 2. stopień sprawności ECOG, a stwierdzone przerzuty w mózgu mogły być leczone chirurgicznie lub radioterapią</p> <p>Dodatkowe leczenie: nie podano informacji</p>					
Interwencja oraz komparatory						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat przerzutowy rak piersi HER2+ nadekspresja/amplifikacja HER2 potwierdzone badaniem IHC (wynik 3+0 lub fluorescencyjną hybrydyzacją <i>in situ</i> przez laboratorium lokalne choroba mierzalna wg RECIST ECOG 0-2 wcześniejsze stosowanie trastuzumabu, lapatynibu, taksanów, antracyklin i kapecytabiny w terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej, choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej ≥ 2 wcześniejsze terapie celowane HER2 w chorobie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej; progresja w trakcie ostatniej takiej terapii frakcja wyrzutowa serca $\geq 50\%$ potwierdzona echokardiografią lub MUGA 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> znaczące choroby serca neuropatia obwodowa w stopniu ciężkości ≥ 3. nielezione albo objawowe przerzuty do mózgu lub leczenie takich przerzutów w okresie 2 miesiące przed rozpoczęciem leczenia w badaniu nadwrażliwość ≥ 3. stopnia ciężkości na trastuzumab lub toksyczność wymagająca przerwania terapii tym lekiem 					
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana czasu trwania wcześniejszej terapii trastuzumabem (zakres) [miesiące]	Stopień sprawności wg ECOG (%)	
T-DM1	110	52,5 (34-77)	2 (1,8%)	19,7 (1,8-115,8)	0	54 (49,1%)
					1	53 (48,2)
					2	3 (2,7%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie dotyczy					
Przeływ chorych	do badania włączono 110 chorych; wszyscy otrzymali co najmniej jedną dawkę T-DM1; do daty odcięcia danych (21 czerwca 2010 r.) leczenie przerwano u 92 (84%) chorych a pozostałych 18 (16%) kontynuowało terapię					
Skuteczność kliniczna	<p>Populacja ogółem (N = 110):</p> <p>Ocena niezależnej komisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS [mies.]: mediana 6,9 (95% CI: 4,2; 8,4) 					

Krop 2012 (TDM4374g)

Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • ORR: 34,5% (95% CI: 26,1%; 43,9%) • CBR: 48,2% (95% CI: 38,8%; 57,9%) • DoR [mies.]: mediana 7,2 (95% CI: 4,6; NO) <p>Ocena badaczy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS [mies.]: mediana 5,5 (95% CI: 4,2; 7,9) • ORR: 32,7% (95% CI: 24,1%; 42,1%) • DoR [mies.]: mediana 9,7 (95% CI: 7,1; NO) <p>Podgrupa chorych z potwierdzonym rakiem HER2+ (n = 80):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS [mies.]: mediana 7,3 (95% CI: 4,6; 12,3) • ORR: 41,3% (95% CI: 30,4%; 52,8%) <p>Populacja ogółem (N = 110):</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia z powodu AEs: 7 (6,4%); nie odnotowano przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń krwotocznych lub kardiologicznych zdarzeń niepożądanych • redukcja dawki T-DM1: 18 (16,4%); głównie z powodu trombocytopenii i zwiększonej aktywności transaminaz • najczęstsze AEs: zmęczenie (61,8%); nudności (37,3%); trombocytopenia (38,2%) • przynajmniej 1 AEs ≥ 3. stopnia: 52 (47,3%) • najczęstsze AEs ≥ 3. stopnia: trombocytopenia (9,1%), zmęczenie (4,5%), zapalenie tkanki łącznej (3,6%) • zgony: 3 (2,7%) • nie odnotowano przypadków zmniejszenia frakcji wyrzutowej serca ≤ 45% lub objawowej zastoinowej niewydolności serca
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • ocenę stanu HER2 wykonywano w próbkach pobranych w momencie wstępnego rozpoznania raka piersi; później u 95 chorych wykonano drugą ocenę potwierdzającą stan HER2, spośród których 80 miało raka piersi HER2+ a 15 raka piersi HER2- • ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę T-DM1; przedstawiono wyniki oceny niezależnej komisji i badaczy • w momencie odcięcia danych (21 czerwiec 2010 r.) mediana ekspozycji na T-DM1 wynosiła 19,3 (zakres: 0,1-88,0) tygodnia

3.12.5. badanie Gupta 2013

Tabela 126. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gupta 2013.

Gupta 2013 (TDM4688g; NCT00943670)			
Rodzaj badania	prospektywne badania fazy II, bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	bd.
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (16)	Sponsor	Genentech
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono opisu sposobu doboru wielkości próby; przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05		
Interwencja oraz komparatory	<p>T-DM1: we wlewie dożylnym, w dawce 3,6 mg/kg mc., w 1. dniu 21-dniowego cyklu</p> <p>Po 3 cyklu z udziałem T-DM1 rozpoczynano 2. etap badania, w którym kontynuowano monoterapię T-DM1 lub do T-DM1 dodawano pertuzumab (w przypadku stwierdzenia wczesnej progresji – między 3. a 6. cyklem lub przed 18. tygodniem począwszy od rozpoczęcia terapii); leczenie w 2. etapie kontynuowano do wystąpienia progresji</p> <p>Dodatkowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dozwolone: nie podano informacji • zabronione (od skryningu do oceny EKG po podaniu T-DM1 w 1. dniu 3. cyklu): leki mogące potencjalnie zakłócać przewodzenie impulsów elektrycznych w sercu, takie jak 		

Gupta 2013 (TDM4688g; NCT00943670)

Kryteria włączenia	leki przeciwartymiczne lub działające inotropowo, beta-blokery, leki blokujące kanały wapniowe lub mogące wydłużyć odstępn QTc lub wywoływać TdP (częstoskurcz komorowy typu <i>Torsado de pointes</i>)					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi HER2+ • nadekspresja/amplifikacja HER2 potwierdzone badaniem IHC (wynik 3+) lub fluorescencyjną hybrydyzacją <i>in situ</i> • nawrót lub progresja choroby podczas wcześniejszej terapii zawierającej trastuzumab • frakcja wyrzutowa lewej komory serca $\geq 50\%$ • prawidłowa czynność szpiku kostnego, wątroby oraz nerek • znaczące choroby serca (w tym niestabilna dusznica, objawowa zastoinowa niewydolność serca, zawał serca, arytmia zatokowa) w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w badaniu • klinicznie istotna bradykardia • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze • wrodzony zespół długiego QT • wszczepiony rozrusznik serca lub defibrylator • QTcF > 450 ms lub inne nieprawidłowości w EKG w momencie skryningu, mogące wskazywać na ryzyko wydłużenia odstępu QT • klinicznie istotna arytmia innego rodzaju niż wymieniona 					
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana czasu trwania wcześniejszej terapii trastuzumabem (zakres) [miesiące]	Stopień sprawności wg ECOG (%)	
T-DM1	51	52,0 (34-85)	0 (0%)	bd.	0	28 (54,9%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie dotyczy					
Przeptyw chorych	do badania włączono 51 pacjentek; wszystkie otrzymały ≥ 1 dawkę T-DM1 w 1. etapie badania; u 20 chorych wystąpiła wczesna progresja (przed 18. tygodniem) i w 2. etapie rozpoczęły one terapię skojarzoną T-DM1 i pertuzumabem					
Skuteczność kliniczna	Chorzy otrzymujący T-DM1 w monoterapii (N = 51): <ul style="list-style-type: none"> • PFS [mies.]: mediana 4,3 (95% CI: 4,0; 6,7) • ORR: 25,5% (95% CI: 15,2%; 38,5%) • DoR [mies.]: mediana 9,3 (95% CI: 4,7; NO) • CBR: 39,2% (95% CI: 25,8%; 53,1%) Podgrupa chorych z potwierdzonym rakiem piersi HER2+ (n = 38): <ul style="list-style-type: none"> • ORR: 34,2% (95% CI: 20,1%; 51,4%) 					
Bezpieczeństwo	Chorzy otrzymujący T-DM1 w monoterapii (N = 51): <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek AEs: 51 (100%) • najczęstsze AEs: zmęczenie (64,7%), nudności (64,7%), suchość w ustach (49,0%), trombocytopenia (35,3%), zwiększona aktywność AST (33,3%), wymioty (31,4%) • nie odnotowano AEs 4. stopnia • AEs ≥ 3. stopnia: 17 (33,3%) • najczęstsze AEs 3. stopnia: zwiększona aktywność AST (9,8%), trombocytopenia (7,8%), hiperglikemia (3,9%) • SAEs: 4 (7,8%) • AEs prowadzące do przerwania leczenia: 2 (6,5%) • zgony: 0 (0%) 					
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • w badaniu przedstawiono wyłącznie dane dotyczące monoterapii T-DM1 (gdyż terapia skojarzona tym lekiem z pertuzumabem nie stanowiła przedmiotu oceny) • ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – pacjentki, które otrzymały ≥ 1 dawkę T-DM1 (w 1. etapie) 					

3.12.6. badanie Dzimitrowicz 2016

Tabela 127. Charakterystyka (critical appraisal) badania Dzimitrowicz 2016.

Dzimitrowicz 2016					
Metodyka					
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	mediana czasu leczenia: 4 mies.; zakres: 0-22,5 mies.	
Skala NICE	4/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVB	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe		Sponsor	bd.	
Analiza statystyczna	Analiza opisowa				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> T-DM1, zgodnie z rutynową praktyką kliniczną Dodatkowe leczenie: bd.				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy, HER2+ rak piersi terapia T-DM1 między 1 marca 2013 a 15 czerwca 2015 w trzech ośrodkach badawczych wcześniejsze leczenie pertuzumabem w chorobie przerzutowej 				
Kryteria wykluczenia	Nie przedstawiono				
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Wcześniejsza terapia trastuzumabem, (%)	Status ER+ i/lub PR+	< 3 wyodrębnione miejsca przerzutów
grupa A	82	54 (29-97)	79 (96,3%)	51 (62,2%)	43 (52%)
Przeptyw chorych	Chorzy kontynuujący leczenie w momencie odcięcia danych/uwzględnieni w analizie		Przyczyna zakończenia leczenia/nieuwzględnienia w analizie		
	8/78 (10,3%)/78 (95,1%)		<ul style="list-style-type: none"> Progresja choroby: 59/78 (84,3%) Zdarzenia niepożądane: 8/78 (10,3%) Decyzja pacjenta: 3/78 (3,8%) 		
	Częstość poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie T-DM1 w zależności od linii leczenia:				
Skuteczność kliniczna	Punkt końcowy (n [%; 95% CI])	populacja ogólna (N = 78)	T-DM1 w ≤ 2. linii leczenia (n = 26)	T-DM1 w ≥ 3. linii leczenia (n = 52)	T-DM1 po wcześniejszym lapaćynibie (n = 18)
	PDT	24 (30,8%, 95% CI: 20,6%; 41,1%)	9 (34,6%, 95% CI: 16,3%; 52,9%)	15 (28,8%, 95% CI: 16,5%; 41,1%)	5 (27,8%, 95% CI: 7,1%; 48,5%)
	TR	14 (17,9%, 95% CI: 9,4%; 26,4%)	6 (23,1%, 95% CI: 6,9%; 39,3%)	8 (15,4%, 95% CI: 5,6%; 25,2%)	2 (11,1%, 95% CI: 0; 25,6%)
	progresja choroby	39 (50%, bd.)	bd.	bd.	bd.
	MT	10 (12,8%, bd.)	bd.	bd.	bd.
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> AEs prowadzące do przerwania leczenia: 7 (9,0%) 				
Uwagi	Uwagi dot. interwencji T-DM1: <ul style="list-style-type: none"> 32% otrzymało T-DM1 w 1. lub 2. linii, a 48% w 4. linii leczenia MBC mediana czasu leczenia wyniosła 4,0 (95% CI: 2,7; 5,1; zakres: 0-22,5) miesiące (u chorych otrzymujących T-DM1 w 1. lub 2. linii leczenia [n = 26] mediana ta wyniosła 4,0 [95% CI: 2,4; 6,8]) 8 chorych kontynuowało leczenie w momencie zbierania danych				

3.12.7. badanie Fabi 2017

Tabela 128. Charakterystyka (critical appraisal) badania Fabi 2017.

Fabi 2017						
Metodyka						
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	Mediana :10,0 mies.		
Skala NICE	5/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVB		
Liczba ośrodków	24		Sponsor	bd.		
Analiza statystyczna	Analiza opisowa					
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> T-DM1, zgodnie z rutynową praktyką kliniczną Dodatkowe leczenie: bd.					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy, HER2+ (oceniona lokalnie, zdefiniowana za pomocą badania IHC [wynik 3+ lub 2+ oraz stosunek HER2/Vep17 > 2 w badaniu FISH] rak piersi włączono jedynie chore z mierzalną i/lub ocenialną chorobą (<i>measurable i/lub evaluable</i>) leczenie T-DM1 progresja i/lub nawrót choroby przed rozpoczęciem leczenia T-DM1 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> przerwanie terapii celowanej HER2+ z jakiegokolwiek powodu przed wystąpieniem progresji choroby 					
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba linii wcześniejszych chemioterapeutyków stosowanych w chorobie przerzutowej	Status ER/PR	Miejsce przerzutów	
T-DM1	303	51 (27-78)	0: 4 (1,5%) 1: 69 (23%) 2: 84 (27%) 3: 39 (13%) > 3: 72 (24%) nieznaną: 35 (11,5%)	<ul style="list-style-type: none"> ER-: 124 (41%) ER+: 179 (59%) PR-: 54 (51%) PR+: 149 (49%) 	Płuca i wątroba: 221 (73%)	
Przeptyw chorych	Chorzy kontynuujący leczenie w momencie odciążenia danych/uwzględnieni w analizie		Przyczyna zakończenia leczenia/nieuwzględnienia w analizie			
	282 (93,1%)		Nie przedstawiono			
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (N), mediana (95% CI) [miesiące]: <ul style="list-style-type: none"> ogółem (303): nie osiągnięto (mediana okresu obserwacji: 8 mies.) prawdopodobieństwo rocznego przeżycia: 61% (w tym 2. linia T-DM1 61%, 3. linia 74% i > 3. linia 52%) PFS, mediana (95% CI) [miesiące]: <ul style="list-style-type: none"> ogółem (N = 202): 7,0 (95% CI: 5,8; 8,2) 1 linia (8): bd. 2 linia (117): 9,0 (95% CI: 6,4; 11,6) 3 linia (73): 12,0 (95% CI: 9,7; 16,3) > 3 linia (105): 5,0 (95% CI: 4,0; 5,9) chorzy z przerzutami do mózgu w momencie włączenia (87): 7 (95% CI: 5,4; 8,6) TR (odpowiedź na leczenie), n (%): 					
	TR (odpowiedź na leczenie)					
	Populacja	N	CR	PR	StD	PD

Fabi 2017

ogółem	282	11 (3,9%)	91 (32,2%)	78 (27,6%)	102 (36,2%)
1. linia	6	0 (0%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0 (0%)
2. linia	117	6 (5%)	46 (39%)	28 (24%)	37 (32%)
3. linia	64	4 (6,3%)	22 (34,4%)	15 (23,4%)	23 (35,9%)
> 3. linia	95	1 (1,1%)	22 (23,1%)	30 (31,6%)	42 (44,2%)

- ORR (odpowiedź obiektywna na leczenie):

Odpowiedź obiektywna na leczenie			
Populacja	N	n (ORR [95% CI])	CBR (95% CI)
ogółem	282	102* (36,2%)	53,7% (bd.)
1. linia	6	1 (16,7%)	-
2. linia	117	52 (44,4%)	60,2% (bd.)
3. linia	64	26 (40,6%)	54,7% (bd.)
> 3. linia	95	23 (24,2%)	44,2% (bd.)

- Częstość poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie wg miejsca występowania przerzutów:

Odpowiedź na leczenie	kości (n = 108)	węzły chłonne (n = 96)	wątroba (n = 99)	płuca (n = 89)	mózg (n = 59)
CR	2 (1,8%)	5 (5,2%)	6 (6,0%)	2 (2,2%)	2 (3,3%)
PR	25 (23,1%)	31 (32,2%)	38 (39,3%)	26 (29,2%)	15 (25,4%)
StD	49 (45,3%)	33 (34,3%)	26 (26,2%)	25 (28,0%)	11 (18,6%)
PD	32 (29,6%)	27 (28,1%)	29 (29,2%)	36 (40,4%)	31 (52,5%)
ORR	27 (25,0%)	36 (37,5%)	44 (44,4%)	28 (31,5%)	17 (28,8%)

- Częstość rodzajów odpowiedzi wg linii leczenia u chorych leczonych wcześniej lapatynibem:

Odpowiedź na leczenie	w 2. linii	w 3. linii	w 4. linii
CR	0 (0%)	2 (5%)	0 (0%)
PR	4 (40%)	9 (22%)	13 (20%)
StD	6 (60%)	17 (41%)	37 (57%)
PD	0 (0%)	13 (32%)	15 (23%)
DCR	100%	63%	77%

Kategorie ogólne

- AEs prowadzące do zmniejszenia otrzymywanej dawki: 41 (13,5%)†

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Małopłytkowość: 78 (25,7%)
- Niedokrwistość: 35 (11,6%)
- Neutropenia: 28 (9,2%)
- Podanie GCSF: 3 (1,0%)

Zaburzenia układu nerwowego

- Neuropatia/neuropatia obwodowa: 21 (6,9%)
- Zaburzenia żołądka i jelit
- Biegunka: 47 (15,5%)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Łysienie: 17 (5,6%)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bezpieczeństwo

Fabi 2017

Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> Astenia: 100 (33,0%) <p>Zapalenie błon śluzowych: 20 (6,6%)</p> <p>Badania diagnostyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> Zwiększona aktywność transaminaz: 28 (9,2%) <p>Uwagi dot. interwencji T-DM1:</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana zastosowanych cykli leczenia T-DM1 wyniosła 6 (zakres: 1-32) chore otrzymywały T-DM1 w: 1. linii (8 [2,6%]), 2. (117 [38,6%]), 3. (73 [24,1%]) i > 3. (105 [34,7%]) głównym powodem zmniejszenia dawki po medianie liczby cykli = 5 (zakres: 3-6), była małopłytkowość w 3. i 4. stopniu nasilenia, neutropenia w 4. stopniu nasilenia oraz wzrost aktywności transaminaz.
--------------	---

3.12.8. badanie Jacot 2016

Tabela 129. Charakterystyka (critical appraisal) badania Jacot 2016.

Jacot 2016					
Metodyka					
Rodzaj badania	retrospektywne badanie na podstawie rejestru medycznego bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji: 8,1 (zakres: 1,4-39,6) miesiąca	
Skala NICE	4/8		Klasyfikacja AOTMIT	IVB	
Liczba ośrodków	5		Sponsor	bd.	
Analiza statystyczna	Analiza opisowa				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> T-DM1, w dożylnym wlewie, trwającym 90 minut za pierwszym razem (następnie 30 minut), co 3 tygodnie, w dawce 3,6 mg/kg mc. <p>Dodatkowe leczenie: bd.</p>				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy, HER2+ rak piersi z przerzutami do mózgu, zdiagnozowany za pomocą tomografii komputerowej mózgu lub MRI leczenie T-DM1 w okresie kwiecień 2012-sierpień 2015 ECOG 0-3 prawidłowa czynność wątroby i szpiku kostnego 				
Kryteria wykluczenia	Nie przedstawiono				
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba linii wcześniej- szych chemioterapeutyków stosowa- nych w chorobie przerzutowej	Status ER/PR	Czas od mo- mentu diagno- zy
T-DM1	39	50 (34-72)	2 (0-8)	<ul style="list-style-type: none"> ER-/PR-: 18 (46%) ER-/PR+: 1 (3%) ER+/PR-: 11 (28%) ER+/PR+: 9 (23%) 	29 (3-364)
Przeptyw chorych	Chorzy kontynuujący leczenia w mo- mencie odcięcia danych/uwzględnieni w analizie		Przyczyna zakończenia lecze- nia/nieuwzględnienia w analizie		
	39 (100%)		Nie przedstawiono		

Jacot 2016

<p>Skuteczność kliniczna</p>	<p>Przeżycie całkowite (N), mediana (95% CI) [miesiące]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem (39): nie osiągnięto (mediana okresu obserwacji: 8,1 mies.) prawdopodobieństwo rocznego przeżycia: 58% (zakres: 10-75%) <p>PFS (N), mediana (95% CI) [miesiące]:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogółem (39): 6,1 (95% CI: 5,2; 18,3) <p>Odpowiedź na leczenie, TR:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem (N = 39): <ul style="list-style-type: none"> CR (całkowita odpowiedź): 0 (0%) PR (częściowa odpowiedź): 17 (44% [95% CI: 28%; 60%]) StD (choroba stabilna): 6 (15%) PD (progresja choroby): 24 (61,5%) <p>Odpowiedź obiektywna na leczenie (ORR), n (ORR [95% CI]):</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem (N = 39): 17 (44%) <p>Korzyść kliniczna, CBR (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem (N = 39): 59% (bd.) <p>Kategorie ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> AEs prowadzące do zmniejszenia otrzymywanej dawki: 0 (0,0%) AEs prowadzące do opóźnienia dawki leku: 1 (2,6%) Krwotok/zdarzenie krwotoczne (bez względu na rodzaj/umiejscowienie): 0 (0,0%)
<p>Bezpieczeństwo</p>	<p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</p> <ul style="list-style-type: none"> Małopłytkowość: 6 (15,4%) Niedokrwistość: 3 (7,7%) Neutropenia: 1 (2,6%) Leukopenia: 1 (2,6%) Konieczność przetoczenia płytek krwi: 0 (0,0%) <p>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</p> <ul style="list-style-type: none"> Krwawienie z nosa: 2 (5,1%) <p>Zaburzenia żołądka i jelit</p> <ul style="list-style-type: none"> Wymioty: 2 (5,1%) <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmęczenie: 18 (46,2%) Zapalenie błon śluzowych: 4 (10,3%) <p>Badania diagnostyczne</p> <p>Zwiększona aktywność transaminaz: 11 (28,2%)</p> <p>Uwagi dot. interwencji T-DM1:</p> <ul style="list-style-type: none"> redukcja dawki z powodu stwierdzenia toksyczności była przeprowadzana zgodnie z wytycznymi producenta pacjentkom podano 427 cykli T-DM1; mediana liczby cykli leczenia wyniosła 8 (zakres: 1-43) mediana czasu leczenia wyniosła 24 (3-130) tygodni 64,5% chorych otrzymało więcej niż 6 cykli T-DM1 trzech pacjentów zakończyło leczenie przez 3 cyklem tylko raz zastosowano opóźnienie podania leku, ani razu nie zmodyfikowano dawki <p>mediana względnej intensywności dawki T-DM1 wyniosła 1</p>
<p>Uwagi</p>	

Tabela 130. Charakterystyka (critical appraisal) badania Okines 2017.

Okines 2017					
Metodyka					
Rodzaj badania	retrospektywne badanie na podstawie rejestru medycznego bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji: 20,5 miesiąca	
Skala NICE	4/8		Klasyfikacja AOTMI	IVB	
Liczba ośrodków	1		Sponsor	bd.	
Analiza statystyczna	Analiza opisowa				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> T-DM1, zgodnie z rutynową praktyką kliniczną Dodatkowe leczenie: bd.				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy, HER2+ rak piersi terapia T-DM1 między 1 marca 2013 a 15 czerwca 2015 w trzech ośrodkach badawczych progresja i/lub nawrót choroby przed rozpoczęciem leczenia T-DM1 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> przerwanie terapii celowanej HER2+ z jakiegokolwiek powodu przed wystąpieniem progresji choroby 				
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba kobiet (%)	Liczba linii wcześniejszych chemioterapeutyków stosowanych w chorobie przerzutowej	Status ER/PR
T-DM1	55	57,0 (26-82)	55 (100%)	2 (0-6)	HR+: 35 (63,6%) HR-: 20 (36,4%)
Przebieg chorych	Chorzy kontynuujący leczenia w momencie odcięcia danych/uwzględnieni w analizie		Przyczyna zakończenia leczenia/nieuwzględnieni w analizie		
	8/78 (10,3%)/78 (95,1%)		<ul style="list-style-type: none"> Progresja choroby: 59/78 (84,3%) Zdarzenia niepożądane: 8/78 (10,3%) Decyzja pacjenta: 3/78 (3,8%) 		
Skuteczność kliniczna	Przeżycie całkowite (N), mediana (95% CI) [miesiące]: <ul style="list-style-type: none"> ogółem (55): 17,8 (95% CI: 14,2; 22) chorzy z przerzutami do mózgu w momencie włączenia (16): 15,3 (95% CI: 4,7; nie osiągnięta) PFS (N), mediana (95% CI) [miesiące]: <ul style="list-style-type: none"> Ogółem (55): 11,5 (95% CI: 9,1; 17,7) Odpowiedź na leczenie, TR: <ul style="list-style-type: none"> Ogółem (N = 51): <ul style="list-style-type: none"> CR (całkowita odpowiedź): 4 (7,8%) PR (częściowa odpowiedź): 14 (27,5%) StD (choroba stabilna): bd. PD (progresja choroby): bd. Odpowiedź obiektywna na leczenie (ORR), n (ORR [95% CI]): <ul style="list-style-type: none"> ogółem (N = 51): 18 (35,3% [95% CI: 22,4%; 49,9%]) 				
Bezpieczeństwo	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) <ul style="list-style-type: none"> Istotny medycznie krwotok śródczaszkowy związany z mięszszowymi przerzutami do mózgu: 3 (13,0%) 				
Uwagi	Uwagi dot. interwencji T-DM1: <ul style="list-style-type: none"> mediana zastosowanych cykli leczenia T-DM1 wyniosła 12 (zakres: 1-34) T-DM1 stosowano w 1. linii u 18,2% chorych po nawrocie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia 				

Okines 2017

adjuwantowego leczenia trastuzumabem

3.12.10. badanie Vici 2017

Tabela 131. Charakterystyka (critical appraisal) badania Vici 2017.

Vici 2017					
Metodyka					
Rodzaj badania	retrospektywne badanie na podstawie rejestru medycznego bez grupy kontrolnej i zaślepienia		Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji: 15 (95% CI: 13; 16) miesięcy	
Skala NICE	5/8		Klasyfikacja AOTMiT	IVB	
Liczba ośrodków	23		Sponsor	brak	
Analiza statystyczna	Analiza opisowa				
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> T-DM1, zgodnie z rutynową praktyką kliniczną Dodatkowe leczenie: bd.				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy, HER2+ rak piersi leczenie T-DM1 				
Kryteria wykluczenia	Nie przedstawiono				
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba linii wcześniej- szych chemioterapeu- tyków stosowanych w chorobie przerzutowej	Status ER/PR	Liczba wyodręb- nionych miejsc przerzutów
T-DM1	250	56 (29-82)	2 (0-8)	178 (71,2%)	<ul style="list-style-type: none"> <3: 209 (83,6%) ≥ 3: 41 (16,4%)
Przeływ chorych	Chorzy kontynuujący leczenia w mo- mencie odcięcia danych/uwzględnieni w analizie		Przyczyna zakończenia lecze- nia/nieuwzględnienia w analizie		
	245 (98%)		<ul style="list-style-type: none"> Decyzja pacjenta: 3 (1,2%) Utrata z obserwacji: 2 (0,8%) 		
Skuteczność kliniczna	Przeżycie całkowite (N), mediana (95% CI) [miesiące]:				
	<ul style="list-style-type: none"> ogółem (245): 20 (95% CI: 14; 26) 1 linia (13): 20 (95% CI: 13; 27) 2 linia (98): 26 (95% CI: 15,6; 36,3) 3 linia (65): 18 (95% CI: 13; 23) 4 linia (38): 18 (95% CI: 8; 28) ≥ 5 linia (31): 16 (95% CI: 10; 21) 				
	chorzy z przerzutami do mózgu w momencie włączenia (61): 16 (95% CI: 12; 19)				
	PFS (N), mediana (95% CI) [miesiące]:				
	<ul style="list-style-type: none"> Ogółem (245): 6 (95% CI: 5; 7) 1 linia (13): 7 (95% CI: 6; 8) 2 linia (98): 6 (95% CI: 5; 7) 3 linia (65): 11 (95% CI: 6; 16) 4 linia (38): 6 (95% CI: 4; 8) ≥ 5 linia (31): 3 (95% CI: 2,7; 3,3) 				

Vici 2017

Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z przerzutami do mózgu w momencie włączenia (61): 6 (95% CI: 4; 8) <p>Odpowiedź na leczenie, TR:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem (N = 245): <ul style="list-style-type: none"> CR (całkowita odpowiedź): 14 (5,7%) PR (częściowa odpowiedź): 95 (38,8%) StD (choroba stabilna): 59 (24,1%) PD (progresja choroby): 77 (31,4%) <p>Odpowiedź obiektywna na leczenie (ORR), n (ORR [95% CI]):</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem (N = 245): 109 (44,5% [95% CI: 38,3; 50,7]) 1 linia (bd.): bd. (46,2%) 2 linia (bd.): bd. (50%) ≥ 3 linia (bd.): bd. (39,6%) <p>Korzyść kliniczna, CBR (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem (N = 245): 59,2% (95% CI: 53,0%; 65,3%) <p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</p> <ul style="list-style-type: none"> Małopłytkowość: 41 (16,4%) <p>Zaburzenia serca</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia czynności serca - łagodne i przejściowe: 4 (1,6%) <p>Zaburzenia żołądka i jelit</p> <ul style="list-style-type: none"> Nudności: 42 (16,8%) Biegunka: 9 (3,6%) <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmęczenie: 83 (33,2%) <p>Badania diagnostyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> Zwiększona aktywność transaminaz: 76 (30,4%)
Uwagi	<p>Uwagi dot. interwencji T-DM1:</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana czasu leczenia T-DM1 wyniosła 4 (zakres: 1-29) miesiące 20% chorych otrzymywało T-DM1 przez > 6 miesięcy <p>T-DM1 stosowano w 1. linii u 5,2% chorych po nawrocie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia adjuwantowego leczenia trastuzumabem, w 2. linii u 40% pacjentów, a 3 lub dalszej linii u 54,8% chorych</p>

3.12.11. badanie Yardley 2015

Tabela 132. Charakterystyka (critical appraisal) badania Yardley 2015.

Yardley 2015			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji: 5,9 (zakres: 0,3-29,9) miesiąca
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	Sponsor	bd.
Analiza statystyczna	Analiza opisowa		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> T-DM1, w dożylnym wlewie co 3 tygodnie, w dawce 3,6 mg/kg mc. <p>Dodatkowe leczenie: bd.</p>		

Yardley 2015

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> nieoperacyjny, lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak piersi nadekspresja/amplifikacja HER2 potwierdzona za pomocą fluorescencyjnej lub chromogennej hybrydyzacji in situ lub badaniem IHC (wynik 3+) przez laboratorium lokalne dopuszczano pacjentów z chorobą mierzalną i niemierzalną terapia antracyklinami i taksanami w dowolnym stopniu zaawansowania choroby kapecytabina lub 5-fluorouracyl lub ≥ 2 terapie celowane HER2, w tym trastuzumab i lapatinib w leczeniu nieoperacyjnej, zaawansowanej miejscowo i/lub przerzutowej postaci choroby progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia ECOG 0-2 prawidłowa czynność układu krwionośnego i innych narządów frakcja wyrzutowa lewej komory serca $\geq 50\%$ 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie T-DM1 otrzymanie skumulowanej dawki antracyklin odpowiadającej dawce doksorubicyny ≥ 500 mg/m² znaczące choroby serca neuropatia obwodowa ≥ 3. stopnia ciężkości objawowe lub nieleczone przerzuty do mózgu lub leczenie takich przerzutów w okresie ≤ 3 miesięcy przed pierwszą dawką leku w badaniu (dopuszczono pacjentów z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu) 				
Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Liczba linii wcześniejszych chemioterapeutyków stosowanych w chorobie przerzutowej	Status ER/PR
T-DM1	215	52 (28-77)	3 (1,4%)	8 (3-23)	<ul style="list-style-type: none"> ER+ i/lub PR+: 111 (51,6%) ER- i PR-: 102 (47,4%) Nieznane: 2 (0,9%)
Przeptyw chorych	Chorzy kontynuujący leczenia w momencie odcięcia danych/uwzględnieni w analizie		Przyczyna zakończenia leczenia/nieuwzględnienia w analizie		
	47 (21,9%)/202 (94,0%)		<ul style="list-style-type: none"> Progresja choroby: 151 (70,2%) Zdarzenia niepożądane: 11 (5,1%) Zgon: 6 (2,8%) 		
Skuteczność kliniczna	<p>PFS, mediana (95% CI) [miesiące]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem (N = 202): 6,8 (95% CI: 5,7; 7,6) chorzy z przerzutami do mózgu w momencie włączenia (N = 22): 6,9 (95% CI: 2,7; 12,3) <p>Odpowiedź na leczenie, TR:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem (N = 172): <ul style="list-style-type: none"> CR (całkowita odpowiedź): 4 (2,3%) PR (częściowa odpowiedź): 40 (23,3%) StD (choroba stabilna): 72 (41,9%) PD (progresja choroby): 8 (36,4%) chorzy z przerzutami do mózgu w momencie włączenia (N = 22): <ul style="list-style-type: none"> CR (całkowita odpowiedź): 0 (0%) PR (częściowa odpowiedź): 6 (27,3%) StD (choroba stabilna): 8 (36,4%) PD (progresja choroby): 5 (22,7%) <p>Odpowiedź obiektywna na leczenie (ORR), n (ORR [95% CI]):</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem (N = 172): 44 (25,6% [95% CI: 19,2%; 32,8%]) chorzy z przerzutami do mózgu w momencie włączenia (N = 22): 6 (27,3% [95% CI: 10,7%; 50,2%]) <p>Korzyść kliniczna, CBR (95% CI):</p>				

Yardley 2015

Bezpieczeństwo

- ogółem (N = 172): 61 (35,5% [95% CI: 28,3%; 43,1%])
- chorzy z przerzutami do mózgu w momencie włączenia (N = 22): 9 (40,9% [95% CI: 20,7%; 63,6%])

Kategorie ogólne

- Jakiegokolwiek AEs: 215 (100,0%)
- AEs prowadzące do zmniejszenia otrzymywanej dawki: 39 (18,1%)
- AEs prowadzące do przerywania leczenia: 11 (5,1%)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

- Zakażenie górnych dróg oddechowych: 27 (12,6%)
- Zapalenie zatok: 25 (11,6%)
- Zakażenie dróg moczowych: 19 (8,8%)
- Zapalenie jamy nosowo-gardłowej: 17 (7,9%)
- Nieżyt nosa: 11 (5,1%)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Małopłytkowość lub zmniejszona liczba płytek krwi: 57 (26,5%)
- Niedokrwistość: 21 (9,8%)
- Neutropenia: 10 (4,7%)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- Hipokaliemia: 36 (16,7%)
- Zmniejszenie łaknienia: 29 (13,5%)
- Hipomagnezemia: 16 (7,4%)

Zaburzenia psychiczne

- Bezsenność: 18 (8,4%)
- Depresja: 17 (7,9%)

Zaburzenia układu nerwowego

- Ból głowy: 53 (24,7%)
- Neuropatia/neuropatia obwodowa: 28 (13,0%)

Zaburzenia oka

- Zespół suchego oka: 20 (9,3%)
- Nasilone łzawienie: 11 (5,1%)

Zaburzenia serca

- Zaburzenia czynności serca: 14 (6,5%)
- Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca: 12 (5,6%)
- Lewokomorowa niewydolność serca: 1 (0,5%)
- Obrzęk płuc w przebiegu niewydolności krążenia: 1 (0,5%)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Krwawienie z nosa: 52 (24,2%)
- Kaszel: 43 (20,0%)
- Dusznność: 22 (10,2%)

Zaburzenia żołądka i jelit

- Nudności: 82 (38,1%)
- Suchość w ustach: 50 (23,3%)
- Zaparcia: 49 (22,8%)
- Wymioty: 47 (21,9%)
- Biegunka: 29 (13,5%)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Wysypka: 27 (12,6%)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- Ból pleców: 35 (16,3%)
- Ból kończyn: 25 (11,6%)
- Ból stawów: 25 (11,6%)
- Ból mięśniowo-szkieletowy: 22 (10,2%)

Yardley 2015

<p>Uwagi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ból mięśni: 19 (8,8%) • Ból szyi: 11 (5,1%) <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmęczenie: 109 (50,7%) • Gorączka: 44 (20,5%) • Dreszcze: 22 (10,2%) • Obrzęk obwodowy: 19 (8,8%) <p>Badania diagnostyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększona aktywność AST: 28 (13,0%) • Zwiększona aktywność ALT: 18 (8,4%) • Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej: 12 (5,6%) <p>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stłuczenie: 15 (7,0%) • Upadek: 11 (5,1%) <p>Uwagi dot. interwencji T-DM1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opóźnienie podania dawki do okresu 1 cyklu (maksymalnie 42 dni od ostatniej dawki) i redukcja dawki z powodu reakcji związanych z wlewem, hematotoksyczności, hepatotoksyczności, neurotoksyczności i kardiotoxyczności; ponowne zwiększenie dawki nie było dozwolone; z badania wykluczano pacjentów, u których z opóźnieniem wystąpiły poważne reakcje na wlew • mediana czasu leczenia T-DM1 wyniosła 5 (zakres: 0-29) miesięcy • mediana liczby dawek T-DM1 wyniosła 8 (zakres: 1-41) • mediana intensywności dawki wyniosła 100% (zakres: 69-108%) • liczba otrzymanych cykli T-DM1: <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 18: 40 (18,6%) ▪ 13-18: 22 (10,2%) ▪ 7-12: 61 (28,4%) ▪ ≤ 6: 92 (42,8%) • mediana liczby cykli T-DM1 u chorych z przerzutami do OUN (n = 29) wyniosła 5 (zakres: 1-39) dawkę zredukowano u 39 (18,1%) chorych – u 29 pacjentów do 3,0 mg/kg mc., a 10 do 2,4 mg/kg mc.; najczęstszą przyczyną redukcji dawki były AEs, w tym trombocytopenia
---------------------	--

3.13. Wkład autorów w opracowanie raportu

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

3.14. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	25
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	25
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	25
Tabela 4. Schemat PICOS.....	26
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa ich jakości metodologicznej.....	32
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych z metaanalizami; Ma 2016, Shen 2016, Yu 2015 i Yan 2017; T-DM1.....	36
Tabela 7. Wybrane kluczowe domeny PS bez metaanaliz na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa ich jakości metodologicznej.	42
Tabela 8. Charakterystyka przeglądów systematycznych bez metaanaliz; ocena T-DM1.	43
Tabela 9. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do analizy; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.	58
Tabela 10. Przepływ chorych w badaniu EMILIA.....	58
Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT EMILIA przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.....	59
Tabela 12. Kryteria selekcji chorych w badaniu EMILIA.....	62
Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu EMILIA.	63
Tabela 14. Opis interwencji stosowanej w badaniu EMILIA.....	65
<i>Tabela 15. Zestawienie definicji i sposobu oceny punktów końcowych ocenianych w badaniu EMILIA.</i>	67
Tabela 16. Przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT i w podgrupach; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.....	67
Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie; EMILIA.....	70
Tabela 18. Częstość poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.	74
Tabela 19. Korzyść kliniczna (CBR); T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.....	75
Tabela 20. Zmiany dawkowania oraz ilość zużytych leków; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.....	76
Tabela 21. Czas do istotnego klinicznie pogorszenia objawów choroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.	77

Tabela 22. Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą objawów choroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.	78
Tabela 23. Różnica w zmianie wyniku TOI-PFB; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.	79
Tabela 24. Ocena objawów biegunki; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.	79
Tabela 25. Ocena podskali PWB kwestionariusza FACT-B, mierzących fizyczne objawy związanych ze zdarzeniami niepożądanymi; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.	80
Tabela 26. Czas do niepowodzenia leczenia; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA.	81
Tabela 27. Częstość występowania progresji przerzutów do OUN – chorzy brakiem lub z wyjściową obecnością przerzutów do OUN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Krop 2015). .	81
Tabela 28. Czas do wystąpienia progresji objawów – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do OUN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Krop 2015).	82
Tabela 29. Leczenie przeciwnowotworowe stosowane po zakończeniu badania – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do OUN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Krop 2015). .	83
Tabela 30. Ocena w skali ECOG po zakończeniu badania – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do OUN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Krop 2015).	84
Tabela 31. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane – dowolne, ciężkie i poważne; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Diéras 2017).	85
Tabela 32. Liczba i odsetek chorych z AEs bez względu na stopień nasilenia; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Diéras 2017).	86
Tabela 33. Liczba i odsetek chorych z AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Diéras 2017).	100
Tabela 34. Zgony z powodu AEs; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Diéras 2017).	112
Tabela 35. Zakończenie leczenia lub modyfikacja dawkowania z powodu AEs; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Krop 2015).	113
Tabela 36. Bezpieczeństwo T-DM1 u pacjentów po cross-over; T-DM1 po lapatynibie + kapecytabinie; badanie EMILIA (Diéras 2017).	114
Tabela 37. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do analizy; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.	116
Tabela 38. Przepływ chorych w badaniu TH3RESA.	117
Tabela 39. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT TH3RESA przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.	118
Tabela 40. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT TH3RESA.	121
Tabela 41. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu TH3RESA.	122
Tabela 42. Opis interwencji stosowanej w badaniu TH3RESA.	123
Tabela 43. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu TH3RESA – terapie systemowe zastosowane zgodnie z wyborem lekarzy w grupie TPC.	125

Tabela 44. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu TH3RESA – czas trwania leczenia.	125
Tabela 45. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu TH3RESA – terapie stosowane po progresji; T-DM1 vs TPC.	126
Tabela 46. Zestawienie definicji i sposobu oceny punktów końcowych ocenianych w badaniu TH3RESA.	127
Tabela 47. Przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT i w podgrupach; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.	128
Tabela 48. Przeżycie bez progresji (PFS); w populacji ITT i w podgrupach; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.	130
Tabela 49. Obiektywna odpowiedź na leczenie; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.	133
Tabela 50. Uzyskanie klinicznie istotnej poprawy objawowej, funkcjonalnej i ogólnego stanu zdrowia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.	134
Tabela 51. Odsetek pacjentek w grupie T-DM1 zgłaszających obciążenie objawami chorobowymi w rozbiu na cykle choroby; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.	136
Tabela 52. Czas do progresji dolegliwości bólowych, wg oceny zużycia leków opioidowych i kwestionariusza EORTC QLQ-BM22; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.	137
Tabela 53. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane – dowolne, ciężkie i poważne; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.	138
Tabela 54. Liczba i odsetek chorych z AEs bez względu na stopień nasilenia; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.	139
Tabela 55. Liczba i odsetek chorych z AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.	148
Tabela 56. Zgony z powodu AEs; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.	157
Tabela 57. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia krwotoczne; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.	159
Tabela 58. Zakończenie leczenia lub modyfikacja dawkowania z powodu AEs; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA.	160
Tabela 59. Charakterystyka metodyki badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.	161
Tabela 60. Ocena jakości badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1 według skali NICE.	162
Tabela 61. Przepływ chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.	162
Tabela 62. Zestawienie kryteriów włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.	164
Tabela 63. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.	165

Tabela 64. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby uwzględniane w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.	167
Tabela 65. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1.	168
Tabela 66. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.....	169
Tabela 67. Odpowiedź obiektywna na leczenie, czas trwania odpowiedzi i korzyść kliniczna w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1.	169
Tabela 68. Ocena bezpieczeństwa w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1.....	170
Tabela 69. Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.	173
Tabela 70. Charakterystyka metodyki badań do oceny efektywności T-DM1 w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej.....	176
Tabela 71. Ocena jakości badań włączonych do oceny efektywności T-DM1 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej według skali NICE.....	177
Tabela 72. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności T-DM1 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.	178
Tabela 73. Zestawienie kryteriów włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do oceny efektywności T-DM1 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.	180
Tabela 74. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniach włączonych do oceny efektywności T-DM1 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.	183
Tabela 75. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby uwzględniane w badaniach włączonych do oceny efektywności T-DM1 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.	187
Tabela 76. Przeżycie całkowite w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1.....	189
Tabela 77. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1.	190
Tabela 78. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności T-DM1.....	192
Tabela 79. Odpowiedź obiektywna na leczenie, czas trwania odpowiedzi i korzyść kliniczna w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej T-DM1.	193
Tabela 80. Częstość poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie wg miejsca występowania przerzutów; badanie Fabi 2017.....	195
Tabela 81. Częstość poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie T-DM1 oraz wskaźnik kontroli choroby u pacjentów otrzymujących lapatynib; badanie Fabi 2017.....	195
Tabela 82. Ocena efektywności praktycznej w badaniu Dzimitrowicz 2016.....	196
Tabela 83. Ocena progresji przerzutów w badaniu Okines 2017.....	197

Tabela 84. Zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia, które wystąpiły u pacjentów leczonych T-DM1, odnotowane w badaniach obserwacyjnych.	199
Tabela 85. Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia (poważne), w tym zgony, które wystąpiły u pacjentów leczonych T-DM1, odnotowane w badaniach obserwacyjnych.	204
Tabela 86. Tabelaaryczna lista działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych T-DM1 (ChPL Kadcyla).	208
Tabela 87. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które wystąpiły u pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną w badaniu klinicznym TDM4370g/BO21977 (ChPL Kadcyla 2017).	212
Tabela 88. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania T-DM1.	215
Tabela 89. Podsumowanie wyników oceny skuteczności.	233
Tabela 90. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa.	234
Tabela 91. Przepływ chorych w badaniu EMILIA (Krop 2015).	261
Tabela 92. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych włączonych do badania EMILIA (Krop 2015).	262
Tabela 93. Ekspozycja na leczenie – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do OUN; badanie EMILIA (Krop 2015).	263
Tabela 94. Liczba i odsetek chorych z AEs – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do OUN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Krop 2015).	264
Tabela 95. Ekspozycja na leczenie – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014).	267
Tabela 96. Liczba i odsetek chorych z AEs ≥ 3 . stopnia oraz klinicznie istotnymi AEs ≥ 3 . stopnia występującymi u $> 1\%$ pacjentów – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014).	268
Tabela 97. Liczba i odsetek chorych z AEs ≥ 3 . stopnia oraz klinicznie istotnymi AEs ≥ 3 . stopnia występującymi u $> 1\%$ pacjentów – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby, z aktywnością ALT $\leq 1 \times$ GGN lub $> 1 \times$ GGN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014).	271
Tabela 98. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014).	274
Tabela 99. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby, z aktywnością ALT $\leq 1 \times$ GGN lub $> 1 \times$ GGN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014).	275
Tabela 100. Liczba i odsetek zgonów spowodowanych AEs – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby, z aktywnością ALT $\leq 1 \times$ GGN lub $> 1 \times$ GGN; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014)	276

Tabela 101. Liczba i odsetek chorych z AEs ≥ 3 stopnia oraz klinicznie istotnymi AEs ≥ 3 . stopnia występującymi u $> 1\%$ pacjentów – chorzy bez przerzutów do wątroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014).	277
Tabela 102. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia – chorzy bez przerzutów do wątroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014).	279
Tabela 103. Liczba i odsetek zgonów spowodowanych AEs – chorzy bez przerzutów do wątroby; T-DM1 vs lapatynib + kapecytabina; badanie EMILIA (Miles 2014).	280
Tabela 104. Ekspozycja na leczenie – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).	282
Tabela 105. Liczba i odsetek chorych z AEs ≥ 3 . stopnia oraz klinicznie istotnymi AEs ≥ 3 . stopnia występującymi u $> 1\%$ pacjentek – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).	283
Tabela 106. Liczba i odsetek chorych z AEs ≥ 3 . stopnia oraz klinicznie istotnymi AEs ≥ 3 . stopnia występującymi u $> 1\%$ pacjentek – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby, z aktywnością ALT $\leq 1 \times$ GGN lub $> 1 \times$ GGN; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).	285
Tabela 107. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).	287
Tabela 108. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby, z aktywnością ALT $\leq 1 \times$ GGN lub $> 1 \times$ GGN; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).	289
Tabela 109. Liczba i odsetek zgonów spowodowanych AEs – chorzy z wyjściową obecnością przerzutów do wątroby, z aktywnością ALT $\leq 1 \times$ GGN lub $> 1 \times$ GGN; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).	290
Tabela 110. Liczba i odsetek chorych z AEs ≥ 3 stopnia oraz klinicznie istotnymi AEs ≥ 3 . stopnia występującymi u $> 1\%$ pacjentek – chorzy bez przerzutów do wątroby; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).	291
Tabela 111. Liczba i odsetek chorych z zaburzeniami parametrów laboratoryjnych ≥ 3 . stopnia – chorzy bez przerzutów do wątroby; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).	292
Tabela 112. Liczba i odsetek zgonów spowodowanych AEs – chorzy bez przerzutów do wątroby; T-DM1 vs TPC; badanie TH3RESA (Miles 2014).	293
Tabela 113. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	295
Tabela 114. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).	298
Tabela 115. Ocena stanu sprawności chorych według skali ECOG/WHO/Zubroda.	303
Tabela 116. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	304
Tabela 117. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	305

Tabela 118. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizami.	306
Tabela 119. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.....	321
Tabela 120. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.	321
Tabela 121. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane i CRD.	321
Tabela 122. Charakterystyka (critical appraisal) badania EMILIA.	322
Tabela 123. Charakterystyka (critical appraisal) badania TH3RESA.	325
Tabela 124. Charakterystyka (critical appraisal) badania Burris 2011.	328
Tabela 125. Charakterystyka (critical appraisal) badania Krop 2012.	330
Tabela 126. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gupta 2013.....	331
Tabela 127. Charakterystyka (critical appraisal) badania Dzimitrowicz 2016.....	333
Tabela 128. Charakterystyka (critical appraisal) badania Fabi 2017.....	334
Tabela 129. Charakterystyka (critical appraisal) badania Jacot 2016.	336
Tabela 130. Charakterystyka (critical appraisal) badania Okines 2017.....	338
Tabela 131. Charakterystyka (critical appraisal) badania Vici 2017.....	339
Tabela 132. Charakterystyka (critical appraisal) badania Yardley 2015.....	340

3.15. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	55
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT EMILIA.	61
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT TH3RESA.	120