

Analiza Kliniczna

Nerlynx[®] (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi
z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę:
Pierre Fabre Médicament Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 17 grudnia 2019 r.

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi
z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	9
ANALIZA KLINICZNA	16
1 Cel opracowania.....	17
2 Metodyka	17
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	17
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	18
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	19
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	21
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	22
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	22
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	22
2.2 Ocena bezpieczeństwa	23
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	23
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	23
2.5 Analiza statystyczna.....	23
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	25
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	31
5 Badania z randomizacją.....	33
5.1 Opis metodyki włączonych badań	33
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	40
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	40
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	41
5.3 Ocena wiarygodności zewnętrznej	46
5.4 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	51
5.5 Skuteczność kliniczna.....	52
5.5.1 Przeżycie całkowite (OS).....	53
5.5.2 Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS).....	54
5.5.2.1 Analiza w populacji ITT	54
5.5.2.1 Podgrupa chorych z nowotworem HR+	59

5.5.2.2	Podgrupa chorych z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem	59
5.5.2.3	Analiza w dodatkowych podgrupach	62
5.5.2.3.1	Analiza w podgrupach wyróżnionych w ramach populacji rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem	62
5.5.2.3.2	Analiza w podgrupach wyróżnionych w ramach populacji ITT	66
5.5.2.3.2.1	Po 2 latach	66
5.5.2.3.2.2	Po 5 latach	69
5.5.3	Przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS)	75
5.5.3.1	Analiza w populacji ITT	75
5.5.3.1	Podgrupa chorych z nowotworem HR+	76
5.5.3.2	Podgrupa chorych z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem	77
5.5.4	Czas do odległego nawrotu raka piersi (TDR)	78
5.5.4.1	Analiza w populacji ITT	78
5.5.4.1	Podgrupa chorych z nowotworem HR+	78
5.5.4.2	Podgrupa chorych z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem	79
5.5.5	Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS)	79
5.5.5.1	Analiza w populacji ITT	79
5.5.5.1	Podgrupa z nowotworem HR+	80
5.5.5.2	Podgrupa chorych z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem	81
5.5.6	Nawroty w OUN (CNSR)	82
5.5.6.1	Analiza w populacji ogólnej	82
5.5.6.2	Podgrupa chorych z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem	82
5.5.7	Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL)	83
5.5.7.1	Średnia zmiana HRQoL	84
5.5.7.2	Średnia zmiana HRQoL w podgrupie pacjentek uwzględniającej region	85
5.5.7.3	Średnia zmiana HRQoL w podgrupie pacjentek z biegunką	86
5.5.7.4	Średnia zmiana HRQoL w podgrupie pacjentek, które zakończyły leczenie	86

5.6	Bezpieczeństwo	88
5.6.1	Ocena bezpieczeństwa w podgrupie chorych z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem.....	88
5.6.2	AEs ogółem.....	89
5.6.3	Poszczególne AEs	89
5.6.3.1	Poszczególne AEs w stopniu 1-2	89
5.6.3.2	Poszczególne AEs w stopniu ≥3	91
5.6.4	Ciężkie AEs (<i>serious</i>)	93
5.6.5	AEs prowadzące do przerwania leczenia.....	94
5.6.6	AEs prowadzące do zgonu.....	94
5.6.7	Pozostałe AEs	95
5.6.8	Wyniki oceny bezpieczeństwa w dalszym okresie obserwacji.....	96
5.6.9	Poszerzona analiza bezpieczeństwa – biegunka.....	98
5.6.9.1	Uporczywa biegunka.....	98
5.6.9.2	Hospitalizacja, modyfikacja leczenia z powodu biegunki.....	98
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	100
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	104
8	Badania w toku.....	106
9	Wyniki	108
10	Dyskusja	114
11	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	118
12	Wnioski końcowe	120
13	Załączniki.....	121
13.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	121
13.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias	121
13.1.2	Skala Jadad.....	122
13.1.3	Skala AMSTAR 2	122
13.1.4	Kwestionariusz FACT-B.....	129
13.1.5	Skala EQ-5D.....	130
13.2	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	130
13.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	132

13.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	133
13.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	133
13.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	134
13.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	137
13.8	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	139
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	145
	Spis Tabel.....	146
	Spis Wykresów.....	150
	Piśmiennictwo	151

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CNSR	Nawroty w ośrodkowym układzie nerwowym (z ang. <i>central nervous system recurrence</i>)
DDFS	Przeżycie wolne od odległej choroby (z ang. <i>distant disease-free survival</i>)
DFS-DCIS	Przeżycie wolne od choroby (z ang. <i>disease-free survival</i>), z uwzględnieniem raka przewodowego piersi <i>in situ</i> (z ang. <i>ductal carcinoma in situ</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECHO	Badanie echokardiograficzne
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IDFS	Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS, ang. <i>invasive-disease-free survival</i>)
IHC	Test immunohistochemiczny
ISH	Hybrydyzacja <i>in-situ</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NER	Neratynib
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy

p.p.	Punkt procentowy
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Badanie rentgenowskie
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
TDR	Czas do odległego nawrotu raka piersi (z ang. <i>time to distant recurrence</i>)
TK	Tomografia komputerowa
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa neratynibu stosowanego w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentek z wczesną postacią raka piersi HER2+, z obecnością receptorów hormonalnych (HR+), o wysokim ryzyku wznowy, które zakończyły uprzednie leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie terapii neratynibem.

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, 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 (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny neratynibu w

przedłużonym leczeniu adjuwantowym chorych z inwazyjnym, wczesnym, HER2+ rakiem piersi, wykazującym ekspresję receptorów HR+.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii neratynibem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** spełnienie kryteriów:
 - inwazyjny rak piersi, HER2-dodatni, z obecnością receptorów hormonalnych
 - zakończenie leczenia uzupełniającego anty-HER2 mniej niż rok temu
 - wysokie ryzyko wznowy: zajęte węzły chłonne lub brak całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej po leczeniu przedoperacyjnym opartym na chemioterapii i terapii anty-HER2
 - stan sprawności 0-1 wg WHO
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** neratynib stosowany w przedłużonym leczeniu adjuwantowym zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego i standardowe postępowanie stosowane po zakończeniu leczenia adjuwantowego
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** standardowe postępowanie stosowane po zakończeniu leczenia adjuwantowego +/- placebo
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), przeżycie wolne od choroby (DFS), czas do nawrotu odległego (TDR), przeżycie wolne od choroby odległej (DDFS), częstość występowania przerzutów do OUN (CNSR), jakość życia, bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez

grupy kontrolne (kliniczne i obserwacyjne, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub badania oparte na rejestrach) w formie pełnotekstowej, oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczających dodatkowych danych do badań pełnotekstowych spełniających pozostałe kryteria włączenia.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

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.

Wyniki

Przegląd systematyczny baz informacji medycznych (Pubmed, Embase oraz Cochrane) pozwolił na odnalezienie 5 opracowań wtórnych (*Brandao 2018, Debiasi 2018, Denduluri 2018, Kourie 2016 oraz Paranjpe 2019*), które spełniły przyjęte kryteria włączenia i prezentowały informacje dotyczące oceny skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania neratynibu w przedłużonym leczeniu adjuwantowym wczesnego inwazyjnego raka piersi HER2+. Obejmowały one aktualne wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania leków anti-HER2 w adjuwantowym leczeniu wczesnego raka piersi i zgodnie wska-

zywały, że obecnie dla neratynibu dostępne jest jedno badanie – próba *ExteNET*.

Do analizy włączono jedno wieloośrodkowe (obejmujące również ośrodki w Polsce) badanie kliniczne III fazy z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem – próbę *ExteNET*, w której porównano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania neratynibu z placebo, w przedłużonej terapii adjuwantowej wczesnego inwazyjnego raka piersi HER2+. Badanie uwzględniało stosunkowo liczną grupę pacjentek (1420 osób w każdej z analizowanych grup) i oceniono w nim jako pierwszorzęduowy punkt końcowy przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS). Zostało opisane w dwóch publikacjach (*Chan 2016* oraz *Martin 2017*), przedstawiających wyniki po 2 i 5 letnim okresie obserwacji, natomiast wyniki oceny jakości życia oraz dodatkowe analizy związane ze zdarzeniem niepożądanym w postaci biegunek przedstawiono w publikacjach *Delalogue 2019* oraz *Mortimer 2019*. Odnaleziono również kilka doniesień konferencyjnych, prezentujących dodatkowe dane – głównie analizy w dodatkowych podgrupach (*Chia 2017, Ejlertsen 2017, Ejlertsen 2019, Ejlertsen 2018, Gnant 2018, Gnant 2018a* oraz *Jimenez 2017*).

Odnalezione publikacje oraz doniesienia pozwoliły na analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa neratynibu zarówno w populacji ITT badania, jak również w przypadku IDFS w docelowych podgrupach: **pacjentek z nowotworami wykazującymi ekspresję receptorów hormonalnych (HR+), rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem** – łącznie 1334 chorych, z czego **zajęte węzły** występowały u 1079 (81%), u 354 (26%) przeprowadzono leczenie neoadjuwantowe i u 295 (22%) **nie stwierdzono patologicznej odpowiedzi całkowitej (pCR) po zakoń-**

czeniu leczenia neoadjuwantowego (wśród nich zajęcie węzłów chłonnych stwierdzono u 260 osób [88%]).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS)

W próbie *ExteNET* zaplanowano analizę przeżycia całkowitego, ale w momencie opracowywania danych nie osiągnięto założonej liczby zdarzeń zapewniających wiarygodną analizę (założone 248), dlatego wyniki dla tego punktu końcowego nie zostały przedstawione. W publikacji *Martin 2017* podano jedynie, że w 5-letnim okresie obserwacji odnotowano łącznie 121 zgonów (z uwagi na trwające zaślepienie wyników, nie podano liczby zdarzeń w analizowanych grupach), z czego 102 (84,3%) nastąpiło w wyniku progresji choroby, natomiast 19 (15,7%) – z innych powodów.

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)

- populacja ITT – odnotowano znamienne mniej zdarzeń choroby inwazyjnej wśród pacjentek otrzymujących NER w porównaniu do PBO po 2 latach obserwacji, **HR = 0,67 (95% CI: 0,50; 0,91), p = 0,0091**. Wyniki przeżycia bez zdarzeń IDFS po 5 latach obserwacji potwierdziły wniosek głównej analizy: **HR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,92), p = 0,0083**;
- populacja pacjentek z nowotworem HR+: w grupie NER obserwowano istotnie mniejsze ryzyko choroby inwazyjnej w porównaniu do placebo, zarówno po 2 latach: **HR = 0,49 (95% CI: 0,31; 0,75), p < 0,001**, jak i po 5 latach: **HR = 0,60 (95% CI: 0,43; 0,83)**;

- populacja pacjentek z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii z trastuzumabem – po 2 latach obserwacji ryzyko choroby inwazyjnej wśród pacjentek z grupy NER było istotnie niższe w porównaniu do PBO: **HR = 0,49 (95% CI: 0,30; 0,78), p = 0,002**. W 5-letni okresie obserwacji potwierdzono te wyniki: **HR = 0,58 (95% CI: 0,41; 0,82), p = 0,002**;
- populacja pacjentek z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii z trastuzumabem, z zajęciem węzłów chłonnych: w 5-letnim okresie obserwacji wykazano istotnie mniejsze ryzyko choroby inwazyjnej w NER w porównaniu do PBO: **HR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,85)**. Analizy w okresie 2-letnim nie przedstawiono;
- populacja pacjentek z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii z trastuzumabem, z brakiem pCR po leczeniu przedoperacyjnym: 2-letnie przeżycie wolne od zdarzeń IDFS w powyższej podgrupie chorych w grupie interwencji wynosiło 89,8% a w grupie kontrolnej 85,2%, a różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęły znamienności statystycznej: **HR = 0,64 (95% CI: 0,30; 1,29)**. W dłuższym okresie obserwacji (5 lat) zaobserwowano wynik uległ poprawie, ale nadal nie przekroczył istotności statystycznej: **HR = 0,60 (95% CI: 0,33; 1,07)**, należy zwrócić jednak uwagę, że liczbowo wartość HR jest identyczna z tą obserwowaną w grupie z zajętymi węzłami chłonnymi, natomiast ze względu na 4-krotnie niższą liczebność analizowanej

populacji trudniej jest przekroczyć próg znamienności statystycznej.

Przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS)

- populacja ITT – ryzyko wystąpienia zdarzeń DFS-DCIS było istotnie niższe w grupie NER vs PBO zarówno po 2 latach obserwacji, **HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,84), p = 0,0017**, jak i po 5 latach, **HR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89), p = 0,0035**;
- podgrupa chorych z nowotworem HR+ - ryzyko wystąpienia zdarzeń DFS-DCIS było znamienne niższe w grupie NER w porównaniu do PBO po 2 latach obserwacji, **HR = 0,45 (95% CI: 0,29; 0,69), p < 0,001**, jak i po 5 latach obserwacji, **HR = 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79), p < 0,001**;
- podgrupa pacjentów z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem – ryzyko zdarzeń DFS-DCIS po 2 latach obserwacji w grupie NER vs PBO było dwukrotnie niższe, a różnica pomiędzy grupami osiągnęła istotność statystyczną, **HR = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,71), p < 0,001**. Podobne wyniki uzyskano po 5 latach obserwacji, **HR = 0,55 (95% CI: 0,39; 0,77), p < 0,001**.

Czas do odległego nawrotu raka piersi (TDR)

- populacja ITT – prawdopodobieństwo 2-letniego oraz 5-letniego przeżycia bez zdarzeń TDR było wyższe w grupie NER w porównaniu do PBO, odpowiednio **HR = 0,71 (95% CI: 0,50; 1,00), p = 0,054** oraz **HR = 0,79 (95% CI: 0,60; 1,03), p = 0,078**. Różnice pomiędzy

grupami nie osiągnęły istotności statystycznej;

- podgrupa chorych z nowotworem HR+ – ryzyko wystąpienia zdarzeń TDR znamienne niższe w grupie NER w porównaniu do PBO po 2 latach obserwacji, **HR = 0,52 (95% CI: 0,31; 0,85), p = 0,01** oraz po 5 latach obserwacji, **HR = 0,61 (95% CI: 0,42; 0,86), p = 0,006**;
- podgrupa pacjentów z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem – ryzyko wystąpienia odległego nawrotu raka było znamienne niższe w grupie NER vs PBO po 2 latach obserwacji, **HR = 0,53 (95% CI: 0,30; 0,89), p = 0,017** oraz po 5 latach obserwacji, **HR = 0,58 (95% CI: 0,39; 0,85), p = 0,005**.

Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS).

- populacja ITT – nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (NER vs PBO) dotyczących zdarzeń DDFS w poszczególnych punktach czasowych (2 i 5 rok obserwacji), odpowiednio: **HR = 0,75 (95% CI: 0,53; 1,04), p = 0,089** i **HR = 0,78 (95% CI: 0,53; 1,04) p = 0,065**;
- podgrupa chorych z nowotworem HR+ – ryzyko wystąpienia zdarzeń zdefiniowanych w ramach punktu końcowego DDFS po 2 oraz po 5 latach obserwacji było znamienne niższe w grupie NER w porównaniu do PBO, odpowiednio: **HR = 0,52 (95% CI: 0,32; 0,84), p = 0,008** oraz **HR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,85), p = 0,004**;

- podgrupa pacjentów z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem – ryzyko zdarzeń DDFS było istotnie niższe w grupie NER vs PBO po 2 latach obserwacji (HR = 0,53 [95% CI: 0,31; 0,88], p = 0,015) oraz po 5 latach obserwacji (HR = 0,57 [95% CI: 0,39; 0,83], p = 0,003).

Nawroty w OUN (CNSR)

- populacja ITT – dwuletnie skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotów w OUN było liczbowo mniejsze w grupie neratynibu w porównaniu do placebo: 0,91% (95%CI: 0,49; 1,95) vs 1,25% (95%CI: 0,75; 1,99), różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie (p = 0,44), podobnie jak po 5 latach: 1,3% (95% CI: 0,8%; 2,1%) vs 1,8% (95% CI: 1,2%; 2,7%), p = 0,333;
- podgrupa pacjentów z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem – skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby w OUN było liczbowo niższe w grupie neratynibu w stosunku do grupy placebo i wyniosło 0,34% vs 1,01% po 2 latach (p = 0,187), oraz 0,69% vs 2,09% po 5 latach obserwacji (p = 0,055) – różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Jakość życia (HRQoL)

- populacja ITT – zaobserwowano istotne zmniejszenie jakości życia wśród pacjentek leczonych neratynibem w porównaniu do placebo w ciągu pierw-

szego miesiąca badania. W kolejnych miesiącach badania nie stwierdzono takich różnic. Autorzy podkreślili, że okresowe, odwracalne pogorszenie jakości życia w pierwszym miesiącu leczenia może wynikać z częstego występowania biegunek.

Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa obserwowany w podgrupie chorych z nowotworem HR+, otrzymujących neratynib w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem był podobny do wyników oceny w całej populacji bezpieczeństwa badania, z najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w postaci biegunki, którego ryzyko wystąpienia było istotnie wyższe u chorych otrzymujących neratynib w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo: RR = 36,58 (95% CI: 17,40; 76,90), p < 0,0001, NNH = 3 (95% CI: 3; 3). Nie stwierdzono różnic między grupami w częstości występowania nudności oraz zmęczenia. W ramieniu neratynibu obserwowano również istotnie częściej niż w grupie kontrolnej zdarzenia prowadzące do redukcji dawki leku (30,7% vs 2,0%): RR = 15,50 (95% CI: 8,94; 26,87), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 4; 4) oraz prowadzące do wstrzymania leczenia (42,3% vs 11,4%): RR = 3,71 (95% CI: 2,94; 4,67), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 4). Częstość hospitalizacji z powodu AEs była zbliżona w obu analizowanych grupach (p = 0,5002).

Ogółem, w populacji oceny bezpieczeństwa, zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych w stopniu 1-2 występowała częściej w grupie NER w porównaniu do grupy PBO. Do najczęstszych AEs zarówno w grupie NER jak i PBO należały: biegunka 781 (55,5%) vs 476 (33,8%), RR = 1,64 (95%CI: 1,50; 1,79),

$p < 0,0001$, NNH = 5 (95%CI: 4; 6); nudności: 579 (41,1%) vs 301 (21,4%), RR = 1,92(95%CI: 1,71; 2,16), $p < 0,0001$, NNH = 6 (95%CI: 5; 7) oraz zmęczenie: 359 (25,5%) vs 276 (19,6%), RR = 1,30 (95%CI: 1,13; 1,49), $p = 0,0002$, NNH = 17(95%CI: 12; 36). Podobnie, większość zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia częściej odnotowywano w grupie pacjentów leczonych neratynibem w porównaniu do placebo. Jedynie w przypadku bólów stawów częstość występowania tego AE była niższa w grupie NER w porównaniu do PBO, odpowiednio 0,1% vs 0,3%, ale różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie, RR = 0,50 (95% CI: 0,09; 2,73), $p = 0,4231$. Biegunka była najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym ≥ 3 stopnia (39,9%) w grupie neratynibu oraz w grupie placebo (1,6%), RR = 24,43 (95% CI: 16,21; 36,83), NNH = 3 (95% CI: 3; 3), $p < 0,0001$. Wszystkie pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 wystąpiły u $< 4\%$ pacjentek w grupie neratynibu oraz $< 1\%$ pacjentek w grupie placebo.

W dodatkowej, szczegółowej analizie zdarzenia niepożądanego w postaci biegunki (publikacja *Mortimer 2019*) odnotowano istotnie częstsze występowanie uporczywej biegunki wśród pacjentów leczonych neratynibem (4,8%) w porównaniu do grupy placebo (1,1%), RR = 4,53 (95% CI: 2,60; 7,89), $p < 0,0001$. Ponadto, stwierdzono istotnie częstszą konieczność hospitalizacji, przerwania leczenia, przerwania badania, redukcji dawkowania i wstrzymania dawki leku w związku z biegunką wśród pacjentów otrzymujących neratynib w porównaniu z chorymi leczonymi placebo.

Wśród ciężkich AEs (*serious*), obserwowano ich nieznacznie częstsze występowanie w grupie NER w porównaniu do PBO, ale ogółem te zdarzenia występowały rzadko ($< 8\%$). Najczęściej

stwierdzano biegunkę (1,6% vs 0,1%), wymioty (0,9% vs 0,1%) oraz odwodnienie (0,6% vs 0,1%), które istotnie częściej były zgłaszane przez chorych w grupie leczonej neratynibem w porównaniu do placebo. Odnotowano 4 zgony w grupie NER i 3 w grupie PBO. Żaden z odnotowanych zgonów nie został uznany za związany z leczeniem.

Wnioski

Neratynib, nieodwracalny inhibitor kinazy tyrozynowej, hamujący szlak HER2, stosowany w przedłużonej terapii adjuwantowej chorych na wczesnego, HER2+ raka piersi wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych jest nową opcją leczniczą, pozwalającą wydłużyć przeżycie wolne od choroby inwazyjnej po radykalnym zabiegu chirurgicznym i standardowym leczeniu (neo)adjuwantowym, szczególnie u kobiet z wysokim ryzykiem wznowy. Skuteczność kliniczną oceniano w porównaniu do placebo w badaniu z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, gdzie wyróżniono podgrupę pacjentek z nowotworami wykazującymi ekspresję receptorów hormonalnych (HR+), rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem, w tym także bez patologicznej odpowiedzi całkowitej (pCR) po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego. Neratynib charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, z najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w postaci biegunki – jakkolwiek zdarzenie to może ograniczać jakość życia leczonych chorych, to efekt ten jest przejściowy, a samo zdarzenie niepożądane może być skutecznie kontrolowane dodatkową terapią przeciwbiegunkową. Wprowadzenie neratynibu do programu lekowego dostarczy nowych opcji terapeutycznych

zapobiegając nawrotom raka piersi wśród pacjentek o wysokim ryzyku wznowy.

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa neratynibu (Nerlynx®) stosowanego w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesną postacią raka piersi HER2+, z obecnością receptorów hormonalnych (HR+), zajętejmi węzłami chłonnymi lub brakiem całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej po leczeniu przedoperacyjnym, którzy zakończyli leczenie uzupełniające anty-HER2 w okresie roku poprzedzającego rozpoczęcie terapii neratynibem.

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 leku, 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*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

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*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 16 grudnia 2019 r.):

- *AACR (American Association for Cancer Research)* : 2016-2019;
- *Quality Care Symposium*: 2016-2019;
- *Palliative and Supportive Care in Oncology Symposium*: 2016-2019;
- *Cancer Survivorship Symposium*: 2016-2019;
- *ASCO-SITC Clinical Immuno-Oncology Symposium*: 2017-2019;
- *ASCO Annual Meeting*: 2016-2019;
- *Oncology Practice Conference*: 2016-2019;
- *Conference of New Ideas in Cancer – Challenging Dogmas*: 2016;
- *EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics*: 2016, 2018 i 2019;
- *Biennial Congress of the European Association for Cancer Research*: 2016;
- *Annual Asian Oncology Summit*: 2016;
- *European Breast Cancer Conference*: 2016 i 2018;
- *Immunotherapy of Cancer Conference*: 2016 i 2018;
- *ECCO European Cancer Congress*: 2017;
- *ESMO Congress*: 2016-2019;
- *ESMO Symposium on Immuno-Oncology*: 2016;

- *ESMO Asia Congress*: 2016-2018;
- *IMPAKT Breast Cancer Conference*: 2017;
- *Molecular Analysis for Personalised Therapy (MAP) Conference*: 2017 i 2018;
- *ESMO Immuno-Oncology Congress*: 2017 i 2018;
- *ESMO International Congress on Targeted Anticancer Therapies (TAT)*: 2018 i 2019;
- *ESMO Breast Cancer*: 2019;
- *ESO-ESMO Breast Cancer in Young Women International Conference*: 2016 i 2018;
- *Primary Therapy of Early Breast Cancer 15th St.Gallen International Breast Cancer Conference*: 2017;
- *Primary Therapy of Early Breast Cancer 16th St.Gallen International Breast Cancer Conference*: 2019;
- *Advanced Breast Cancer Fourth International Consensus Conference (ABC4)*: 2017;
- *15th St.Gallen International Breast Cancer Conference (Proceedings Book)*: 2017;
- *San Antonio Breast Cancer Symposium*: 2016-2019.

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 poszczególnych kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

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

Nr	Kwerendy
1	neratinib[all]
2	breast cancer[all]
3	(#1 AND #2)
4	early[all]
5	non-metastatic[all]
6	adjuvant[all]
7	(#4 OR #5 OR #6)
8	(#3 AND #7)

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

Nr	Kwerendy
1	('neratinib'/exp OR neratinib) AND [embase]/lim
2	('breast cancer'/exp OR (breast AND cancer)) AND [embase]/lim
3	#1 AND #2
4	early AND [embase]/lim
5	'non metastatic' AND [embase]/lim
6	adjuvant AND [embase]/lim
7	#4 OR #5 OR #6
8	#3 AND #7

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

Nr	Kwerendy
1	neratinib
2	[mh "breast cancer"] OR breast cancer
3	#1 AND #2
4	early
5	non-metatstatic OR "non metastatic"
6	adjuvant
7	#4 OR #5 OR #6
8	#3 AND #7

Wyszukiwanie przeprowadzono do 16 grudnia 2019 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Nerlynx 2019*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • inwazyjny rak piersi, HER2-dodatni, z obecnością receptorów hormonalnych • upływ <1 roku od zakończenie leczenia uzupełniającego anty-HER2 • wysokie ryzyko wznowy: zajęte węzły chłonne lub brak całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej po leczeniu przedoperacyjnym opartym na chemioterapii i terapii anty-HER2 • stan sprawności 0-1 wg WHO 	dopuszczano badania kliniczne prowadzone w szerszej populacji chorych, pod warunkiem obecności wyników w docelowych podgrupach pacjentów
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	neratynib stosowany w przedłużonym leczeniu adjuwantowym zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego i standardowe postępowanie stosowane po zakończeniu leczenia adjuwantowego	inna terapia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	standardowe postępowanie stosowane po zakończeniu leczenia adjuwantowego +/- placebo	inna terapia stosowana po zakończeniu leczenia adjuwantowego
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), przeżycie wolne od choroby (DFS), czas do nawrotu odległego (TDR), przeżycie wolne od choroby odległej (DDFS), częstość występowania przerzutów do OUN (CNSR), jakość życia, bezpieczeństwo	ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<p>badania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolne (kliniczne i obserwacyjne, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub badania oparte na rejestrach) w formie pełnotekstowej, oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczających dodatkowych danych do badań pełnotekstowych spełniających pozostałe kryteria włączenia</p> <p>badania wtórne: przeglądy systematyczne, oceniające neratynib w docelowej populacji chorych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne, badania I fazy • abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej <p>opracowania wtórne nie posiadające cech przeglądu systematycznego lub przeglądu systematyczne oceniające szersze zagadnienia kliniczne, bez wyróżnienia osobnej oceny neratynibu</p>

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

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.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa neratynibu, 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*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (M.R., W.G.), 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*).

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).

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 wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączonej 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).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Przeprowadzenie przeglądu systematycznego umożliwiło identyfikację 574 rekordów, wśród których zidentyfikowano 295 opracowań wtórnych, które poddano analizie na podstawie tytułów oraz streszczeń. Spośród tych opracowań wybrano 28, które analizowano następnie w postaci pełnych tekstów. Na etapie tym wykluczono 23 opracowania, natomiast 5 spełniło kryteria włączenia (*Brandao 2018*, *Debiasi 2018*, *Denduluri 2018*, *Kourie 2016*, *Paranjpe 2019*). Szczegółowe przyczyny wykluczenia poszczególnych rekordów analizowanych w postaci pełnych tekstów przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Wszystkie odnalezione publikacje opisywały systematyczne przeglądy badań klinicznych, mające na celu ocenę skuteczności terapii stosowanych w leczeniu HER2+ raka piersi. W przypadku opracowania *Brandao 2018* cel był ogólny – ocena terapii skojarzonych w leczeniu HER2+ raka piersi, ale autorzy wyróżnili osobno terapie adjuwantowe i przedyskutowali zastosowanie neratynibu po terapii opartej na trastuzumabie. W drugim opracowaniu, *Debiasi 2018*, oceniano skojarzenie leków anti-HER2 w leczeniu adjuwantowym lub neoadjuwantowym wczesnego i miejscowo zaawansowanego, HER2+ raka piersi – w celu oceny wzajemnej skuteczności oraz bezpieczeństwa różnych skojarzeń leków przeprowadzono metaanalizę sieciową. Trzecia z odnalezionych publikacji (*Denduluri 2018*) przedstawiała uaktualnienie wytycznych dla praktyki klinicznej leczenia wczesnego raka piersi za pomocą terapii adjuwantowej oraz terapii celowanych, w ramach którego wykonano przegląd systematyczny dostępnych badań klinicznych oceniających nowe terapie, mogące potencjalnie zmienić obecnie stosowaną praktykę – rozpatrywano między innymi zastosowanie neratynibu w ramach przedłużonej terapii adjuwantowej, po rocznej terapii adjuwantowej opartej na trastuzumabie (efektywność tej terapii była rozpatrywana w ramach przeglądu jako osobne pytanie kliniczne, z własną strategią wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych). Dwa pozostałe przeglądy miały na celu ocenę neratynibu w leczeniu HER2+ raka piersi i w obu przedyskutowano zastosowanie tego leku w ramach przedłużonej terapii adjuwantowej.

Wszystkie odnalezione opracowania wtórne traktowano jako przeglądy systematyczne, jednak zakres przeszukiwanych baz danych różnił się pomiędzy nimi: w przypadku opracowań *Brandao 2018*, *Denduluri 2018*, *Kourie 2016* oraz *Paranjpe 2019* przeszukano jedynie bazę Pubmed celem włączenia opublikowanych badań (w przypadku pierwszego z nich, przejrzano dodatkowo bazę *clinicaltrials.gov* w poszukiwaniu badań w toku, natomiast w przeglądach *Brandao 2018* oraz *Kourie 2016* przejrzano dodat-

kowo wybrane konferencje towarzystw onkologicznych w poszukiwaniu doniesień konferencyjnych). W ramach przeglądu *Debiasi 2018* przejrano natomiast trzy bazy danych: Medline (przez Pubmed), Embase oraz Cochrane. Zarówno autorzy przeglądu *Debiasi 2018*, jak i autorzy przeglądu *Denduluri 2018* przedstawili szczegóły odnośnie zastosowanej strategii wyszukiwania badań klinicznych, w tym informacji o zastosowanych słowach kluczowych oraz uzyskanej liczbie trafień.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie oceny jakości odnalezionych opracowań wtórnych według skali AMSTAR2, według poszczególnych domen uznanych za kluczowe. Pełną ocenę w skali AMSTAR2 przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 11	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Brandao 2018</i>	-	-	-	nd	nd	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Debiasi 2018</i>	+	+/-	-	+	-	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Denduluri 2018</i>	+	+/-	-	nd	nd	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Kourie 2016</i>	-	+/-	-	nd	nd	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Paranjpe 2019</i>	-	-	-	nd	nd	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

W przypadku opracowań *Brandao 2018* oraz *Paranjpe 2019*, w żadnej z krytycznych domen nie spełniono kryteriów oceny jakości (negatywna odpowiedź na dane pytanie), natomiast w przypadku pozostałych przeglądów w niektórych kluczowych domenach uzyskano pozytywną (lub częściowo pozytywną) odpowiedź na pytanie. Jednak ze względu na konieczność spełnienia wszystkich warunków z domen krytycznych skali AMSTAR2, każdy z przeglądów otrzymał ocenę krytycznie niskiej wiarygodności.

Włączone opracowania potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone.

W tabeli poniżej podsumowano informacje odnośnie odnalezionych przeglądów systematycznych.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pertuzumabu skojarzonego z trastuzumabem i standardową chemioterapią w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi.

	<i>Brandao 2018</i>	<i>Debiasi 2018</i>	<i>Denduluri 2018</i>	<i>Kourie 2016</i>	<i>Paranjpe 2019</i>
Cel i Źródło finansowania	<p>Ocena stanu obecnego jak również możliwych przyszłych zastosowań terapii skojarzonej obejmującej leki anty-HER2 w leczeniu wczesnych (terapię neoadjuwantową i adjuwantową) oraz zaawansowanych postaci raka piersi</p> <p>Przegląd nie był finansowany ze źródeł zewnętrznych, autorzy zgłosili ewentualne konflikty interesów</p>	<p>Podsumowanie sieci dowodów klinicznych na wzajemną skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w leczeniu HER2+ wczesnego raka piersi (terapię neoadjuwantową i adjuwantową)</p> <p>Przegląd był finansowany z grantów akademickich oraz z funduszy towarzystw onkologicznych</p>	<p>Zaktualizowanie obecnych wytycznych ASCO odnośnie wyboru optymalnej terapii adjuwantowej (chemioterapii oraz terapii celowanej) w raku piersi</p> <p>Wyróżniono osobno pytanie kliniczne (określone jako pytanie nr3) : „ czy neratynib powinien być stosowany w ramach przedłużonej terapii adjuwantowej u pacjentek z wczesnym, HER2+ rakiem piersi, po wcześniejszym leczeniu chemioterapią i trastuzumabem w ramach terapii adjuwantowej” i w ramach oceny tego zapytania przeprowadzono odrębne wyszukiwanie badań klinicznych</p> <p>Nie przedstawiono źródeł finansowania, członkowie panelu opracowującego wytyczne zgłaszali istniejące konflikty interesów</p>	<p>Ocena neratynibu w leczeniu HER2+ raka piersi (wczesne oraz zaawansowane stadia), ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki farmakokinetycznej oraz farmakodynamicznej leku</p> <p>Badania było sponsorowane przez Puma Biotechnology. Autorzy nie zgłosili innych konfliktów interesów oraz zaznaczyli, że nie otrzymano innych źródeł finansowania</p>	<p>Przegląd informacji dotyczących farmakologii, farmakokinetyki bezpieczeństwa oraz skuteczności neratynibu stosowanego w leczeniu raka piersi HER2+</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz zaznaczyli, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>
Metodyka przeglądu	<p>Przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed, clinicaltrials.gov, konferencje głównych towarzystw onkologicznych</p> <p>Nie podano informacji o zastosowaniu dodatkowych ograniczeń w procesie wyszukiwania</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u></p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline (Pubmed), Embase, Cochrane, konferencje dużych towarzystw onkologicznych (ASCO, SABCS, ESMO, st Gallen International Breast Cancer Conference),</p> <p>Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych badań</p>	<p>Przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed</p> <p>Nie zastosowano ograniczeń czasowych (w przypadku wyszukiwania dla pytania nr 3)</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> neratynib w przedłużonej terapii adjuwantowej</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> wczesny HER2+</p>	<p>Przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed., konferencje głównych towarzystw onkologicznych</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> neratynib</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> wczesny lub przerzutowy rak piersi HER2+ oraz z mutacjami genu HER2</p>	<p>Przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed.</p> <p>Nie zastosowano ograniczeń czasowych, uwzględniono publikacje w języku angielskim</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> neratynib</p> <p><u>Oceniana populacja:</u></p>

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

	<i>Brandao 2018</i>	<i>Debiasi 2018</i>	<i>Denduluri 2018</i>	<i>Kourie 2016</i>	<i>Paranjpe 2019</i>
	<p>skojarzenie różnych leków anty-HER2, lub takich leków z innymi terapiami celowanymi stosowanymi w leczeniu HER2+ raka piersi (terapia neoadjuwantowa, adjuwantowa oraz choroby zaawansowanej)</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> HER2+ dodatni rak piersi</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> nie precyzowano</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Nie zastosowano ograniczeń czasowych oraz językowych</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> chemioterapia skojarzona z antyHER2, w porównaniu do samej chemioterapii lub innej kombinacji chemioterapii/antyHER2, w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> wczesny lub lokalnie zaawansowany, HER2+ rak piersi</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> badania RCT II lub III fazy z grupą kontrolną</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>rak piersi</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> nie precyzowano</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p><u>Rodzaje badań:</u> nie precyzowano</p> <p><u>Ocena AMSTAR2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>HER2 rak piersi</p> <p><u>Rodzaje badań:</u> badania I-III fazy</p> <p><u>Ocena AMSTAR2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>
Włączone badania	<p>Oceniane przeglądy systematyczne uwzględniały różne badania dotyczące neratynibu, ale tylko jedna zidentyfikowana w ramach każdego z tych przeglądów próba dotyczyła stosowania neratynibu po terapii adjuwantowej trastuzumabem, wśród pacjentek z wczesnym, HER2+ rakiem piersi – próba <i>ExteNET</i> (publikacje <i>Chan 2016</i> i <i>Martin 2017</i>)</p>				
Najważniejsze wyniki	<p>Wszystkie analizowane przeglądy uwzględniły próbę <i>ExteNET</i>, i jej wyniki były zgodnie cytowane w każdym z przeglądów, gdyż pochodziły z tych samych publikacji: <i>Chan 2016</i> oraz <i>Martin 2017</i>. Poniżej przedstawiono najczęściej cytowane wyniki badania <i>ExteNET</i> dla oceny IDFS.</p> <p><u>Analiza skuteczności (NER vs PBO):</u></p> <p>IDFS po 2 latach, ITT: 93,9% vs 91,6%; HR = 0,67 (95%CI: 0,50; 0,91)</p> <p>IDFS po 5 latach, ITT: 90,2% vs 87,7%; HR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,92)</p> <p>IDFS po 2 latach, HR+: HR = 0,51 (95%CI: 0,33; 0,77)</p> <p>IDFS po 2 latach, HR-: HR = 0,93 (95%CI: 0,60; 1,43)</p> <p>IDFS po 5 latach, HR+: HR = 0,60 (95%CI: 0,43; 0,83)</p> <p>IDFS po 5 latach, HR-: HR = 0,95 (95%CI: 0,66; 1,35)</p>				

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

	<i>Brandao 2018</i>	<i>Debiasi 2018</i>	<i>Denduluri 2018</i>	<i>Kourie 2016</i>	<i>Paranjpe 2019</i>
	IDFS po 5 latach, rozpoczęcie terapii neratynibem do roku od zakończenia leczenia trastuzumabem: HR = 0,70 (95%CI: 0,54; 0,90)				
	<u>Analiza bezpieczeństwa:</u>				
	Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym podczas terapii neratynibem była biegunka (występująca u ponad 90% chorych), przy czym w grupie neratynibu biegunka 3 lub 4 stopnia nasilenia wystąpiła u 40% pacjentek; ponadto biegunka była najczęstszym AEs prowadzącym do przerwania leczenia neratynibem (16,8%). Stosowanie profilaktyczne loperamidu w ciągu pierwszych miesięcy leczenia znacznie poprawia tolerancję leku w kontekście objawów biegunki.				
	W przeglądzie <i>Debiasi 2018</i> ramię neratynibu było traktowane jako poszerzony schemat adjuwantowy: chemioterapia+trastuzumab przez 12 miesięcy -> neratynib i zostało porównane z innymi schematami adjuwantowymi uwzględnianymi w sieci porównania. Obliczenia wykonano jedynie dla oceny DFS – ramię neratynibu okazało się istotnie zmniejszać ryzyko nawrotu w porównaniu do samej chemioterapii adjuwantowej: HR = 0,45 (95% CrI: 0,32; 0,66), do chemioterapii stosowanej z trastuzumabem do 6 miesięcy: HR = 0,57 (95% CrI: 0,39; 0,82) oraz do chemioterapii stosowanej z lapatynibem przez 12 miesięcy: HR = 0,56 (95% CrI: 0,39; 0,85).				
Wnioski	Neratynib istotnie zmniejszał ryzyko nawrotu inwazyjnej choroby lub zgonu (IDFS) w porównaniu do placebo, gdy był stosowany w ramach przedłużonej terapii adjuwantowej, po schemacie zawierającym chemioterapię oraz trastuzumab. Korzystny, istotny efekt obserwowano zarówno po 2 latach, jak i po 5 latach obserwacji. Szczególnie korzystny efekt obserwowano w podgrupach pacjentek z obecnym czynnikiem ryzyka nawrotu choroby: ekspresji receptorów hormonalnych (HR+) oraz krótkiego okresu od zakończenia wcześniejszego leczenia adjuwantowego (do 1 roku). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym w badaniu była biegunka, która była zdarzeniem niepożądanym najczęściej skutkującym przerwaniem terapii neratynibem.				

Wszystkie opisywane przeglądy systematyczne uwzględniły tylko jedno badanie odpowiadające rozpatrywanemu pytaniu klinicznemu – próbę *ExteNET*. Było to duże (N = 2840 pacjentek) badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym oceniono neratynib w porównaniu do placebo, stosowany w ramach przedłużonej terapii adjuwantowej (po rocznej terapii adjuwantowej opartej na chemioterapii oraz trastuzumabie) u pacjentek ze wczesnym, HER2+ rakiem piersi. Główne wyniki badania przedstawiono w publikacji *Chan 2016*, natomiast wyniki oceny z dłuższego okresu obserwacji (5 lat) przedstawiono w publikacji *Martin 2017*. Ponieważ w każdym z przeglądów cytowano wyniki badania z tych dwóch publikacji, były one zgodne – najczęściej przedstawiano ocenę ryzyka nawrotu choroby inwazyjnej (głównego punktu końcowego opisywanego w badaniu), które zarówno w dwuletniej, jak i 5-letniej ocenie było istotnie zmniejszone podczas terapii neratynibem: HR = 0,67 (95%CI: 0,50; 0,91) po 2 latach obserwacji, oraz HR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,92) po 5 latach obserwacji. Efekt terapeutyczny neratynibu był wyższy u pacjentek z obecnymi czynnikami ryzyka wznowy choroby, takimi jak ekspresja receptorów hormonalnych: HR = 0,51 (95%CI: 0,33; 0,77) po 2 latach oraz HR = 0,60 (95%CI: 0,43; 0,83) po 5 latach. Skuteczność neratynibu była również wyższa wśród pacjentek, które rozpoczynały terapię tym lekiem w czasie do 1 roku po zakończeniu wcześniejszej terapii adjuwantowej opartej na trastuzumabie, HR = 0,70 (95%CI: 0,54; 0,90) po 5 latach (wynik w tej podgrupie po 2 latach był podobny i również istotny, ale nie przytoczono go w analizowanych opracowaniach wtórnych). Neratynib był stosunkowo dobrze tolerowany, z biegunką jako najczęściej obserwowanym, charakterystycznym dla tego leku zdarzeniem niepożądanym – występowała ona u ponad 90% chorych otrzymujących neratynib, przy czym u 40% obserwowano biegunkę w stopniu nasilenia 3 lub 4. Objawy biegunki były skutecznie łagodzone po zastosowaniu profilaktycznego loperamidu.

W ramach metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w przeglądzie *Debiasi 2018* porównano ramię neratynibu z badania *ExteNET* z pozostałymi schematami adjuwantowymi uwzględnianymi w sieci porównania pośredniego. Wynik analizy wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby lub zgonu u pacjentek stosujących neratynib, w porównaniu do takich schematów jak sama chemioterapia (HR = 0,45), chemioterapia z trastuzumabem stosowane przez nie dłużej niż 6 miesięcy (HR = 0,57), oraz chemioterapii stosowanej z lapatynibem przez 12 miesięcy (HR = 0,56).

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 16 grudnia 2019 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 574 trafienia: 84 w Pubmed, 444 w Embase i 46 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 119 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 455 pozycji, spośród których 449 wykluczono na tym etapie – 8 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 113 było doniesieniami konferencyjnymi, a 295 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 29 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 1 oceniało niewłaściwą interwencję, a 3 nieprawidłową populację.

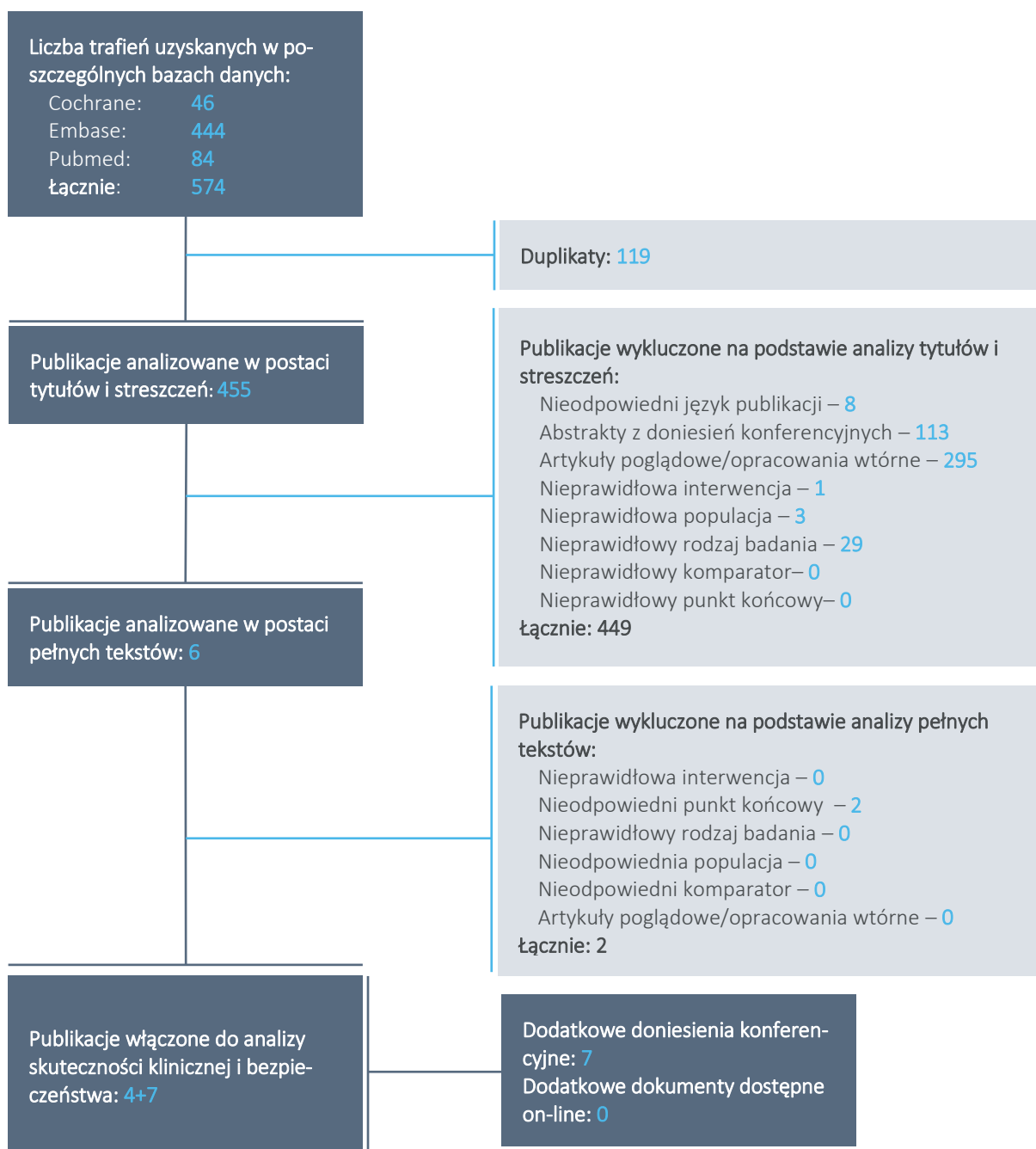
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 6 publikacji, spośród których wykluczono 2 z powodu braku poszukiwanych punktów końcowych. Szczegółowy opis wykluczonych publikacji przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. W ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do raportu.

Ostatecznie do raportu włączono 4 publikacje opisujących próbę RCT *ExteNET*, w której porównywano terapię neratynibem wobec placebo, stosowanych u pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi po wcześniejszej terapii adjuwantowej zawierającej trastuzumab: *Chan 2016* (główna publikacja), *Martin 2017* (analiza przeprowadzona po 5-letnim okresie obserwacji), *Delaloge 2019* (analiza jakości życia), oraz *Mortimer 2019* (szczegółowa analiza dotycząca zdarzenia niepożądanego – biegunki).

Ponadto, zidentyfikowano 7 doniesień konferencyjnych, prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki dla odnalezionych badań: *Chia 2017* (dodatkowa analiza w podgrupie chorych z nowotworem HR+), *Gnant 2018* (doniesienie i plakat) oraz *Ejlertsen 2019* (analiza w podgrupie chorych z nadekspresją receptorów hormonalnych, które rozpoczęły leczenie neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem), *Gnant 2018a* (dodatkowe wyniki w podgrupach wyróżnionych względem czasu leczenia neratynibem), *Ejlertsen 2017* i *Ejlertsen 2018* (analiza w podgrupach wyróżnionych względem czasu rozpoczęcia terapii neratynibem po terapii trastuzumabem), *Jimenez 2017* (dodatkowe dane odnośnie analizy w podgrupach).

Przebieg badań w ramach procesu wyszukiwania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 16 grudnia 2019 roku.

5 Badania z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym odnaleziono tylko jedno badanie oceniające skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo neratynibu, stosowanego w przedłużonym leczeniu adjuwantowym HER2+ raka piersi – próbę *ExteNET*. Było to wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem, opisane w publikacjach: *Chan 2016* (główna analiza), *Martin 2017* (uaktualnione wyniki z dłuższego okresu obserwacji) oraz *Delaloge 2019* (wyniki oceny jakości życia) i *Mortimer 2019* (szczegółowa analiza dotycząca zdarzenia niepożądanego – biegunki). Dodatkowo, odnaleziono doniesienia konferencyjne, prezentujące dodatkowe dane do badania *ExteNET*: *Chia 2017* (dodatkowa analiza w podgrupie chorych z nowotworem HR+), *Gnant 2018* (doniesienie i plakat) oraz *Ejlertsen 2019* (analiza w podgrupie chorych z nadekspresją receptorów hormonalnych, które rozpoczęły leczenie neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem), *Gnant 2018a* (dodatkowe wyniki w podgrupach wyróżnionych względem czasu leczenia neratynibem), *Ejlertsen 2017* i *Ejlertsen 2018* (analiza w podgrupach wyróżnionych względem czasu rozpoczęcia terapii neratynibem po terapii trastuzumabem), *Jimenez 2017* (dodatkowe dane odnośnie analizy w podgrupach).

Poniższa tabela zawiera charakterystykę metodyki, jaką zastosowano w badaniu *ExteNET*.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *ExteNET*.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/punktacja Jadad	Okres obserwacji [^]	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>superiority</i>	IIA/ 5 (R2, B2, W1)	2-letni (<i>Chan 2016</i>) 5-letni (<i>Martin 2017</i>)	tak	NER vs PBO (populacja ITT): 1420 vs 1420 NER vs PBO (populacja bezpieczeństwa): 1408 vs 1408	analiza skuteczności: populacja ITT ^{^^} analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa ^{^^}	Wieloośrodkowe 495 ośrodków w Europie (w tym w Polsce), Azji, Australii, Nowej Zelandii, Ameryce Północnej i Południowej	Wyeth, Pfizer, Puma Biotechnology

[^] w publikacji *Chan 2016* przedstawiono wyniki z okresu obserwacji o medianie 24 (IQR: 20; 25) miesięcy w grupie neratynibu oraz 24 (IQR: 22; 25) miesięcy w grupie placebo, natomiast w publikacji *Martin 2017* mediany okresu obserwacji w tych grupach wyniosły odpowiednio 5,2 (IQR: 2,1; 5,3) oraz 5,3 (IQR: 2,2; 5,3);

^{^^} populację ITT zdefiniowano jako wszystkie pacjentki poddane randomizacji, populację bezpieczeństwa stanowiły pacjentki poddane randomizacji, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę przydzielonego leczenia; autorzy wyróżnili również dodatkowo populację aITT, obejmującą pacjentki spełniające kryteria zawarte w jednej z poprawek wprowadzonych do protokołu (szczegóły w dalszej części tekstu).

W badaniu *ExteNET* testowano hipotezę wyższości terapii neratynibem nad placebo (*superiority*) w wydłużaniu okresu bez nawrotu choroby inwazyjnej, początkowo w okresie obserwacji 2 lat (*Chan*

2016), a następnie w dłuższym okresie obserwacji 5 lat (Martin 2017). W badaniu uwzględniono stosunkowo dużą liczbę pacjentek: po 1420 w obu analizowanych grupach neratynibu (NER) oraz placebo (PBO), które stanowiły populację ITT badania; populację bezpieczeństwa stanowiło 1408 chorych w każdej z grupy. Badanie prowadzono w 495 ośrodkach z całego świata, w tym ośrodkach z Polski. Próba była sponsorowana przez 3 firmy: Wyeth, Pfizer oraz Puma Biotechnology. Badanie *ExteNET* otrzymało 5 punktów w skali Jadad, charakteryzowało się więc wysoką jakością.

W momencie rozpoczęcia badania, głównym jego celem była ocena przeżycia wolnego od zdarzeń choroby inwazyjnej (IDFS) po 12-miesięcznej terapii neratynibem w porównaniu do placebo, wśród pacjentek z wczesnym rakiem piersi HER2+ leczonych wcześniej trastuzumabem oraz chemioterapią. Jako dodatkowe punkty końcowe rozpatrywano: przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS-DCIS), uwzględniające w definicji pojawienie się raka przewodowego sutka *in situ*; czas do pojawienia się odległego nawrotu choroby (ang. *time to distant recurrence*, TDR); przeżycie wolne od nawrotu choroby odległej (ang. *distant-free survival*, DDFS); częstość nawrotu choroby w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oraz ocenę bezpieczeństwa. Dokładne definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono na początku rozdziału opisującego wyniki oceny skuteczności klinicznej.

Początkowo, kluczowymi kryteriami włączenia pacjentek był stopień zaawansowania nowotworu 1-3, z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych (stadia \geq T1c), oraz brak nawrotu choroby w okresie do 2 lat po zakończeniu wcześniejszego leczenia trastuzumabem. Sponsorzy badania wprowadzili jednak szereg zmian do jego protokołu już po jego rozpoczęciu, zmieniając kryteria włączenia pacjentów i założenia analizy. Najważniejsze poprawki do protokołu, wyszczególnione przez autorów publikacji, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Najważniejsze zmiany w protokole badania *ExteNET*.

Zmiana protokołu	Data	Firma wprowadzająca poprawkę	Opis
Protokół oryginalny	29.04.2009	Wyeth	Głównym celem było porównanie IDFS w grupach NER i PBO, wśród kobiet z wczesnym rakiem piersi HER2+, po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem. Badanie zaprojektowano z ten sposób, by z 90% mocą statystyczną wykryć różnicę między grupami, zakładając że HR dla IDFS między nimi będzie wynosić 0,70 przy $p = 0,025$ dla jednostronnego testu log-rank. Oszacowano, żeby spełnić takie założenia, trzeba uwzględnić 3850 osób.
Nr 3	15.02.2010	Pfizer	Ze względu na wyniki badań (NCCTG N9831 oraz BCIRG 006), które sugerują m.in. niższy niż oczekiwany wskaźnik DFS u osób z brakiem przerzutów do węzłów chłonnych oraz otrzymujących równoległe trastuzumab, a także wyższe ryzyko wznowy wcześniej po zakończeniu leczenia trastuzumabem w tych badaniach,

Zmiana protokołu	Data	Firma wprowadzająca poprawkę	Opis
			postanowiono zmienić przyjęte kryteria włączenia: uwzględniono osoby z wysokim ryzykiem wznowy (zajęte węzły chłonne), które zakończyły leczenie trastuzumabem w ciągu roku przed randomizacją. Przewidywano, że populacja uwzględniona w badaniu przy nowych kryteriach (w tym już uwzględnione pacjentki spełniające 2 kluczowe kryteria: zajęte węzły chłonne i randomizacja w ciągu roku od zakończenia terapii adjuwantowej trastuzumabem) wyniesie 3300 osób (określana jako aITT – ang. <i>amended ITT</i>), i taka grupa pozwoli z mocą 90% wykryć różnice przy założeniu HR=0,713 między grupami oraz p=0,025 dla jednostronnego testu log-rank.
Nr 9	14.10.2011	Pfizer	Postanowiono nie rejestrować nowych pacjentów (natychmiastowe zakończenie rekrutacji), skrócono okres obserwacji do 2 lat po randomizacji, oraz zaprzestano gromadzenia danych w celach analiz eksploracyjnych (tj. próbek guza oraz informacji o jakości życia). Przewidziano, że w związku z kolejną poprawką populacja aITT wyniesie 1700 chorych, co pozwoli z mocą 83% wykryć różnice przy założeniu HR=0,67 między grupami oraz p=0,05 dla jednostronnego testu log-rank. W analizie nie założono z góry przewidywanej liczby zdarzeń IDFS.
Nr 13	01.2014	Puma Biotechnology	Zmiany wprowadzono w wyniku pojawienia się rezultatów badania <i>I-SPY2</i> , w którym stwierdzono wyższy wskaźnik całkowitej odpowiedzi patologicznej dla kombinacji paklitakselu oraz neratynibu w porównaniu do kombinacji paklitakselu z trastuzumabem. Poprawka zakładała przywrócenie pierwotnego celu badania (przed wprowadzeniem wcześniejszych zmian), tj. oszacowania długoterminowego, poszerzonego leczenia adjuwantowego w kontekście oceny IDFS oraz OS wśród wszystkich pacjentek poddanych randomizacji. Wydłużono okres obserwacji do 5 lat (gromadzenie danych odnośnie zdarzeń nawrotów oraz zgonów), przywracając długoterminową ocenę przeżycia. Postanowiono, że analiza skuteczności będzie z powrotem dotyczyła populacji ITT, przy założeniu p=0,025 dla jednostronnego testu log-rank

Pierwszą z ważnych zmian protokołu (oznaczoną numerem 3) wprowadziła firma Pfizer w 2010 roku, w związku z pojawieniem się długookresowych wyników badań *NCCTG N9831* oraz *BCIRG 006*, które wskazywały na mniejszą niż zakładana początkowo w ramach badania *ExteNET* częstość zdarzeń nawrotów u chorych bez zajęcia węzłów chłonnych, oraz u pacjentek otrzymujących równolegle terapię opartą na trastuzumabie oraz chemioterapii. Dodatkowo, raportowano wyższe ryzyko nawrotu wcześniej po zakończeniu terapii trastuzumabem w tych badaniach. Wprowadzono więc poprawkę do protokołu, która ograniczyła ocenianą populację do pacjentek z wysokim ryzykiem nawrotu, zdefiniowaną jako pacjentki z zajętymi węzłami chłonnymi, które ukończyły terapię trastuzumabem w okresie do roku przed włączeniem do badania *ExteNET* (w załączniku do publikacji *Chan 2016* wymieniono jeszcze kryterium obecności resztkowej choroby po terapii neoadjuwantowej), a zmodyfikowaną populację w której prowadzono analizę nazwano aITT (ang. *admended ITT*).

Drugą istotną zmianę w protokole (oznaczoną numerem 9) również wprowadziła firma Pfizer, w 2011 roku. W ramach poprawki wprowadzono 2 kluczowe zmiany: wstrzymano rekrutację pacjentek oraz skrócono planowany okres obserwacji z 5 do 2 lat. Zmiana ta nie wynikała z uzyskania wcześniej zdefi-

niowanych kryteriów braku efektywności leczenia, wyników analiz interim czy z powodów bezpieczeństwa. Badanie kontynuowano w tym układzie do stycznia 2014 roku.

W styczniu 2014 roku nowy sponsor badania, firma Puma Biotechnology, przywróciła oryginalne cele badania (ocena IDFS w populacji ITT), ale ze skróceniem okresu obserwacji dla głównej analizy z 5 do 2 lat, w związku z czym wszystkie pacjentki z populacji ITT, które ukończyły 2-letni okres obserwacji, zostały uwzględnione w tej głównej analizie. Przywrócono gromadzenie danych odnośnie zdarzeń nawrotu oraz zgonów w okresie od 2 do 5 lat, z zamiarem wykonania dodatkowej, długoterminowej oceny dla pacjentek wyrażających zgodę na dalszy udział w badaniu. Przydział pacjentek do poszczególnych grup leczenia podlegał zaślepieniu do momentu głównej analizy, przy czym sponsor pozostał zaślepiony względem przydziału pacjentek odnośnie analizy zdarzeń przeżycia.

Poniższa tabela przedstawia informacje o przepływie pacjentek w ramach badania *ExteNET* (dane dotyczą populacji ITT, wyróżnionej po wprowadzeniu zmiany nr 13 w protokole badania).

Tabela 9. Przepływ pacjentek w badaniu *ExteNET*; NER vs PBO; (publikacja *Martin 2017*).

Status	NER, n (%)	PBO, n (%)
Poddane skryningowi		3278
Nie spełniające kryteriów włączenia		436
Spełniające kryteria włączenia		2842 (86,7%)
Populacja poddana randomizacji (ITT) [^]	1420 (100%)	1420 (100%)
Populacja oceniana w dłuższym okresie po zmianie w protokole (nr 13) ^{**^}	1395 (98,2%)	1392 (98,0%)
<ul style="list-style-type: none"> • Uzyskanie ponownej zgody na warunki badania 	1028 (73,7%)	1089 (78,2%)
<ul style="list-style-type: none"> • Brak ponownej zgody na warunki badania 	367 (26,3%)	303 (21,8%)
Pacjentki otrzymujące przypisane leczenie (populacja bezpieczeństwa) ^{^^}	1408 (100%)	1408 (100%)
Ukończyły leczenie	860 (61,1%)	1167 (82,9%)
Przerwały leczenie	548 (38,9%)	241 (17,1%)
<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót choroby 	15 (8,5%)	59 (24,4%)

Status	NER, n (%)	PBO, n (%)
• Zdarzenia niepożądane	372 (67,9%)	72 (29,9%)
• Na żądanie pacjenta	121 (22,1%)	69 (28,6%)
• Naruszenie protokołu badania	12 (6,8%)	20 (8,2%)
• Utrata z obserwacji	4 (<1%)	4 (1,7%)
• Inne	23 (4,2%)	17 (7,1%)
• Brak danych odnośnie powodów przerwania leczenia*^	1 (<1%)	bd.

^ wykluczono 2 pacjentki spełniające kryteria włączenia, z powodu podwójnego przypisania do grupy NER i PBO

^^ po 12 pacjentek w grupie interwencji i kontrolnej nie otrzymało neratynibu – na własne żądanie lub z innych powodów

*^ określona tą 1 osobą statusem *missing*, nie wliczając jej do osób, które utracono z obserwacji

***^ łącznie 53 pacjentki z grup NER i PBO zmarły do momentu wprowadzenia poprawki nr 13 w protokole, w związku z tym łączna liczba pacjentek uwzględnionych w momencie wprowadzenia poprawki do protokołu wynosiła 2787.

Procedurze skryningu poddano 3278 pacjentek z 495 ośrodków na całym świecie i kryteria włączenia spełniło łącznie 2842 chorych. Chore te zostały poddane randomizacji, jednak w wyniku błędu randomizacji (dwukrotne przypisanie 2 pacjentek do danej grupy), wykluczono 2 pacjentki. Ostatecznie, populację ITT poddaną randomizacji stanowiło 2840 osób: 1420 przydzielonych do grupy neratynibu oraz 1420 przydzielonych do grupy placebo (randomizacja w stosunku 1:1).

Ogółem, 860 (61,1%) pacjentek w grupie neratynibu oraz 1167 (82,9%) w grupie placebo ukończyło zaplanowane leczenie, natomiast odpowiednio 548 (38,9%) oraz 241 (17,1%) pacjentek w obu grupach nie ukończyło zaplanowanego leczenia (istotne różnice według obliczeń własnych, $p < 0,0001$). Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były: zdarzenia niepożądane, 372 (67,5% chorych przerywających leczenie) vs 72 (29,9%); wniosek pacjentki, 121 (22,1%) vs 69 (28,6%) oraz nawrót choroby, 15 (8,5%) vs 59 (24,4%). Po 4 pacjentki w obu analizowanych grupach (<1% vs 1,7%) utracono z obserwacji (ang. *lost to follow-up*).

W momencie wprowadzenia 13 poprawki do badania, 53 (1,9%) pacjentek z populacji ITT zmarło, więc ponowną zgodę na dalszy udział w badaniu i zbieranie danych mogło wyrazić 2787 (1395 vs 1392, NER vs PBO) pacjentek – wśród nich, zgodę na dalszy udział w badaniu wyraziło 1028 (72,4%) chorych przypisanych do grupy neratynibu oraz 1089 (78,2%) przydzielonych do grupy placebo.

Poniższa tabela przedstawia ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration, która ocenia m.in. procedurę randomizacji, zaślepienie oraz przedstawienie wyników.

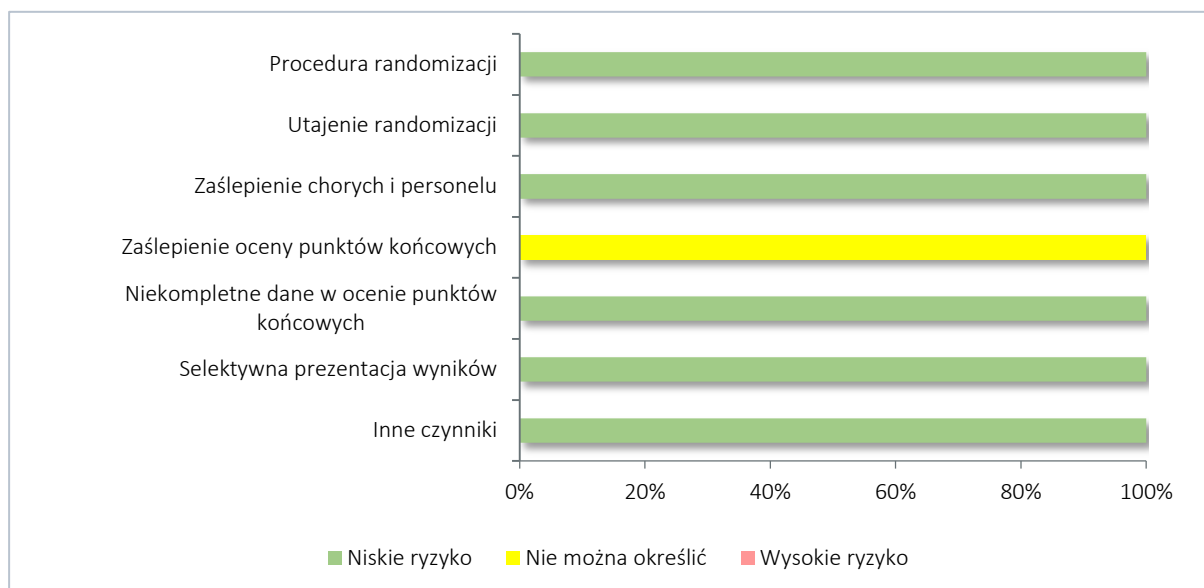
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *ExteNET* przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.

Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie	
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	<p>Użyto procedury randomizacji z permutacją w blokach z zastosowaniem czynników stratyfikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Status receptora hormonalnego (pozytywny [ER+ lub PR+ lub ER+ i PR+] vs negatywny) • Zajęcie węzłów chłonnych (0, 1-3 lub ≥ 4 zajęte węzły chłonne) • Schemat poprzedniego leczenia trastuzumabem (równoległy vs sekwencyjny odnośnie chemioterapii)
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Randomizacja ukryta - została przeprowadzona centralnie z wykorzystaniem systemu internetowego oraz głosowego
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Pacjentki, badacze oraz sponsorzy podlegali zaślepieniu, również w momencie wprowadzenia zmiany protokołu i wyrażania ponownej zgody na udział w badaniu.
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	<p>Zarówno badacze, jak i pacjentki (oceniające niektóre punkty końcowe za pomocą wybranych formularzy) byli zaślepieni w zakresie stosowanej interwencji.</p> <p>Podwójne zaślepienie było utrzymane do lipca 2014 (główna analiza), po czym przydział pacjentów został ujawniony jednemu ze sponsorów – Puma Biotechnology (zespółowi odpowiedzialnemu za analizę IDFS)</p> <p>Po analizie pierwotnej sponsor podjął środki by utrzymać zaślepienia dalszych analiz, dzięki czemu zespół zbierający dane służące do sformułowania niektórych punktów końcowych pozostał zaślepiiony względem przydziału do grup, aby utrzymać integralność analiz</p>
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Opisano przepływ pacjentów, analizy zostały przeprowadzone w populacji ITT, co zmniejszyło ryzyko niekompletności wyników. Pacjentki z grupy neratynibu istotnie częściej przerywały leczenie, ale podano szczegółowe przyczyny przerwania terapii. Bardzo mały odsetek chorych utracono z obserwacji i odsetki utraconych pacjentek były podobne w obu grupach (<1% w obu grupach)
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Podane zostały wyniki dla wszystkich zadeklarowanych punktów końcowych
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	Nie wykryto innych czynników mogących zwiększać ryzyko błędu systematycznego.

Badanie *ExteNET* zostało opisane jako zaślepiena próba kliniczna z randomizacją. Procedurę randomizacji wykonano centralnie, w stosunku 1:1, z permutacją w blokach, wprowadzając czynniki stratyfikacji: status receptora hormonalnego (pozytywny vs negatywny), stopień zajęcia węzłów chłonnych (0 vs 1-3 vs ≥ 4), oraz schemat stosowania poprzedniego leczenia z trastuzumabem (jednocześnie z chemioterapią vs sekwencyjnie) – uznano więc za niskie ryzyko pojawienia się błędu w wyniku nieprawidłowej metody randomizacji. Ponadto, z uwagi na fakt, że randomizację wykonywano centralnie, przy użyciu

komputerowego systemu interaktywnego (internetowego oraz głosowego), uznano za niskie również ryzyko wynikające z nieprawidłowego utajenia procedury randomizacji. Pacjentki, badacze oraz sponsorzy pozostawali zaślepieni względem przypisanej interwencji, również w momencie wprowadzenia zmiany protokołu nr 13 przywracającej pierwotne założenia badania i wymagającej ponownej zgody pacjentek na udział w badaniu – dlatego ryzyko błędu wynikające z braku prawidłowego zaślepienia personelu uznano za niskie. Niemniej jednak, w momencie przeprowadzenia głównej analizy (lipiec 2014) przydział pacjentów został ujawniony jednemu ze sponsorów – firmie Puma Biotechnology. Podmiot ten podjął środki mające na celu utrzymanie zaślepienia niezależnego zespołu oceniającego zdarzenia nawrotu i przeżycie, w celu utrzymania integralności analiz – nie jest jednak jasne, jak fakt odślepienia sponsora i podjęte środki zapobiegające odślepieniu badaczy mogły wpłynąć na ryzyko błędu wynikające z braku zaślepienia oceny wyników. Autorzy publikacji opisujących wyniki badania *ExteNET* przedstawili przepływ chorych w badaniu – ogółem, utrata chorych z obserwacji (ang. *lost to follow up*) była niska i podobna w obu analizowanych grupach (< 1%). Co prawda odnotowano różnice między grupami w ryzyku przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (które było wyższe u chorych leczonych neratynibem), jednak przerwanie leczenia nie było jednoznaczne z utratą chorej z obserwacji. Dodatkowo, autorzy publikacji przedstawiali wyniki w populacji ITT – biorąc pod uwagę przytoczone fakty, ryzyko niekompletności wyników uznano za niskie. Autorzy przedstawili wyniki dla wszystkich punktów końcowych zadeklarowanych w opisie metodyki badania (protokół nie był dostępny), więc ryzyko selektywnej prezentacji wyników uznano za niskie. Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych czynników mogących wpływać na jakość opisywanego badania. Wyniki oceny jakości badania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *ExteNET* przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Poniższa tabela zawiera wyszczególnione kryteria włączenia i wykluczenia pacjentek podlegających rekrutacji do badania.

Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania; ITT; badanie *ExteNET* (publikacja Chan 2016 i Martin 2017)

Kryterium	<i>ExteNET</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety ≥ 18 lat (≥ 20 lat w Japonii), ▪ Histologicznie potwierdzony, HER2+[^] operacyjny rak piersi w stadium 2-3c (1-3 w oryginalnym protokole, 2-3c po poprawce wprowadzonej w lutym 2010) ▪ Znany status ekspresji receptorów hormonalnych przed włączeniem do badania ▪ Brak potwierdzonych przez badania kliniczne oraz radiologiczne nawrotów oraz przerzutów w momencie rozpoczęcia badania^{^^} ▪ Ukończenie leczenia neoadjuwantowego oraz adjuwantowego z trastuzumabem w ciągu roku przed randomizacją (2 lata w pierwotnym protokole) ▪ Status sprawności ECOG wynoszący 0 lub 1 ▪ Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych ▪ Prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) ▪ Zalecenie stosowania równoległego terapii hormonalnej w terapii adjuwantowej

Kryterium	ExteNET
-----------	---------

- Kryteria wyłączenia**
- Istotne klinicznie choroby serca, przewodu pokarmowego oraz choroby psychiatryczne
 - Brak możliwości połknięcia leków doustnych

[^] status był potwierdzony lokalnie, a następnie centralnie przy użyciu sondy molekularnej PathVysion HER2 DNA.

^{^^} na podstawie badań TK, MRI, USG jamy brzusznej i klatki piersiowej (jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych lub fosfatazy zasadowej był co najmniej 2-krotnie wyższy od górnej granicy normy), zdjęć RTG kości (jeśli występowały przerzuty do kości lub poziom fosfatazy zasadowej był co najmniej 2-krotnie wyższy od górnej granicy normy) lub radiogramu klatki piersiowej

Do badania włączono kobiety od 18 roku życia (od 20 w ośrodkach japońskich), z operacyjnym rakiem piersi HER2+. Początkowo uwzględniano chore z nowotworem w stadium 1-3, jednak poprawką do protokołu z 2010 roku zmieniono to kryterium, włączając chore z nowotworem w stadium 2-3c. Wymagano znanego statusu receptorów hormonalnych (ocena lokalna), ale uwzględniano chore bez względu na obecność lub brak ekspresji receptorów hormonalnych. Wymagano potwierdzenia (w badaniach obrazowych) braku nawrotów choroby oraz przerzutów odległych w momencie rozpoczęcia badania. Dodatkowo, pacjentki musiały zostać włączone do badania w ciągu roku od zakończenia wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego, opartych na trastuzumabie (w pierwotnej wersji protokołu, wymagano by włączenie do badania nastąpiło maksymalnie w ciągu 2 lat od zakończenia wcześniejszego leczenia trastuzumabem. Pacjentki włączane do badania *ExteNET* musiały charakteryzować się dobrym stopniem sprawności według kryteriów ECOG (0 lub 1) oraz prawidłową czynnością narządów wewnętrznych. Zalecano stosowanie równoległe terapii hormonalnej w terapii adjuwantowej u pacjentek HR+.

Kryteria wykluczenia obejmowały istotne klinicznie współistniejące schorzenia, takie jak choroby serca, przewodu pokarmowego oraz choroby psychiczne, a także brak możliwości połknięcia leków podawanych doustnie.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Dwie poniższe tabele zawierają charakterystykę wyjściową pacjentów w populacji ITT, a także charakterystyki wyjściowe pacjentek, które wyraziły ponowną zgodę na udział w badaniu (po wprowadzeniu zmiany nr 13 do protokołu). Z uwagi na zaokrąglenia zastosowane przez autorów publikacji, wartości procentowe w obrębie danej kategorii mogą nie sumować się do 100%. Dane pochodziły z publikacji *Martin 2017*.

Tabela 12. Charakterystyki wyjściowe pacjentów, NER vs PBO, badanie *ExteNET* (publikacja *Martin 2017*).

Oceniana podgrupa	Populacja ITT (N = 2840)		Populacja pacjentek wyrażających ponowną zgodę na udział w badaniu (ang. <i>re-consented</i> , N = 2117)	
	NER N = 1420	PBO N = 1420	NER N = 1028	PBO N = 1089
Wiek [lata]				
mediana wieku (IQR)	52 (45; 59)	52 (45; 60)	52 (45; 59)	52 (45; 60)
Region, n (%)				
Ameryka Północna	519 (37%)	477 (34%)	326 (32%)	320 (29%)
Zachodnia Europa, Australia, Nowa Zelandia, Południowa Afryka	487 (34%)	532 (37%)	369 (36%)	432 (40%)
Azja, Wschodnia Europa, Ameryka Południowa	414 (29%)	411 (29%)	333 (32%)	337 (31%)
Status menopauzalny w momencie diagnozy choroby, n (%)				
przed menopauzą	663 (47%)	664 (47%)	486 (47%)	506 (46%)
po menopauzie	757 (53%)	756 (53%)	542 (53%)	583 (54%)
Liczba zajętych węzłów chłonnych, n (%)				
brak	335 (24%)	336 (24%)	216 (21%)	261 (24%)
1-3 zajętych węzłów	664 (47%)	664 (47%)	506 (49%)	510 (47%)
≥4 zajętych węzłów	421 (30%)	420 (30%)	306 (30%)	318 (29%)
Status receptorów hormonalnych, n (%)				
dodatni (ER+, PR+, lub oba)	816 (57%)	815 (57%)	603 (59%)	615 (56%)
ujemny (ER-, PR-)	604 (43%)	605 (43%)	425 (41%)	474 (44%)
Schemat wcześniejszej terapii trastuzumabem, n (%)				
równoległy	884 (62%)	886 (62%)	621 (60%)	615 (56%)
sekwencyjny	536 (38%)	534 (38%)	407 (40%)	474 (44%)
Stopień zaawansowania nowotworu, n (%)				
T1	440 (31%)	459 (32%)	315 (31%)	359 (33%)
T2	585 (41%)	555 (39%)	431 (42%)	421 (39%)
T3 i wyższy	144 (10%)	117 (8%)	104 (10%)	89 (8%)
nieznany	250 (18%)	288 (20%)	178 (17%)	220 (20%)
brak danych	1 (<1%)	1 (<1%)	-	-
Stopień zróżnicowania guza w obrazie histologicznym, n (%)				
niezróżnicowany lub słabo zróżnicowany	670 (47%)	689 (49%)	495 (48%)	538 (49%)
umiarkowanie zróżnicowa-	461 (32%)	416 (29%)	331 (32%)	311 (29%)

ny				
dobrze zróżnicowany	76 (5%)	65 (5%)	57 (6%)	50 (5%)
nieznany	213 (15%)	241 (17%)	145 (14%)	190 (17%)
Wcześniejszy zabieg chirurgiczny, n (%)				
tylko lumpektomia	468 (33%)	511 (36%)	343 (33%)	392 (36%)
mastektomia	951 (67%)	908 (64%)	684 (67%)	696 (64%)
brak danych	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Wcześniejsza radioterapia, n (%)				
tak	1130 (80%)	1150 (81%)	830 (81%)	875 (80%)
nie	290 (20%)	270 (19%)	198 (20%)	214 (20%)
Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa^ lub adjuwantowa, n (%)				
tak	1420 (100%)	1420 (100%)	1028 (100%)	1089 (100%)
• trastuzumab	1420 (100%)	1420 (100%)	1028 (100%)	1089 (100%)
• tylko antracykliny	136 (10%)	135 (10%)	102 (10%)	109 (10%)
• antracykliny + taksany	962 (68%)	965 (68%)	725 (71%)	762 (70%)
• tylko taksany	318 (22%)	316 (22%)	198 (19%)	216 (20%)
• terapia nie oparta ani na antracyklinach, ani taksanach	4 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
mediana czasu trwania terapii adjuwantowej z trastuzumabem (IQR) [miesiące]	11,5 (10,9; 11,9), n=1413	11,5 (10,9; 11,9), n=1416	11,5 (10,9; 11,9), n=1023	11,5 (10,9; 11,9), n=1086
mediana czasu od ostatniej dawki trastuzumabu do randomizacji (IQR) [miesiące]	4,4 (1,6; 10,4)	4,6 (1,5; 10,8)	4,5 (1,7; 10,4)	4,3 (1,5; 10,7)
Dodatkowa terapia hormonalna (w przypadku pacjentek z nowotworem HR+), n (%)				
nie	56 (7%)	51 (6%)	33 (6%)	28 (5%)
tak	760 (93%)	764 (94%)	570 (95%)	587 (95%)
tylko anty-estrogeny	375 (46%)	347 (43%)	294 (49%)	281 (46%)
anty-estrogeny oraz inhibitory aromatazy (sekwencyjnie)	20 (3%)	34 (4%)	31 (5%)	31 (5%)
tylko inhibitory aromatazy	362 (44%)	379 (47%)	242 (40%)	272 (44%)
terapia bez inhibitorów aromatazy oraz anty-estrogenów	3 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)

[^] według publikacji *Chan 2016* terapię neoadjuwantową otrzymało 342 (24%) pacjentek z grupy neratynibu, oraz 379 (27%) pacjentek z grupy placebo, co potwierdzają dane przedstawione w doniesieniu *Gnant 2018*; w publikacji *Martin 2017* podano te same odsetki, ale inne liczby (247 vs 282) – uznano te dane za błędne.

Zarówno w populacji ITT, jak również wśród pacjentek wyrażających ponowną zgodę na wykorzystanie swoich danych w badaniu, grupy neratynibu oraz placebo były dobrze zbalansowane – ponadto, charakterystyki wyjściowe w obu wyróżnionych populacjach (ITT oraz chorych z wyrażeniem zgody) były zbliżone. Ogółem, populację ITT stanowiło 2840 chorych – po 1420 w każdej z grup, natomiast po wprowadzonej zmianie (nr 13) do protokołu, ponowną zgodę na udział w badaniu wyraziło 2117 chorych: 1028 w grupie neratynibu oraz 1089 w grupie kontrolnej.

W badaniu wzięły udział kobiety o medianie wieku 52 lat, reprezentujące w zbliżonym stopniu kraje Ameryki Północnej, Europy oraz Azji. Większość uwzględnionych kobiet była po menopauzie, ale odsetek pacjentek ze statusem pomenopauzalnym wynosił niewiele ponad 50% (około 53% w poszczególnych grupach). Tylko około 24% uwzględnionych pacjentek nie miało zajętych węzłów chłonnych, natomiast u większości stwierdzano zajęte węzły, przy czym około 30% pacjentek miało zajęte ≥ 4 . Większość pacjentek miała nowotwór wykazujący ekspresję receptorów hormonalnych (około 58%) i najczęściej obserwowano nowotwór w stadium T1-T2 (około 70%). U około 20% pacjentek nie udało się ustalić stopnia zaawansowania nowotworu. Chore miały wykonany wcześniej zabieg chirurgiczny (u 1 pacjentki w każdej z grup nie ustalono, czy zabieg był wykonany), i najczęściej (64%-67%) była to mastektomia; również większość pacjentek (około 80%) otrzymała wcześniej radioterapię.

Wszystkie pacjentki otrzymały wcześniej terapię neoadjuwantową oraz adjuwantową oparte na trastuzumabie, przy czym terapię neoadjuwantową otrzymało 25% (n = 247) pacjentek w grupie neratynibu oraz 27% (n = 282) w grupie kontrolnej. W większości przypadków stosowany schemat leczenia, poza trastuzumabem, zawierał antracykliny oraz taksany (u około 70% pacjentek), a mediana czasu terapii adjuwantowej wynosiła około roku. Pomimo uwzględnienia początkowo pacjentek rozpoczynających badanie w okresie do 2 lat od zakończenia terapii trastuzumabem, mediana czasu od ostatniej dawki trastuzumabu do randomizacji była niska i wynosiła około 4,5 miesiąca. Znacząca większość pacjentek (93%-95%) z guzem wykazującym ekspresję receptorów hormonalnych otrzymywała dodatkowe leczenie hormonalne, oparte na lekach przeciw estrogenowym oraz inhibitorach aromatazy.

W doniesieniu konferencyjnym (i towarzyszącym mu plakacie) odnaleziono również zestawienie wybranych charakterystyk wyjściowych dla populacji ITT oraz istotnych dla niniejszej analizy podgrup: **pacjentek z nowotworami wykazującymi ekspresję receptorów hormonalnych (HR+), rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem** – łącznie 1334 chorych, z cze-

go **zajęte węzły** występowały u 1079 (81%), u 354 (26%) przeprowadzono leczenie neoadjuwantowe i u 295 (22%) **nie stwierdzono patologicznej odpowiedzi całkowitej (pCR) po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego** (wśród nich zajęcie węzłów chłonnych stwierdzono u 260 osób [88%]). Charakterystyki te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyki wyjściowe pacjentów, NER vs PBO, badanie *ExteNET* (plakat konferencyjny *Gnant 2018*).

Oceniana podgrupa	Populacja ITT (N = 2840)		Populacja HR+ i neratynib ≤ 1 roku od zakończenia trastuzumabu (n = 1334)		Populacja HR+ i neratynib ≤ 1 roku od zakończenia trastuzumabu, bez uzyskania pCR po terapii neoadjuwantowej (n = 295)	
	NER N = 1420	PBO N = 1420	NER N = 670	PBO N = 664	NER N = 131	PBO N = 164
Wiek [lata]						
mediana wieku (zakres)	52 (25-83)	52 (23-82)	51 (25-83)	51 (23-78)	49 (25-76)	49 (26-76)
Rasa, n (%)						
Biała	1165 (82%)	1135 (80%)	564 (84%)	544 (82%)	98 (75%)	130 (79%)
Azjatycka	188 (13%)	197 (14%)	77 (11%)	88 (13%)	24 (18%)	26 (16%)
Czarna	27 (2%)	47 (3%)	11 (2%)	19 (3%)	3 (2%)	3 (2%)
Inne	40 (3%)	41 (3%)	18 (3%)	13 (2%)	6 (5%)	5 (3%)
Zajęcie węzłów chłonnych, n (%)						
Nie	335 (24%)	336 (24%)	130 (19%)	125 (19%)	15 (11%)	20 (12%)
Tak	1085 (76%)	1084 (76%)	540 (81%)	539 (81%)	116 (89%)	144 (88%)
Status receptorów hormonalnych, n (%)						
dodatni (ER+, PR+, lub oba)	816 (57%)	815 (57%)	670 (100%)	664 (100%)	131 (100%)	164 (100%)
ujemny (ER-, PR-)	604 (43%)	605 (43%)	-	-	-	-
Schemat wcześniejszej terapii trastuzumabem, n (%)						
równoległy	884 (62%)	886 (62%)	411 (61%)	415 (63%)	90 (69%)	111 (68%)
sekwencyjny	536 (38%)	534 (38%)	259 (39%)	249 (38%)	41 (31%)	53 (32%)
Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa, n (%)						
Pacjentki otrzymujące terapię neoadjuwantową	342 (24%)	379^ (27%)	162 (24%)	192 (29%)	131 (100%)	164 (100%)
• uzyskanie pCR	61 (4%)	65 (5%)	17 (3%)	21 (3%)	-	-
• brak pCR	258 (18%)	298 (21%)	131 (20%)	164 (25%)	131 (100%)	164 (100%)
• nieznaną wynik terapii adjuwantowej	23 (2%)	16 (1%)	14 (2%)	7 (1%)	-	-
Okres od ostatniej dawki trastuzumabu do rozpoczęcia terapii neratynibem [miesiące]						

mediana czasu od ostatniej dawki trastuzumabu do randomizacji (zakres)	4,4 (0,2–30,9)	4,6 (0,3–40,6)	3,1 (0,2–12,0)	3,3 (0,3–12,0)	3,0 (0,4–12,0)	2,8 (0,3–11,9)
--	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

[^] w tabelce z charakterystyką populacji podano liczbę 397, jednak biorąc pod uwagę dane z głównej publikacji Chan 2016 oraz przedstawiony odsetek, uznano tę wartość za błędną i przyjęto 379 jako prawidłową wartość.

Charakterystyki wyjściowe pacjentek w obu wyróżnionych podgrupach były dobrze zbalansowane pomiędzy ramionami neratynibu oraz placebo; były również podobne między sobą oraz w stosunku do populacji ITT. Obserwowano nieco wyższe odsetki pacjentek z zajęciem węzłów chłonnych w obu wyróżnionych podgrupach w porównaniu z populacją ITT, szczególnie w podgrupie chorych, które dodatkowo nie uzyskiwały pCR po terapii neoadjuwantowej – wśród tych chorych, odsetek pacjentek z zajęciem węzłów chłonnych wynosił niemal 90%, w porównaniu do 81% wśród pacjentek HR+ rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku po trastuzumabie oraz do 76% w populacji ITT. Wśród chorych z ekspresją receptorów hormonalnych rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem, udział pacjentek nie uzyskujących pCR po terapii neoadjuwantowej był stosunkowo niski (20-25%), co przekładało się na mniejszą liczebność podgrupy chorych spełniających dodatkowo kryterium braku pCR (n = 295). W obu wyróżnionych podgrupach pacjentki rozpoczynały terapię neratynibem po czasie o medianie około 3 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego z trastuzumabem.

5.3 Ocena wiarygodności zewnętrznej

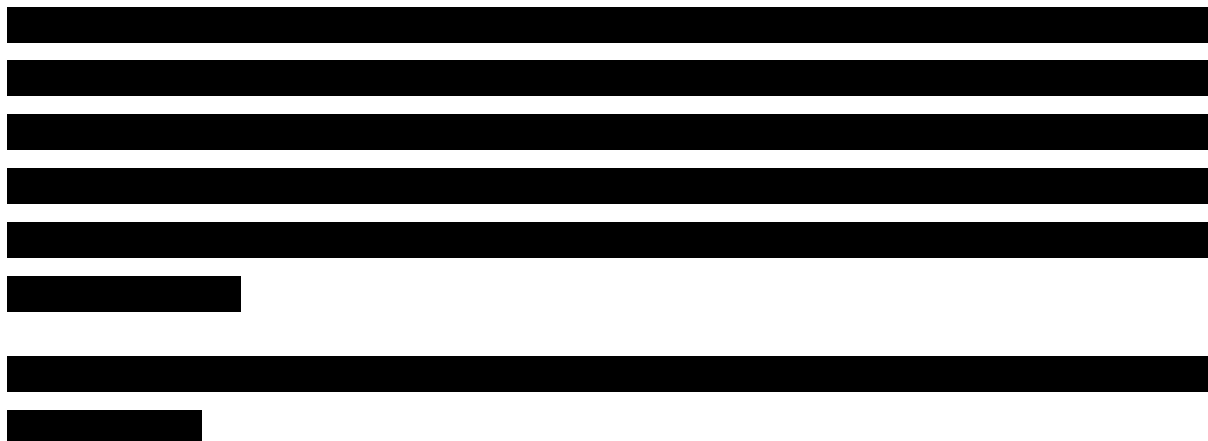


Tabela 14. Ocena wiarygodności zewnętrznej.

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

5.4 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Tabela poniżej przedstawia charakterystykę procedur zastosowanych w trakcie badania *ExteNET*, oraz informacje odnośnie monitorowania pacjentek w trakcie badania.

Tabela 15. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane, próba *ExteNET*, NER vs PBO.

	NER	PBO
Dawkowanie	Neratynib (lub dopasowane placebo) 240 mg doustnie raz dziennie, do 12 miesięcy – leczenie przerywano w przypadku odnotowania nawrotu choroby, stwierdzenia nowego przypadku raka piersi, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, lub wycofania zgody na udział w badaniu	
Modyfikacje dawek	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dopuszczano zmniejszenie dawki neratynibu do 200, 160 lub 120 mg, ze względu na toksyczność leku ▪ Leczenie przerywano, w przypadku braku tolerancji na najniższą dawkę lub po wstrzymaniu leczenia na okres dłuższy niż 3 tygodnie ▪ AEs, których wystąpienie wymagało zmniejszenia dawki leku: <ul style="list-style-type: none"> • Biegunka 3 stopnia, która w ciągu 3 tygodni zmniejszyła się do stopnia 1 lub niższego • Drugi epizod biegunki stopnia 3 pomimo optymalnej terapii • Objawowe zapalenie płuc stopnia 2 • Choroba śródmiąższowa płuc stopnia 2 • Zdarzenia niehematologiczne stopnia 3, które w ciągu 3 tygodni zmniejszyły się do stopnia 1 lub niższego 	
Względna intensywność dawki leku	▪ 82% (zakres: 0,3; 105,5)	▪ 98% (zakres: 1,1; 108,5)
Leczenie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rutynowa profilaktyka przeciwbiegunkowa nie była wymagana w protokole badania, ale stosowanie leczenia przeciw biegunce (np. loperamidu) było zalecane już przy jej pierwszym wystąpieniu ▪ Uzupełniające leczenie hormonalne dla kobiet z rakiem piersi HR+ 	
Monitorowanie pacjentek w okresie obserwacji		
Testy czynności wątroby	▪ W 1, 2 i 3 miesiącu, następnie co 6 miesięcy	
Morfologia krwi	▪ W miesiącach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 i 12	
Badania fizykalne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W pierwszym miesiącu, następnie co 3 miesiące w ciągu 1 roku, oraz co 4 miesiące w ciągu 2 roku ▪ W latach 3-5 częstość badania była zależna od decyzji lekarza prowadzącego (według standardów danego ośrodka) 	
Mammografia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Co roku w ciągu pierwszych 2 lat ▪ W latach 3-5 częstość badania była zależna od decyzji lekarza prowadzącego (według standardów danego ośrodka) 	
Ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca, 12-odprowadzeniowe EKG	▪ Wyjściowo oraz w miesiącach 1, 3, 9 i 12	
Zdarzenia niepożądane	▪ Monitorowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych do 28 dni po ostatniej dawce badanego leku	

NER	PBO
Jakość życia związana ze zdrowiem	
▪ Na początku badania oraz w 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącu leczenia	

Pacjentki uwzględnione w badaniu, które przypisano do grupy interwencji, otrzymały neratynib (NER) w dawce 240 mg/dobę, doustnie – chore z grupy kontrolnej otrzymały placebo (PBO) dopasowane wyglądem i dawką do neratynibu. Leczenie planowo prowadzono do 12 miesięcy, mogło jednak zostać zakończone wcześniej w przypadku odnotowania nawrotu choroby, stwierdzenia nowego przypadku raka piersi, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, lub wycofania przez pacjentkę zgody na udział w badaniu. Pacjentki z nowotworem wykazujących ekspresję receptorów hormonalnych otrzymywały dodatkowo leczenie uzupełniające leczenie hormonalne. Stosowanie rutynowej profilaktyki przeciw biegunce nie było wymagane protokołem badania, niemniej jednak zalecano stosowanie leczenia przeciwbiegunkowego już od pierwszego dnia pojawienia się jej objawów.

W razie wystąpienia zdarzeń niepożądanych dopuszczano zmniejszenie dawki leku do 200, 160 lub 120 mg na dobę. Leczenie przerywano w przypadku dalszego braku tolerancji na najniższą dawkę lub po wstrzymaniu leczenia na okres dłuższy niż 3 tygodnie.

5.5 Skuteczność kliniczna

W publikacjach *Chan 2016* oraz *Martin 2017* przedstawiono analizy z badania *ExteNET*, które zostały przeprowadzone odpowiednio z odcięciem danych do lipca 2014 roku (dwuletnia analiza) oraz do marca 2017 roku (pięcioletnia analiza). W publikacji *Delaloge 2019* przedstawiono wyniki oceny jakości życia.

Analizy przedstawiono zarówno dla populacji ITT, jak również dla podgrup chorych wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów. Osobno wyróżniono wyniki dla podgrupy chorych ze statusem receptora hormonalnego HR+, które rozpoczynały terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia adjuwantowej terapii z trastuzumabem, gdyż była to podgrupa odpowiadająca populacji rozpatrywanej w niniejszej analizie. Dane odnośnie tej podgrupy pochodziły z doniesień konferencyjnych *Gnant 2018* (i plakatu prezentowanego w ramach tego doniesienia). W ramach analizy uwzględniono również doniesienia *Gnant 2018a* (dodatkowe wyniki w podgrupach wyróżnionych względem czasu leczenia neratynibem) oraz *Ejlertsen 2018* (analiza w podgrupie chorych bez nadekspresji receptorów hormonalnych, w kolejnych podgrupach wyróżnionych względem czasu rozpoczęcia terapii neratynibem po terapii trastuzumabem).

W tabeli poniżej zawarto definicje punktów końcowych ocenianych w ramach badania.

Tabela 16. Definicja punktów końcowych stosowanych w badaniu *ExteNET* (Chan 2016).

Punkt końcowy	Definicja
Pierwszorzędowy punkt końcowy	
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS, ang. <i>invasive-disease-free survival</i>)	<p>Czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia jednego ze zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nawrót inwazyjnego guza piersi po tej samej stronie ▪ inwazyjny rak piersi po stronie przeciwnej ▪ miejscowy/regionalny nawrót choroby ▪ odległy nawrót choroby ▪ zgon z jakiegokolwiek przyczyny <p>Dane pacjentek, u których nie stwierdzono zdarzenia do chwili odcięcia danych, zostały ocenzone w dniu ostatniego badania fizykalnego.</p>
Drugorzędowe punkty końcowe	
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS, z ang. <i>disease-free survival</i>), z uwzględnieniem raka przewodowego piersi <i>in situ</i> (DCIS, z ang. <i>ductal carcinoma in situ</i>)	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego zdarzenia w postaci choroby inwazyjnej lub pojawienia się raka przewodowego <i>in situ</i> (DCIS). W przypadku pacjentek, u których stwierdzono najpierw raka przewodowego <i>in situ</i> , a następnie zdarzenie choroby inwazyjnej, za datę zdarzenia DFS przyjęto datę rozpoznania DCIS. Dane pacjentek, u których nie stwierdzono zdarzenia do chwili odcięcia danych, były cenzorowane w dniu ostatniego badania fizykalnego.
Czas do odległego nawrotu raka piersi (TDR, z ang. <i>time to distant recurrence</i>)	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego odległego nawrotu lub zgonu z powodu raka piersi. Dane pacjentek, u których nie stwierdzono zdarzenia do chwili odcięcia danych, były cenzorowane w dniu ostatniego badania fizykalnego.
Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS, z ang. <i>distant disease-free survival</i>)	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego odległego nawrotu lub zgonu niezależnie od przyczyny. Dane pacjentek, u których nie stwierdzono zdarzenia do chwili odcięcia danych, były cenzorowane w dniu ostatniego badania fizykalnego.
Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. <i>health-related quality of life</i>)	Ocena jakości życia przeprowadzona za pomocą kwestionariuszy EQ-5D (z ang. <i>Euro Quality of Life 5-Dimensions</i>) oraz FACT-B (z ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast</i>) na początku badania oraz w miesiącach: 1, 3, 6, 9 i 12. Zmiany w HRQoL były uznawane za istotne klinicznie, jeśli przekraczały wcześniej określone istotne różnice (IDs, z ang. <i>important differences</i>). W badaniu <i>ExteNET</i> zmiany wyników HRQoL w stosunku do wartości wyjściowej były uznawane za znaczące klinicznie, jeśli były większe niż najniższa wartość oszacowana dla IDs: FACT-B ogółem: 7-8 pkt; FACT-G i TOI: 5-6 pkt; FACT-B podskale: 2-3 pkt; EQ-5D- <i>health index</i> : 0,09-0,10 jednostek; EQ- <i>health state</i> : 7-10 jednostek.
Nawroty do OUN (CNSR, z ang. <i>central nervous system recurrence</i>)	Skumulowana częstość nawrotów do ośrodkowego układu nerwowego (przerzuty tylko do OUN/przerzuty do OUN oraz innych miejsc) zdefiniowana jako czas od randomizacji do pierwszego odległego nawrotu do OUN. Dane pacjentek, u których nie stwierdzono zdarzenia do chwili odcięcia danych, były cenzorowane w dniu ostatniego badania fizykalnego.

5.5.1 Przeżycie całkowite (OS)

W próbie *ExteNET* zaplanowano analizę przeżycia całkowitego, ale w momencie opracowywania danych nie osiągnięto założonej liczby zdarzeń zapewniających wiarygodną analizę (założone 248), dlatego

go wyniki dla tego punktu końcowego nie zostały przedstawione. W publikacji *Martin 2017* podano jedynie, że w 5-letnim okresie obserwacji odnotowano łącznie 121 zgonów (z uwagi na trwające zaślepienie wyników, nie podano liczby zdarzeń w analizowanych grupach), z czego 102 (84,3%) nastąpiło w wyniku progresji choroby, natomiast 19 (15,7%) – z innych powodów. Podsumowanie przyczyny zgonów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zgony w podziale na przyczynę, badanie *ExteNET* (*Martin 2017*).

Przyczyna zgonu	Liczba zgonów, n (%*)
Zgony ogółem	121
Progresja choroby	102 (84,3%)
Nieznana przyczyna	8 (6,6%)
Ostra lub przewlekła niewydolność oddechowa oraz niewydolność wielonarządowa w wyniku choroby zastoinowej serca, krwotoku do przewodu pokarmowego oraz anemii	1 (0,8%)
Przerzutowy rak drobnokomórkowy płuca	1 (0,8%)
Ostra białaczka szpikowa	1 (0,8%)
Rak przewodu pokarmowego	1 (0,8%)
Nowotwór mózgu (drugi nowotwór, niezwiązany z rakiem piersi)	1 (0,8%)
Uszkodzenie mięśnia sercowego	1 (0,8%)
Niewydolność oddechowa	1 (0,8%)
Samobójstwo	1 (0,8%)
Krwotok do mózgu	1 (0,8%)
Zawał serca	1 (0,8%)
Autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zapalenie płuc, oraz choroba naczyń mózgowych	1 (0,8%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.2 Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)

5.5.2.1 Analiza w populacji ITT

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS) w populacji ITT po 2 oraz 5 latach obserwacji. W ocenie dwuletniej mediana okresu obserwacji w grupie neratynibu wynosiła 24 miesiące (IQR: 20; 25), tak samo jak w grupie placebo – 24 miesiące (IQR: 22; 25). Dane zaczerpnięto z publikacji *Chan 2016* i *Martin 2017*. W ocenie pięcioletniej mediana okresu obserwacji w grupie NER wynosiła 5,2 lata (IQR: 2,1; 5,3), a grupie PBO 5,3 lata (IQR: 2,2; 5,3). Dane zaczerpnięto z publikacji *Martin 2017* i abstraktu konferencyjnego *Jimenez 2017*.

Tabela 18. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS); populacja ITT; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Chan 2016, Martin 2017*).

Punkt końcowy	NER		PBO		HR (95%CI); p
	n/N (%)	% IDFS (95% CI)	n/N (%)	% IDFS (95% CI)	
2 lata obserwacji					
IDFS, populacja ITT (<i>Chan 2016</i>)	70/1420 (5,0%)	93,9% (92,4%; 95,2%)	109/1420 (7,7%)	91,6% (90,0%; 93,0%)	0,67 (0,50; 0,91), p = 0,0091
IDFS, populacja aITT (<i>Chan 2016</i>)	bd..	92,9% (bd.)	bd.	89,8% (bd.)	0,66 (0,47; 0,92), p = 0,013
IDFS, populacja ITT (<i>Martin 2017</i>)	bd.	94,3% (92,9%; 95,4%)	bd.	91,7% (90,1%; 93,1%)	0,68 (0,51; 0,91), p = 0,009
IDFS, populacja aITT [^] (<i>Martin 2017</i>)	bd.	93,1% (91,2%; 94,6%)	bd.	89,9 (87,8%; 91,7%)	0,67 (0,48; 0,93), p = 0,016
IDFS, populacja z wyrażeniem ponownej zgody na udział w badaniu (<i>Martin 2017</i>)	bd./1028	97,0% (bd.)	bd./1089	95,5% (bd.)	0,64 ^{^^} (0,39; 1,02), p = 0,063
5 lat obserwacji					
IDFS, populacja ITT (<i>Martin 2017</i>)	116/1420	90,2% (88,3; 91,8)	163/1420	87,7% (85,7; 89,4)	0,73 (0,57; 0,92), p = 0,0083
IDFS, populacja aITT (<i>Martin 2017</i>)	bd./938	88,8% (bd.)	bd. /935	85,1% (bd.)	0,70 (0,54; 0,92), p = 0,010
aITT	<i>amended intention-to-treat;</i>				
[^]	populacja zdefiniowana jako pacjentki z zajęzonymi węzłami chłonnyymi i poddane randomizacji w ciągu 1 roku od zakończenia wcześniejszej terapii trastuzumabem;				
^{^^}	hazard względny obliczony bez czynników stratyfikacji;				

Ocena po 2 latach obserwacji

W publikacji *Chan 2016* odnotowano mniej zdarzeń choroby inwazyjnej lub zgonów wśród pacjentek otrzymujących neratynib, w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo: 70 (5,0%) vs 109 (7,7%). Ryzyko pojawienia się choroby inwazyjnej lub zgonu w populacji ITT po dwuletnim okresie obserwacji było o 33% mniejsze w grupie interwencji w porównaniu do kontrolnej, a wynik ten był znamieny statystycznie, HR = 0,67 (95% CI: 0,50; 0,91), p = 0,0091. Autorzy publikacji *Chan 2016* przedstawili również ocenę HR bez uwzględnienia czynników stratyfikacji, który był bardzo podobny do analizy ze stratyfikacją i również wskazywał na istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami: HR = 0,68 (95%CI: 0,50; 0,91), p = 0,010. Odsetek 2-letniego przeżycia bez choroby inwazyjnej lub zgonu w grupie neratynibu wynosił 93,9%, a w grupie placebo 91,6%. Wyniki w populacji aITT (populacja

zdefiniowana jako pacjentki z zajęтыми węzłami chłonnymi i poddane randomizacji w ciągu 1 roku od zakończenia wcześniejszej terapii trastuzumabem) były zbliżone: do wyników w całej populacji: HR = 0,66 (95% CI: 0,47; 0,92), p = 0,013. Autorzy przeprowadzili również dodatkową analizę (bez czynników stratyfikacji) wśród chorych, które wyraziły ponowną zgodę na udział w badaniu – wśród takich pacjentek, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami neratynibu oraz placebo, HR = 0,64 (95% CI: 0,39; 1,02), p = 0,063

Podobnie, według danych z publikacji *Martin 2017*, wśród pacjentek w grupie NER w porównaniu do PBO ryzyko wystąpienia zdarzenia choroby inwazyjnej lub zgonu w ciągu 2-letniego okresu obserwacji było znamienne niższe, HR = 0,68 (95% CI: 0,51; 0,91), p = 0,009 – wynik różnił się od tego przedstawionego w publikacji *Chan 2016*, jednak autorzy nie wyjaśnili przyczyn obserwowanych różnic (podano jedynie, że to wynik „uaktualnionej” analizy, jednak nie podano na czym polegała ta aktualizacja, najprawdopodobniej obliczenia dla 2-letniego okresu przedstawione w publikacji *Martin 2017* zostały w jakiś sposób skorygowane). Odsetek 2-letniego przeżycia bez choroby inwazyjnej lub zgonu w grupie NER wynosił 94,3%, a w grupie placebo 91,7%. W publikacji *Martin 2017* przedstawiono również wyniki IDFS dla populacji aITT stanowiącej pacjentki z zajęтыми węzłami chłonnymi, poddane randomizacji w ciągu 1 roku od zakończenia wcześniejszej terapii trastuzumabem. Ryzyko wystąpienia zdarzenia IDFS było istotnie niższe w grupie NER w porównaniu do PBO, HR = 0,67 (95% CI: 0,48; 0,93), p = 0,016.

W publikacji *Chan 2016* przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące zaobserwowanych zdarzeń IDFS, w podziale w zależności od lokalizacji nawrotu choroby inwazyjnej. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Odległe i miejscowe nawroty choroby inwazyjnej; 2-letni okres obserwacji; populacja ITT; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Chan 2016*).

Nawrót	NER, n (%)	PBO, n (%)
Odległe nawroty		
Łącznie	52 (4%)	73 (5%)
Do kości	21 (1%)	21 (1%)
Do mózgu	11 (1%)	15 (1%)
Do odległych węzłów chłonnych	6 (<1%)	10 (1%)
Do wątroby	13 (1%)	21 (1%)
Do płuc	5 (<1%)	12 (1%)
Do innych narządów	5 (<1%)	2 (<1%)

Nawrót	NER, n (%)	PBO, n (%)
Do innych narządów brzusznych	0	2 (<1%)
Do opłucnej	1 (<1%)	3 (<1%)
Do tkanki podskórnej	1 (<1%)	1 (<1%)
Do nieznananych narządów	1 (<1%)	0
Miejscowe nawroty		
Łącznie	8 (1%)	25 (2%)
Inwazyjny nawrót raka piersi po tej samej stronie		
Łącznie	4 (<1%)	4 (<1%)
Inwazyjny rak piersi po przeciwnej stronie		
Łącznie	2 (<1%)	5 (<1%)
Zgon bez wcześniejszego zdarzenia nawrotu		
Łącznie	4 (<1%)	2 (<1%)

W publikacji *Chan 2016* wykazano, że w ciągu 2 lat obserwacji w obu analizowanych grupach najczęściej dochodziło do nawrotów odległych choroby, NER vs PBO: 52 (4%) vs 73 (5%), wśród których najczęstszą lokalizację stanowiły kości – 21 (1%) w każdej z grup. Nawrót miejscowy odnotowano u 8 (1%) pacjentów w grupie NER oraz 25 (2%) w grupie PBO. Inwazyjny nawrót raka piersi po tej samej lub przeciwnej stronie stanowił rzadkość wśród chorych zakwalifikowanych do badania i dotyczył <1% w każdej z analizowanych grup. Zgon bez wcześniejszego nawrotu stwierdzono u 4 chorych z grupy neratynibu, oraz u 2 chorych z grupy kontrolnej (<1% w obu przypadkach).

Ocena po 5 latach obserwacji

W ciągu 5 lat od momentu randomizacji odnotowano mniej zdarzeń choroby inwazyjnej lub zgonu w grupie neratynibu niż placebo: 116 vs 163. Ryzyko wystąpienia zdarzeń zdefiniowanych w punkcie końcowym IDFS było o 27% niższe w grupie NER w porównaniu do PBO, a wynik był istotny statystycznie, HR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,92), p = 0,0083. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia bez choroby inwazyjnej lub zgonu wynosiło w grupie NER 90,2%, a w grupie PBO 87,7%. Autorzy podali również wynik dla populacji aITT – wśród tych pacjentek, ryzyko wystąpienia zdarzeń definiowanych jako IDFS było istotnie niższe po zastosowaniu neratynibu, w porównaniu do placebo: HR = 0,70 (95% CI: 0,54; 0,92), p = 0,010.

W publikacji *Martin 2017* przedstawiono dodatkowo dokładną charakterystykę zdarzeń IDFS, z podziałem uwzględniającym lokalizację nawrotu choroby inwazyjnej. W tabeli poniżej zawarto odnalezione dane.

Tabela 20. Odległe i miejscowe nawroty choroby; 5-letni okres obserwacji; populacja ITT; NER vs PBO; badanie *ExteNET (Martin 2017)*.

Nawrót	n (%) NER	n (%) PBO
Odległe nawroty		
Łącznie	91 (6%)	111 (8%)
Do kości	31 (2%)	31 (2%)
Do mózgu	15 (1%)	17 (1%)
Do odległych węzłów chłonnych	11 (1%)	18 (1%)
Do wątroby	24 (2%)	24 (2%)
Do płuc	14 (1%)	25 (2%)
Do innych narządów	11 (1%)	6 (<1%)
Do innych narządów brzusznych	0	2 (<1%)
Do opłucnej	1 (<1%)	7 (1%)
Do tkanki podskórnej	2 (<1%)	1 (<1%)
Do nieznanych narządów	1 (<1%)	0
Miejscowe nawroty		
Łącznie	12 (1%)	35 (2%)
Inwazyjny nawrót raka piersi po tej samej stronie		
Łącznie	5 (1%)	7 (1%)
Inwazyjny rak piersi po przeciwnej stronie		
Łącznie	4 (<1%)	11 (1%)
Zgon bez wcześniejszego zdarzenia nawrotu		
Łącznie	4 (<1%)	5 (<1%)

W publikacji *Martin 2017* wykazano, że w ciągu 5 lat obserwacji w obu analizowanych grupach najczęściej dochodziło do nawrotów odległych choroby, NER vs PBO: 91 (6%) vs 111 (8%), wśród których najczęstszą lokalizację stanowiły kości – 31 (1%) w każdej z grup. Miejscowe nawroty odnotowano u 12 (1%) chorych w grupie otrzymującej neratynib oraz 35 (2%) w grupie otrzymującej placebo. Inwazyjny nawrót raka piersi po tej samej lub przeciwnej stronie stanowił rzadkość i dotyczył $\leq 1\%$ pacjentów z każdej z analizowanych grup. Zgon bez wcześniejszego nawrotu stwierdzono u 4 chorych z grupy neratynibu oraz u 5 chorych z grupy placebo (<1% w obu przypadkach).

5.5.2.1 Podgrupa chorych z nowotworem HR+

W publikacji *Chan 2016* przedstawiono również wyniki analizy w podgrupie chorych z nowotworem HR+ po 2 latach obserwacji, natomiast w publikacji *Martin 2017* – po 5 latach. Dodatkowo, w doniesieniu *Chia 2017* odnaleziono uaktualnione wyniki analizy 2-letniej (wyniki analizy 5-letniej przedstawiono takie same jak w *Martin 2017*). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS); populacja chorych z nowotworem HR+; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (publikacja *Chan 2016*, doniesienie *Chia 2017*).

Analiza	Różnica w odsetku chorych uzyskujących IDFS, NER vs PBO [p.p.]	NER vs PBO, HR (95% CI); p
Po 2 latach, <i>Chan 2016</i>	bd	0,51 (0,33; 0,77); bd.
Po 2 latach, ocena uaktualniona, <i>Chia 2017</i>	4,1	0,49 (0,31; 0,75), p < 0,001
Po 5 latach, <i>Martin 2017</i> oraz <i>Chia 2017</i>	4,4	0,60 (0,43; 0,83); p = 0,002

Wśród pacjentek z nowotworem wykazującym ekspresję receptorów hormonalnych (HR+), chore otrzymujące neratynib miały istotnie zmniejszone ryzyko nawrotu choroby inwazyjnej w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo, zarówno po 2 latach, HR = 0,51 (95% CI: 0,33; 0,77) i HR = 0,49 (95% CI: 0,31; 0,75), p < 0,001, jak i po 5 latach: HR = 0,60 (95% CI: 0,43; 0,83). Odsetek chorych uzyskujących IDFS był wyższy w grupie neratynibu, w porównaniu do placebo – różnica w tym odsetku wyniosła 4,1 punktów procentowych po 2 latach, oraz 4,4 punkty procentowe po 5 latach.

5.5.2.2 Podgrupa chorych z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem

W abstrakcie konferencyjnym *Ejlertsen 2019* i plakacie konferencyjnym *Gnant 2018* przedstawiono analizę przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej w populacji pacjentek ze statusem receptorów hormonalnych HR+, rozpoczynających leczenie neratynibem w ciągu roku od zakończenia wcześniejszej terapii adjuwantowej z trastuzumabem.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej po 2 oraz 5 latach obserwacji w populacji pacjentek leczonych trastuzumabem co najmniej w ciągu roku od rozpoczęcia badania, w tym również wśród chorych nie uzyskujących pCR po wcześniejszym leczeniu neoadjuwantowym oraz (w 5-letnim okresie obserwacji) wśród chorych z zajęciem węzłów chłonnych.

Tabela 22. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; podgrupa chorych HR+ z rozpoczęciem neratynibu w czasie ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem; NER vs PBO; badanie *ExteNET (Ej-lertsen 2019, Gnant 2018)*.

Oceniana populacja	NER		PBO		HR (95%CI); p
	n/N (%)	% IDFS (95% CI)	n/N (%)	% IDFS (95% CI)	
2 lata obserwacji					
Populacja HR+ i neratynib ≤ 1 roku od zakończenia trastuzumabu	26/670 (3,9%*)	95,3% (bd.)	55/664 (8,3%*)	90,8% (bd.)	0,49 (0,30; 0,78), p = 0,002
Populacja HR+ i neratynib ≤ 1 roku od zakończenia trastuzumabu, bez uzyskania pCR po terapii neoadjuwantowej	bd/131	89,8% (bd.)	bd/164	85,2% (bd.)	0,64 (0,30; 1,29), bd
5 lat obserwacji					
Populacja HR+ i neratynib ≤ 1 roku od zakończenia trastuzumabu	51/670 (7,6%*)	90,8% (bd.)	89/664 (13,4%*)	85,7% (bd.)	0,58 (0,41; 0,82), p = 0,002
Populacja HR+ i neratynib ≤ 1 roku od zakończenia trastuzumabu, z zajęciem węzłów chłonnych	48/bd	bd	80/bd	bd	0,60 (0,42; 0,85); bd.
Populacja HR+ i neratynib ≤ 1 roku od zakończenia trastuzumabu, bez uzyskania pCR po terapii neoadjuwantowej	bd/131	85,0% (bd.)	bd/164	77,6% (bd.)	0,60 (0,33; 1,07); bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ocena po 2 latach obserwacji

Autorzy doniesienia przedstawili wyniki dodatkowej oceny w podgrupie chorych z HR+, rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem, które nie uzyskały całkowitej odpowiedzi w obrazie patologicznym (pCR) po leczeniu neoadjuwantowym (a więc podgrupy zbliżonej do populacji ocenianej w niniejszej analizie). W podgrupie tej efekt neratynibu nie różnił się istotnie wobec placebo: HR = 0,64 (95% CI: 0,30; 1,29). Analiza ta została przeprowadzona w stosunkowo niewielkiej grupie chorych (n = 295, 131 vs 164), co mogło wpłynąć na brak istotności obserwowanego efektu.

Ryzyko nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu wśród pacjentek otrzymujących neratynib w ciągu roku po zakończeniu terapii trastuzumabem, u których stwierdzono ekspresję receptorów hormonalnych, było znamienne niższe w grupie leczonej neratynibem, w porównaniu do grupy placebo: HR = 0,49

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

(95% CI: 0,30; 0,78), $p = 0,002$. Dwuletnie przeżycie wolne od zdarzeń choroby inwazyjnej lub zgonu wyniosło 95,3% w grupie interwencji, oraz 90,8% w grupie kontrolnej (różnica 4,5 punktów procentowych).

Ocena po 5 latach obserwacji

Autorzy przedstawili wyniki dla chorych spełniających dodatkowe kryterium – brak odpowiedzi pCR po terapii neoadjuwantowej. W podgrupie chorych bez pCR, z HR+ oraz rozpoczęciem terapii neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem, po 5 latach obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą neratynibu a placebo w ryzyku nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu: HR = 0,60 (95% CI: 0,33; 1,07). Analiza ta dotyczyła mało licznej podgrupy ($n = 295$, 131 vs 164), co mogło przekładać się na brak istotności obserwowanego efektu, który liczbowo był identyczny z podgrupą z zajęтыми węzłami chłonnymi.

Autorzy wykonali również dodatkową analizę IDFS w 5-letnim okresie obserwacji wśród kobiet z nowotworem HR+, rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem, u których stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych przez komórki guza ($n = 1079$) – wśród takich pacjentek, ryzyko nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu było o około 40% mniejsze po zastosowaniu neratynibu niż po zastosowaniu placebo, a wynik był znamieny statystycznie: HR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,85).

W 5-letnim okresie obserwacji wyniki w całej opisywanej podgrupie potwierdzały wnioski płynące z głównej analizy (wykonanej po 2 latach obserwacji) – neratynib znamiennie zmniejszał ryzyko nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu w porównaniu z placebo, wśród pacjentek z nadekspresją receptorów hormonalnych otrzymujących neratynib w ciągu roku od otrzymania ostatniej dawki trastuzumabu: HR = 0,58 (95% CI: 0,41; 0,82), $p = 0,002$. Pięcioletnie przeżycie wolne od nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu wyniosło 90,8% w grupie neratynibu oraz 85,7% (różnica 5,1 punktów procentowych).

5.5.2.3 Analiza w dodatkowych podgrupach

5.5.2.3.1 Analiza w podgrupach wyróżnionych w ramach populacji rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem

Analizę dodatkowych podgrup, wyróżnionych w ramach populacji pacjentek rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem, przedstawiono w suplemencie do publikacji *Martin 2017*. Analiza dotyczyła 5-letniego okresu obserwacji, a jej wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

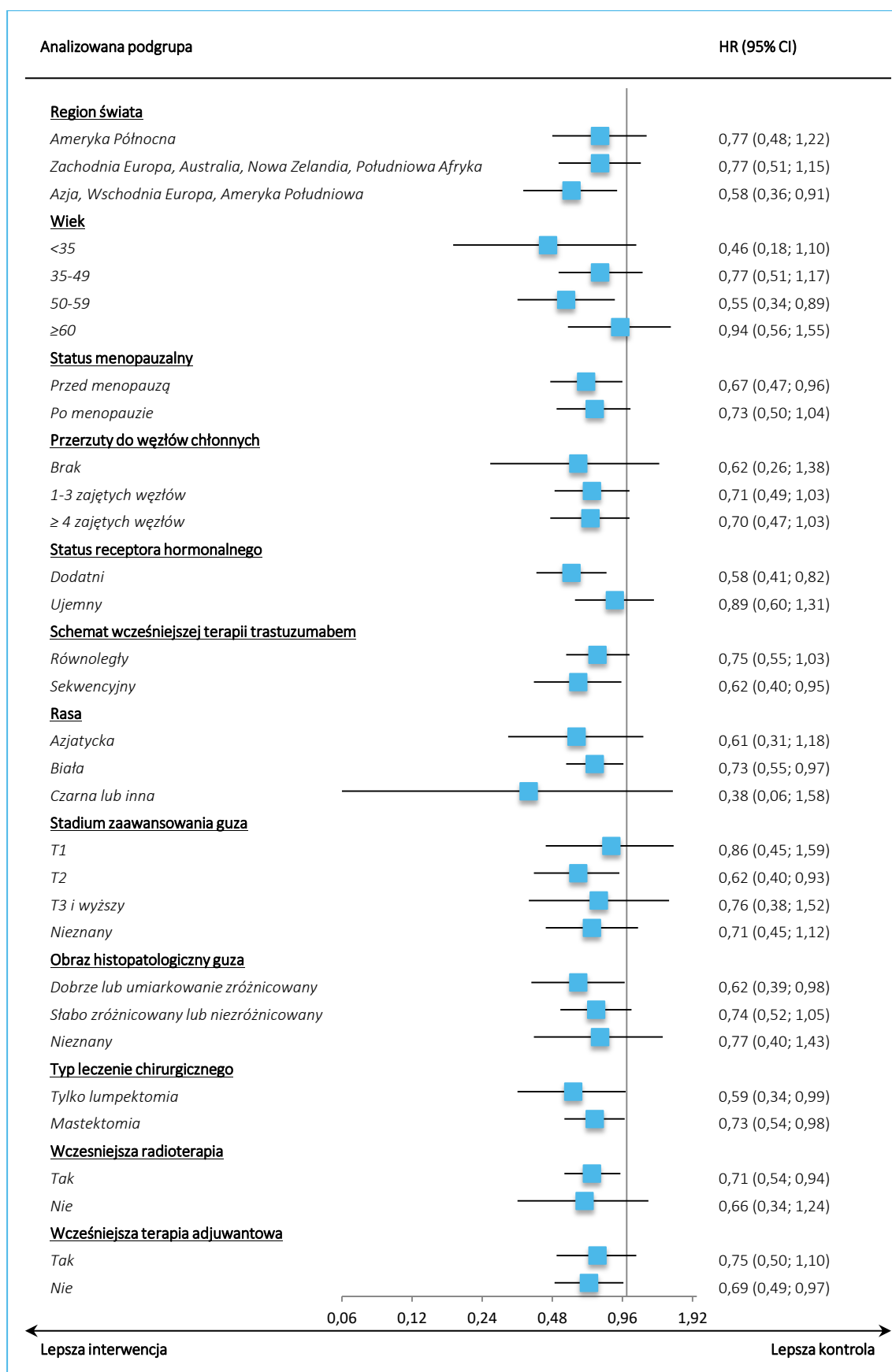
Tabela 23. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; analiza w podgrupach uwzględniających charakterystyki kliniczne i demograficzne wśród pacjentek wśród chorych rozpoczynających leczenie neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem; 5-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Martin 2017, Jimenez 2017*).

Charakterystyka	N ogółem	NER, n	PBO, n	HR (95% CI), p
Region				
Ameryka Północna	746	32	40	0,77 (0,48; 1,22)
Zachodnia Europa, Australia, Nowa Zelandia, Południowa Afryka	836	39	57	0,77 (0,51; 1,15)
Azja, Wschodnia Europa, Ameryka Południowa	715	28	48	0,58 (0,36; 0,91)
Wiek				
<35	90	7	15	0,46 (0,18; 1,10)
35-49	846	39	51	0,77 (0,51; 1,17)
50-59	790	26	45	0,55 (0,34; 0,89)
≥ 60	571	27	34	0,94 (0,56; 1,55)
Status menopauzalny				
Przed menopauzą	1083	51	73	0,67 (0,47; 0,96)
Po menopauzie	1214	48	72	0,73 (0,50; 1,04)
Przerzuty do węzłów chłonnych				
Brak	443	9	16	0,62 (0,26; 1,38)
1-3 zajętych węzłów	1129	49	68	0,71 (0,49; 1,03)
≥ 4 zajęte węzły	725	41	61	0,70 (0,47; 1,03)
Status receptora hormonalnego				
Dodatni	1334	51	89	0,58 (0,41; 0,82)
Ujemny	963	48	56	0,89 (0,60; 1,31)

Charakterystyka	N ogółem	NER, n	PBO, n	HR (95% CI), p
Schemat wcześniejszej terapii trastuzumabem				
Równoległy	1427	65	91	0,75 (0,55; 1,03)
Sekwencyjny	870	34	54	0,62 (0,40; 0,95)
Rasa				
Azjatycka	334	14	23	0,61 (0,31; 1,18)
Biała	1844	83	115	0,73 (0,55; 0,97)
Czarna lub inna	119	2	7	0,38 (0,06; 1,58)
Stadium zaawansowania guza				
T1	709	18	22	0,86 (0,45; 1,59)
T2	923	36	59	0,62 (0,40; 0,93)
T3 i wyższy	215	15	18	0,76 (0,38; 1,52)
Nieznany	450	30	46	0,71 (0,45; 1,12)
Histopatologiczny obraz guza				
Dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany	819	31	44	0,62 (0,39; 0,98)
Słabo zróżnicowany lub niezróżnicowany	1107	52	76	0,74 (0,52; 1,05)
Nieznany	371	16	25	0,77 (0,40; 1,43)
Typ leczenia chirurgicznego				
Tylko lumpektomia	759	21	40	0,59 (0,34; 0,99)
Mastektomia	1537	78	105	0,73 (0,54; 0,98)
Wcześniejsza radioterapia				
Tak	1860	83	121	0,71 (0,54; 0,94)
Nie	437	16	24	0,66 (0,34; 1,24)
Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa				
Tak	603	42	63	0,75 (0,50; 1,10)
Nie	1694	57	82	0,69 (0,49; 0,97)

Wśród wszystkich pacjentek rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń IDFS w grupie neratynibu, w stosunku do grupy kontrolnej: HR = 0,70 (95% CI: 0,54; 0,90), p = 0,006. Analiza w podgrupach wyróżnionych w obrębie tej populacji w każdym przypadku wskazywała na korzyść neratynibu, ale istotność statystyczną różnic obserwowano jedynie w kliku: podgrupie chorych z Azji, Wschodniej Europy oraz Ameryki Południowej, chorych w wieku 50-59 lat, pacjentek przed menopauzą, pacjentek z dodatnim statusem receptorów hormonalnych, chorych otrzymujących wcześniej trastuzumab sekwencyjnie względem chemioterapii, pacjentek rasy białej, osób z nowotworem

w stadium T2, u pacjentek z dobrze zróżnicowanym guzem, chorych z wcześniejszą radioterapią oraz u pacjentek bez wcześniejszej terapii neoadjuwantowej. W tym ostatnim przypadku, brak efektu w podgrupie chorych, które otrzymały wcześniej terapię neoadjuwantową mógł wynikać z małej liczebności tej podgrupy. Dodatkowo, w obu podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego (lumpektomia lub mastektomia) odnotowano istotne statystycznie różnice, wskazujące na korzyść neratynibu.



5.5.2.3.2 Analiza w podgrupach wyróżnionych w ramach populacji ITT

5.5.2.3.2.1 Po 2 latach

W badaniu *ExteNET* wykonano również analizy IDFS w podgrupach uwzględniających charakterystyki klinicznej i demograficzne pacjentów, w tym: region, wiek, status menopauzalny, przerzuty do węzłów chłonnych, status receptora hormonalnego, schemat wcześniejszej terapii trastuzumabem, stadium zaawansowania guza, obraz histopatologiczny, wcześniejszą terapię adjuwantową lub neoadjuwantową oraz zakończenie wcześniejszego leczenia trastuzumabem. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy w podgrupach po 2 latach obserwacji.

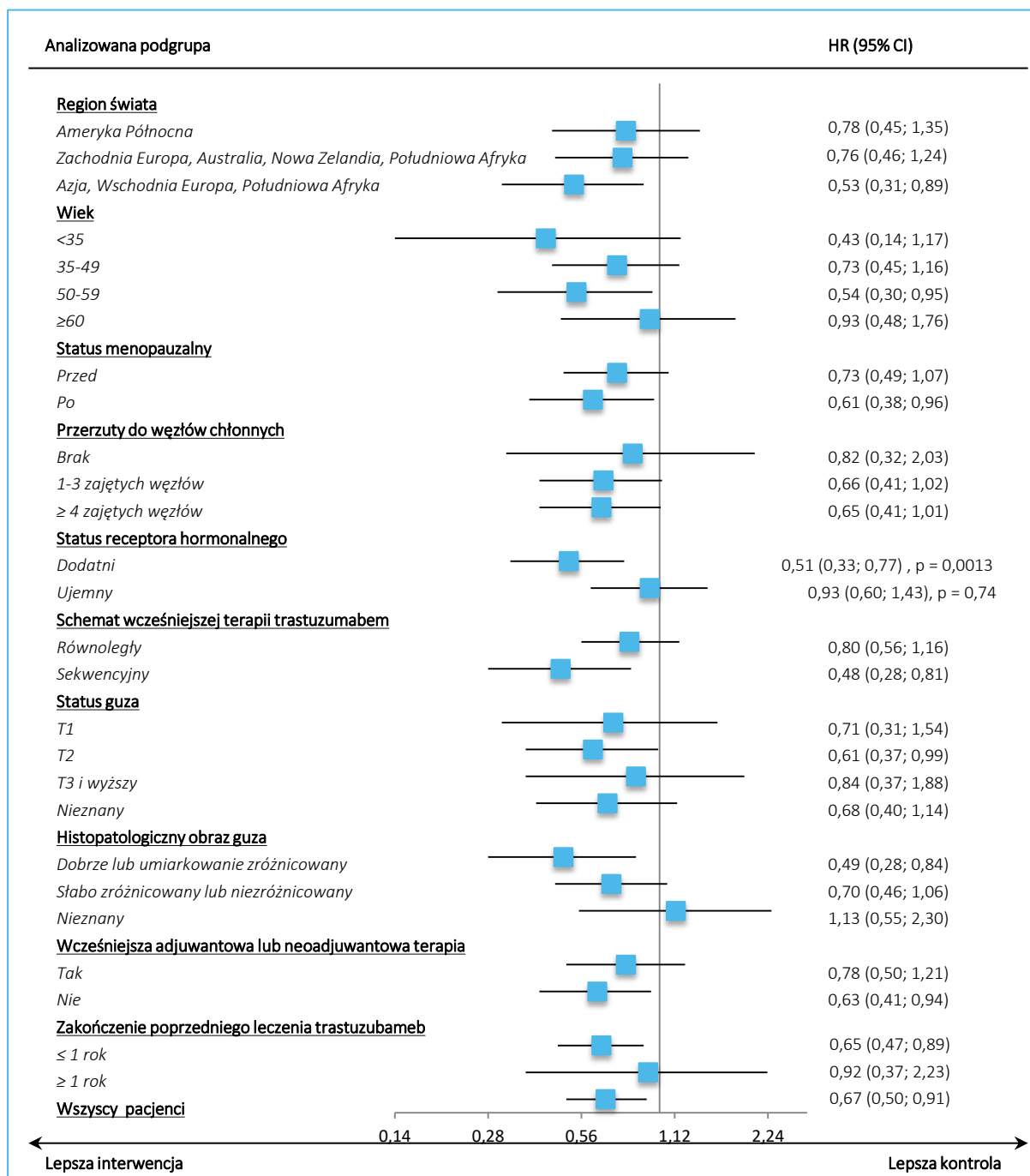
Tabela 24. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; analiza w podgrupach uwzględniających charakterystyki kliniczne i demograficzne; 2-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (Chan 2016).

Charakterystyka	N ogółem	NER, n	PBO, n	HR (95% CI)
Region				
Ameryka Północna	996	23	29	0,78 (0,45; 1,35)
Zachodnia Europa, Australia, Nowa Zelandia, Południowa Afryka	1019	26	40	0,76 (0,46; 1,24)
Azja, Wschodnia Europa, Ameryka Południowa	825	21	40	0,53 (0,31; 0,89)
Wiek				
< 35	101	5	12	0,43 (0,14; 1,17)
35-49	1038	30	42	0,73 (0,45; 1,16)
50-59	985	18	34	0,54 (0,30; 0,95)
≥ 60	716	17	21	0,93 (0,48; 1,76)
Status menopauzalny				
Przed menopauzą	1327	42	59	0,73 (0,49; 1,07)
Po menopauzie	1513	28	50	0,61 (0,38; 0,96)
Przerzuty do węzłów chłonnych				
Brak	671	8	11	0,82 (0,32; 2,03)
1-3 zajętych węzłów	1328	31	49	0,66 (0,41; 1,02)
≥4 zajęte węzły	841	31	49	0,65 (0,41; 1,01)
Status receptora hormonalnego				
Dodatni	1631	31	65	0,51 (0,33; 0,77)
Ujemny	1209	39	44	0,93 (0,60; 1,43)

Charakterystyka	N ogółem	NER, n	PBO, n	HR (95% CI)
Schemat wcześniejszej terapii trastuzumabem				
Równoległy	1770	50	67	0,80 (0,56; 1,16)
Sekwencyjny	1070	20	42	0,48 (0,28; 0,81)
Stadium zaawansowania guza				
T1	899	10	16	0,71 (0,31; 1,54)
T2	1140	26	42	0,61 (0,37; 0,99)
T3 i wyższy	261	12	12	0,84 (0,37; 1,88)
Nieznany	538	22	39	0,68 (0,40; 1,14)
Histopatologiczny obraz guza				
Dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany	1018	20	37	0,49 (0,28; 0,84)
Słabo zróżnicowany lub niezróżnicowany	1368	35	56	0,70 (0,46; 1,06)
Nieznany	454	15	16	1,13 (0,55; 2,30)
Wcześniejsza terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa				
Tak	721	33	49	0,78 (0,50; 1,21)
Nie	2119	37	60	0,63 (0,41; 0,94)
Zakończenie poprzedniego leczenia trastuzumabem				
≤ 1 rok	2297	61	98	0,65 (0,47; 0,89)[^]
≥ 1 rok	543	9	11	0,92 (0,37; 2,23)

[^] w doniesieniu konferencyjnym *Ejlertsen 2019* przedstawiono nieco inny wynik dla tej podgrupy: HR = 0,63 (95% CI: 0,45; 0,88), p = 0,006;

Wykres 3. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; analiza w podgrupach uwzględniających charakterystyki kliniczne i demograficzne; 2-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (Chan 2016).



Analiza w większości podgrup wykazała efekt podobny do zaobserwowanego w całej badanej populacji – mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń u chorych leczonych neratynibem w porównaniu do placebo. Większe ryzyko wystąpienia zdarzeń IDFS u chorych w grupie NER w porównaniu do PBO wystąpiło

w przypadku podgrupy z nieznanym stopniem zaawansowania histologicznego, ale wynik nie był istotny statystycznie.

Istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia IDFS w grupie leczonej neratynibem w porównaniu do placebo odnotowano dla podgrupy chorych:

- pochodzących z Azji, Wschodniej Europy i Ameryki Południowej: HR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,89)
- w wieku 50 – 59 lat: HR = 0,54 (95% CI: 0,30; 0,95)
- po menopauzie: HR = 0,61 (95% CI: 0,38; 0,96)
- z dodatnim statusem receptorów hormonalnych: HR = 0,51 (95% CI: 0,33; 0,77)
- leczonych wcześniej trastuzumabem w sekwencyjnym schemacie: HR = 0,48 (95% CI: 0,28; 0,81)
- ze stadium zaawansowania guza T2: HR = 0,61 (95% CI: 0,37; 0,99)
- z dobrze lub umiarkowanie zróżnicowanym histologicznie guzem: HR = 0,49 (95% CI: 0,28; 0,84)
- bez wcześniejszej terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej: HR = 0,63 (95% CI: 0,41; 0,94)
- u których zakończono wcześniejsze leczenie trastuzumabem w ciągu roku: HR = 0,65 (95% CI: 0,47; 0,89)

5.5.2.3.2.2 Po 5 latach

W publikacji *Martin 2017* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń IDFS w 5-letnim okresie obserwacji w podgrupach uwzględniających kliniczne i demograficzne charakterystyki pacjentów, w tym: region świata, wiek, status menopauzalny, przerzuty do węzłów chłonnych, status hormonalny, schemat wcześniejszej terapii trastuzumabem, rasa, stadium zaawansowania guza, obraz histopatologiczny guza, typ leczenia chirurgicznego, wcześniejsza radioterapia, wcześniejsza terapia neoadjuwantowa oraz zakończenie wcześniejszego leczenia trastuzumabem. W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione dane.

Tabela 25. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; analiza w podgrupach uwzględniających charakterystyki kliniczne i demograficzne; 5-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Martin 2017, Jimenez 2017*).

Charakterystyka	N ogółem*	NER, n	PBO, n	HR (95% CI), p
Region				
Ameryka Północna	996	40	46	0,84 (0,55; 1,28), p = 0,590

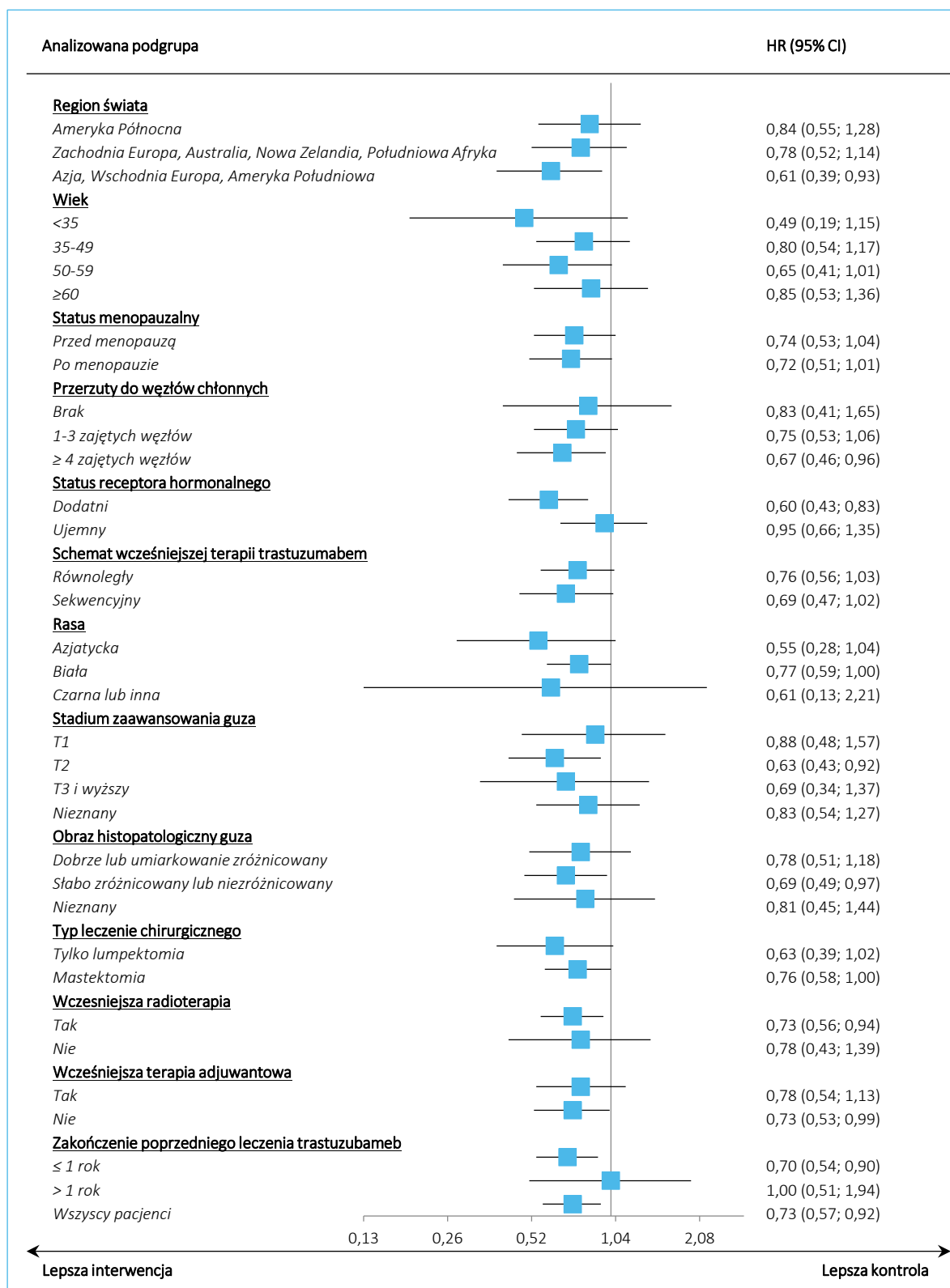
Charakterystyka	N ogółem*	NER, n	PBO, n	HR (95% CI), p
Zachodnia Europa, Australia, Nowa Zelandia, Południowa Afryka	1019	43	63	0,78 (0,52; 1,14)
Azja, Wschodnia Europa, Ameryka Południowa	825	33	54	0,61 (0,39; 0,93)
Wiek				
<35	101	7	15	0,49 (0,19; 1,15), p = 0,544
35-49	1038	47	59	0,80 (0,54; 1,17)
50-59	985	31	48	0,65 (0,41; 1,01)
≥60	716	31	41	0,85 (0,53; 1,36)
Status menopauzalny				
Przed menopauzą	1327	60	81	0,74 (0,53; 1,04), p = 0,891
Po menopauzie	1513	56	82	0,72 (0,51; 1,01)
Przerzuty do węzłów chłonnych				
Brak	671	14	19	0,83 (0,41; 1,65), p = 0,844
1-3 zajętych węzłów	1328	55	74	0,75 (0,53; 1,06)
≥4 zajęte węzły	841	47	70	0,67 (0,46; 0,96)
Status receptora hormonalnego				
Dodatni	1631	59	100	0,60 (0,43; 0,83), p = 0,063 p = 0,002^
Ujemny	1209	57	63	0,95 (0,66; 1,35), p = 0,762^
Schemat wcześniejszej terapii trastuzumabem				
Równoległy	1770	73	101	0,76 (0,56; 1,03), p = 0,666
Sekwencyjny	1070	43	62	0,69 (0,47; 1,02)
Rasa				
Azjatycka	385	14	26	0,55 (0,28; 1,04), p = 0,573
Biała	2300	99	130	0,77 (0,59; 1,00)
Czarna lub inna	155	3	7	0,61 (0,13; 2,21)
Stadium zaawansowania guza				
T1	899	20	25	0,88 (0,48; 1,57), p = 0,715
T2	1140	45	69	0,63 (0,43; 0,92)
T3 i wyższy	261	15	18	0,69 (0,34; 1,37)
Nieznany	540	36	51	0,83 (0,54; 1,27)
Histopatologiczny obraz guza				
Dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany	1018	41	48	0,78 (0,51; 1,18), p = 0,850
Słabo zróżnicowany lub niezróżnicowany	1368	56	86	0,69 (0,49; 0,97)
Nieznany	454	19	29	0,81 (0,45; 1,44)

Charakterystyka	N ogółem*	NER, n	PBO, n	HR (95% CI), p
Typ leczenia chirurgicznego				
Tylko lumpektomia	979	26	46	0,63 (0,39; 1,02), p = 0,414
Mastektomia	1859	90	117	0,76 (0,58; 1,00)
Wcześniejsza radioterapia				
Tak	2280	96	137	0,73 (0,56; 0,94), p = 0,893
Nie	560	20	26	0,78 (0,43; 1,39)
Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa				
Tak	721	48	69	0,78 (0,54; 1,13), p = 0,690
Nie	2119	68	94	0,73 (0,53; 0,99)
Zakończenie poprzedniego leczenia trastuzumabem				
≤ 1 rok	2297	99	145	0,70 (0,54; 0,90), p = 0,006
> 1 rok	542	17	18	1,00 (0,51; 1,94)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Jimenez 2017

Wykres 4. Przeżycie wolne of choroby inwazyjnej; analiza w podgrupach uwzględniających charakterystyki kliniczne i demograficzne; 5-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (Martin 2017).



Po 5-letnim okresie obserwacji w zakresie każdej z wymienionych podgrup zaobserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń choroby inwazyjnej lub zgonu wśród pacjentów leczonych w grupie neratynibu w porównaniu do placebo. Jedynie w przypadku podgrupy pacjentów, którzy zakończyli poprzednie leczenie trastuzumabem ponad rok przed kwalifikacją do próby stwierdzono takie samo ryzyko zdarzeń IDFS wśród analizowanych grup. Istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń IDFS w grupie NER w porównaniu do grupy placebo odnotowano dla podgrupy chorych:

- pochodzących z Azji, Wschodniej Europy i Ameryki Południowej, HR = 0,61 (95% CI: 0,39; 0,93)
- z ≥ 4 zajęzonymi węzłami chłonnymi: HR = 0,67 (95% CI: 0,46; 0,96)
- w stadium zaawansowania guza T2: HR = 0,63 (95% CI: 0,43; 0,92)
- ze słabo zróżnicowanym lub niezróżnicowanym histopatologicznie guzem: HR = 0,69 (95% CI: 0,49; 0,97)
- po radioterapii: HR = 0,73 (95% CI: 0,56; 0,94)
- bez wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego: HR = 0,73 (0,53; 0,99)
- u których zakończono wcześniejsze leczenie trastuzumabem w ciągu roku: HR = 0,70 (95% CI: 0,54; 0,90)

W abstraktach konferencyjnych *Ejlertsen 2017* oraz *Ejlertsen 2018* przedstawiono dodatkowo analizę przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS) w podgrupach wyróżnionych ze względu na przedział czasu od zakończenia terapii trastuzumabem a rozpoczęcia leczenia neratynibem (< 6 miesięcy, 6-12 miesięcy, ≥ 12 miesięcy) – w pierwszym z doniesień wyniki podano dla populacji ITT, natomiast w drugim – dla populacji chorych z nowotworem HR-. Ocenę przeprowadzono po 5 latach obserwacji.

Tabela 26. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) w podgrupach wyróżnionych względem czasu od zakończenia leczenia trastuzumabem do rozpoczęcia leczenia neratynibem; 5-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (doniesienia *Ejlertsen 2017*, *Ejlertsen 2018*).

Przedział czasu od zakończenia terapii trastuzumabem a rozpoczęciem leczenia neratynibem	n	5-letnie IDFS, %		HR (95% CI), p
		NER	PBO	
Pacjentki z populacji ITT, doniesienie <i>Ejlertsen 2017</i>				
< 6 miesięcy	1641	90,0%	85,4%	0,62 (0,46; 0,84), p = 0,002
6-12 miesięcy	2297	89,7%	86,5%	0,70 (0,54; 0,90), p = 0,006
> 12 miesięcy	543	92,3%	92,6%	1,00 (0,51; 1,94), p = 0,002
Chore z nowotworem HR-, doniesienie <i>Ejlertsen 2018</i>				
< 6 miesięcy	695	88,9%	86,1%	0,73 (0,47; 1,14), bd.

Przedział czasu od zakończenia terapii trastuzumabem a rozpoczęciem leczenia neratynibem	n	5-letnie IDFS, %		HR (95% CI), p
		NER	PBO	
6-12 miesięcy	268	86,1%	91,7%	1,61 (0,73; 3,70), bd.
> 12 miesięcy	246	91,3%	93,7%	1,39 (0,52; 3,90), bd.

W ramach oceny w populacji ITT, ryzyko wystąpienia zdarzeń zdefiniowanych w punkcie końcowym IDFS było prawie o 40% niższe w grupie NER w porównaniu do PBO wśród pacjentek z nowotworem HR-, które były leczone trastuzumabem w okresie krótszym niż 6 miesięcy od rozpoczęcia udziału w badaniu, a różnice pomiędzy analizowanymi grupami osiągnęły znamienność statystyczną, HR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,84), p = 0,002. Podobnie, w grupie pacjentek otrzymujących trastuzumab 6-12 miesięcy przed badaniem zaobserwowano istotnie niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń IDFS w grupie NER w porównaniu do PBO, HR = 0,70 (95% CI: 0,54; 0,90), p = 0,006. Z kolei, nie zaobserwowano takiego zjawiska wśród pacjentek które otrzymywały trastuzumab co najmniej rok przed włączeniem do badania – HR = 1,00 (95% CI: 0,51; 1,94), p = 0,002.

Wśród pacjentek z nowotworem bez ekspresji receptorów hormonalnych (HR-), w żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między grupą neratynibu a grupą placebo.

W doniesieniu konferencyjnym *Gnant 2018a* przedstawiono dodatkową analizę w 5-letnim okresie obserwacji (odcięcie danych 1 marca 2017) – ocenę IDFS w podgrupie chorych wyróżnionych względem czasu trwania terapii neratynibem (≤ 3 miesiące lub ≥ 11 miesięcy). Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) w podgrupach wyróżnionych względem czasu trwania terapii neratynibem; 5-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie *ExteNET (Gnant 2018a)*.

Czas trwania terapii neratynibem	n	5-letnie IDFS, %		HR (95% CI)
		NER	PBO	
≤ 3 miesięcy	1811	88,4%	87,7%	0,90 (0,59; 1,32)
≥ 11 miesięcy	2292	91,0%	87,7%	0,67 (0,50; 0,88)

Największą korzyść z leczenia neratynibem osiągnęły chore leczone neratynibem w dłuższym okresie czasu (11 miesięcy lub dłużej, przy planowanym czasie terapii do 12 miesięcy) – ryzyko pojawienia się zdarzeń IDFS u takich pacjentek leczonych neratynibem było zmniejszone o 33% w porównaniu do grupy placebo, HR = 0,67 (95% CI: 0,50; 0,88), natomiast wśród pacjentek kończących leczenie wcze-

śniej (w ciągu 3 miesięcy), nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami neratynibu oraz placebo.

W doniesieniu *Jimenez 2017* odnaleziono dodatkowe informacje odnośnie 5-letniego IDFS – analizę w podgrupie chorych z centralnie potwierdzonym statusem HER2+. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS); 5-letni okres obserwacji; populacja ITT; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Jimenez 2017*).

Punkt końcowy	NER		PBO		HR (95%CI); p
	n/N (%)	% 5-letnie IDFS (95% CI)	n/N (%)	% 5-letnie IDFS (95% CI)	
IDFS, HER2+ potwierdzony centralnie	bd.	90,4%	bd.	88,2%	0,74 (0,55, 1,00), p = 0,0047

W podgrupie chorych z centralnie potwierdzonym statusem HER2+ było zbliżone do wyniku obserwowanego w populacji ITT: po pięciu latach obserwacji, stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń choroby inwazyjnej lub zgonu wśród pacjentek otrzymujących neratynib, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: HR = 0,74 (95% CI: 0,55; 1,00), p = 0,0047.

5.5.3 Przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS)

5.5.3.1 Analiza w populacji ITT

W poniższej tabeli zawarto wyniki analizy przeżycia wolnego od choroby (DFS-DCIS) po 2-letnim oraz 5-letnim okresie obserwacji. Definicja tego punktu końcowego uwzględniała przeżycie wolne od choroby inwazyjnej oraz raka przewodowego *in situ*. Dane zostały zaczerpnięte z publikacji *Chan 2016* oraz *Martin 2017* i przedstawiono w niej zarówno wyniki dla populacji ITT, jak również wyniki dla populacji aITT (pacjentki z zajęтыми węzłami chłonnymi i poddane randomizacji w ciągu 1 roku od zakończenia wcześniejszej terapii trastuzumabem – populacja po wprowadzeniu poprawki do protokołu) – w przypadku tej populacji przedstawiono jedynie wynik z 2-letniego okresu obserwacji. Dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS); NER vs PBO; badanie *ExteNET* (Chan 2016, Martin 2017).

Oceniana populacja	NER		PBO		HR (95% CI); p
	n/N	% DFS-DCIS (95% CI)	n/N (%)	% DFS-DCIS (95% CI)	
2 lata obserwacji					
populacja ITT (Chan 2016)	bd./1420	93,9% (92,4%; 95,2%)	bd./1420	91,0% (89,3%; 92,5%)	0,63 (0,46; 0,84), p = 0,0017
populacja aITT (Chan 2016)	bd.	92,9% (bd.)	bd.	89,2% (bd.)	0,62 (0,44; 0,86), p = 0,0044
5 lat obserwacji					
populacja ITT (Martin 2017)	bd./1420	89,7% (87,8%; 91,3%)	bd./1420	86,8% (84,8%; 88,6%)	0,71 (0,56; 0,89), p = 0,0035
aITT	<i>amended intention-to-treat;</i>				
[^]	populacja zdefiniowana jako pacjentki z zajęzonymi węzłami chłonnyymi i poddane randomizacji w ciągu 1 roku od zakończenia wcześniejszej terapii trastuzumabem.				

Dwuletni odsetek przeżycia wolnego od choroby był wyższe w grupie otrzymującej neratynib w porównaniu do placebo: 93,9% vs 91,0%, a różnica pomiędzy analizowanymi grupami osiągnęła istotność statystyczną, HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,84), p = 0,0017. Podobne wyniki obserwowano w populacji aITT: 92,9% vs 89,2%, HR = 0,62 (95% CI: 0,44; 0,86), p = 0,0044.

Pięcioletni odsetek przeżycia wolnego od choroby był wyższy w grupie neratynibu niż placebo: 89,7% (95% CI: 87,8; 91,3) vs 86,8% (95% CI: 84,8; 88,6). Ryzyko wystąpienia opisywanego zdarzenia było istotnie statystycznie mniejsze (o 29%) w grupie interwencyjnej w porównaniu do kontrolnej: HR = 0,71 (95%CI: 0,46; 0,89), p = 0,0035.

5.5.3.1 Podgrupa chorych z nowotworem HR+

Informacje odnośnie przeżycia wolnego od choroby (DFS-DCIS) w podgrupie pacjentek z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) przedstawiono w doniesienie konferencyjnych *Chia 2017* i dane te (dla 2 i 5-letniego okresu obserwacji) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS); populacja chorych z nowotworem HR+; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (doniesienie *Chia 2017*).

Analiza	Różnica w odsetku chorych uzyskujących DFS-DCIS, NER vs PBO [p.p.]	NER vs PBO, HR (95% CI); p
Po 2 latach	4,8	0,45 (0,29; 0,69); p < 0,001
Po 5 latach	5,1	0,57 (0,42; 0,79); p < 0,001

Zarówno w 2, jak i 5-letnim okresie obserwacji, w obrębie podgrupy pacjentek z ekspresją receptorów hormonalnych, obserwowano znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby (w tym raka przewodowego *in situ*) lub zgonu po zastosowaniu neratynibu w porównaniu do placebo: odpowiednio HR = 0,45 (95% CI: 0,29; 0,69), $p < 0,001$ oraz HR = 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79), $p < 0,001$. Odsetek pacjentek uzyskujących 2-letnie oraz 5-letnie DFS-DCIS był wyższy wśród chorych otrzymujących neratynib – różnica wobec placebo wyniosła odpowiednio 4,8 oraz 5,1 punktów procentowych.

5.5.3.2 Podgrupa chorych z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem

Na plakacie konferencyjnym *Gnant 2018* odnaleziono dane dotyczące przeżycia wolnego od choroby (DFS-DCIS), które zostały zaprezentowane dla podgrupy pacjentek z nadekspresją receptora hormonalnego (HR+), które były leczone neratynibem w ciągu roku od zakończenia wcześniejszej terapii trastuzumabem. Ocenę przeprowadzono po 2 i po 5 latach obserwacji.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki oceny DFS-DCIS w podgrupie chorych z nowotworem HR+, rozpoczynających leczenie neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem.

Tabela 31. Przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS); podgrupa chorych HR+ z rozpoczęciem neratynibu w czasie ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Gnant 2018*).

Analiza	NER, n	PBO, n	HR (95% CI), p
Po 2 latach	26	60	0,45 (0,28; 0,71), $p < 0,001$
Po 5 latach	52	95	0,55 (0,39; 0,77), $p < 0,001$

Ryzyko wystąpienia zdarzeń DFS-DCIS po 2 latach obserwacji w grupie otrzymującej neratynib było dwukrotnie niższe w porównaniu do grupy PBO w podgrupie pacjentek z nadekspresją receptora hormonalnego, które były leczone neratynibem w ciągu roku po zakończeniu terapii trastuzumabem. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie, HR = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,71), $p < 0,001$.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń DFS-DCIS po 5 latach obserwacji również było znamienne niższe w grupie NER w porównaniu do grupy PBO w opisywanej podgrupie, HR = 0,55 (95% CI: 0,39; 0,77), $p < 0,001$.

5.5.4 Czas do odległego nawrotu raka piersi (TDR)

5.5.4.1 Analiza w populacji ITT

Poniższa tabela zawiera informacje dotyczące czasu do odległego nawrotu raka piersi po 2 latach od momentu randomizacji w populacji ITT. Dane zostały zaczerpnięte z publikacji *Chan 2016* oraz *Martin 2017*.

Tabela 32. Czas do odległego nawrotu (TDR); populacja ITT; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Chan 2016*, *Martin 2017*).

Analiza	NER		PBO		HR (95% CI); p
	n/N (%)	% TDR (95% CI)	n/N (%)	% TDR (95% CI)	
Po 2 latach (<i>Chan 2016</i>)	bd	95,4% (94,1%; 96,5%)	bd	93,9% (92,4; 95,0)	0,71 (0,50; 1,00), p = 0,054
Po 5 latach (<i>Martin 2017</i>)	bd./1420	91,8% (90,1%; 93,3%)	bd./1420	90,3% (88,5%; 91,8%)	0,79 (0,60; 1,03) p = 0,078

2-letni wskaźnik dla TDR w grupie pacjentek leczonych neratynibem wynosił 95,4% w porównaniu do grupy placebo, gdzie wynosił 93,9%. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie, HR = 0,71 (95% CI: 0,50; 1,00), p = 0,054.

5-letni wskaźnik TDR w grupie pacjentek NER wynosił 91,8% w porównaniu do grupy PBO, gdzie wynosił 90,3%. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, HR = 0,79 (95% CI: 0,60; 1,03), p = 0,078.

5.5.4.1 Podgrupa chorych z nowotworem HR+

Dane odnośnie czasu do odległego nawrotu choroby w populacji pacjentek z nowotworem HR+ odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Chia 2017* i zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 33. Czas do odległego nawrotu (TDR); populacja chorych z nowotworem HR+; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (doniesienie *Chia 2017*).

Analiza	Różnica w odsetku chorych uzyskujących TDR, NER vs PBO [p.p.]	NER vs PBO, HR (95% CI); p
Po 2 latach	2,9	0,52 (0,31; 0,85); p = 0,01
Po 5 latach	3,8	0,61 (0,42; 0,86), p = 0,006

W dwuletnim okresie obserwacji stwierdzono znamienne niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń odległego nawrotu choroby po zastosowaniu neratynibu, w porównaniu do placebo, u pacjentek z ekspresją receptorów hormonalnych: HR = 0,52 (95% CI: 0,31; 0,85), p = 0,01. Podobnie, istotny efekt neratyni-

bu obserwowano także po 5 latach obserwacji: HR = 0,61 (95% CI: 0,42; 0,86), p = 0,006. Odsetek pacjentek uzyskujących 2-letnie oraz 5-letnie TDR był wyższy wśród chorych otrzymujących neratynib – różnica wobec placebo wyniosła odpowiednio 2,9 oraz 3,8 punktów procentowych.

5.5.4.2 Podgrupa chorych z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem

Na plakacie konferencyjnym *Gnant 2018* odnaleziono dane dotyczące czasu do odległego nawrotu raka piersi (TDR), które zostały zaprezentowane dla podgrupy pacjentek z nadekspresją receptora hormonalnego (HR+), które były leczone neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem. Ocenę przeprowadzono po 2 i po 5 latach obserwacji.

Tabela 34. Czas do odległego nawrotu raka piersi (TDR); podgrupa chorych HR+ z rozpoczęciem neratynibu w czasie ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Gnant 2018*).

Analiza	NER, n	PBO, n	HR (95% CI), p
Po 2 latach	20	40	0,53 (0,30; 0,89), p = 0,017
Po 5 latach	41	72	0,58 (0,39; 0,85), p = 0,005

Ryzyko wystąpienia odległego nawrotu raka piersi po 2 latach obserwacji było znamienne niższe w grupie NER w porównaniu do PBO w podgrupie pacjentek z nadekspresją receptora hormonalnego, leczonych neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie. HR = 0,53 (95% CI: 0,30; 0,89), p = 0,017.

Ryzyko wystąpienia odległego nawrotu raka piersi po 5 latach obserwacji było znamienne niższe w grupie NER w porównaniu do grupy PBO w podgrupie chorych z nadekspresją receptorów hormonalnych rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od ostatniej dawki trastuzumabu, HR = 0,58 (95% CI: 0,39; 0,85), p = 0,005.

5.5.5 Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS)

5.5.5.1 Analiza w populacji ITT

Autorzy próby *ExteNET* przedstawili również informacje odnośnie przeżycia wolnego od odległej jakiegokolwiek choroby (DDFS), która dotyczyła zdarzeń nawrotu choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny.

W poniższej tabeli przedstawiono dane pochodzące z 2 oraz 5-letniego okresu obserwacji, przedstawione w publikacjach *Chan 2016* oraz *Martin 2017*.

Tabela 35. Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS); 2-letni okres obserwacji; populacja ITT; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Chan 2016, Martin 2017*).

Analiza	NER		PBO		HR (95% CI); p
	n/N (%)	% DDFS (95% CI)	n/N (%)	% DDFS (95% CI)	
Po 2 latach	bd	95,1% (93,7%; 96,2%)	bd	93,7% (92,2%; 94,9%)	0,75 (0,53; 1,04), p = 0,089
Po 5 latach	bd./1420	91,6% (89,8%; 93,1%)	bd./1420	89,9% (88,1%; 91,5%)	0,78 (0,53; 1,04) p = 0,065

W populacji chorych otrzymujących neratynib odnotowano wyższy odsetek 2-letniego przeżycia bez odległej choroby (95,1%) w porównaniu do pacjentek leczonych placebo (93,7%), ale nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, HR = 0,75 (95% CI: 0,53; 1,04), p = 0,089.

5-letni odsetek przeżycia wolnego od odległej choroby był wyższy wśród chorych otrzymujących neratynib w porównaniu do pacjentek leczonych placebo, odpowiednio 91,6% vs 89,9%. Ryzyko wystąpienia choroby odległej w czasie 5-letniego okresu obserwacji było o 22% niższe wśród chorych w grupie NER w porównaniu do PBO, ale różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była znamienne statystycznie, HR = 0,78 (95% CI: 0,53; 1,04), p = 0,065.

5.5.5.1 Podgrupa z nowotworem HR+

Informacje dotyczące opisywanego punktu końcowego w podgrupie chorych z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Chia 2017* – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS); populacja chorych z nowotworem HR+; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (doniesienie *Chia 2017*).

Analiza	Różnica w odsetku chorych uzyskujących DDFS, NER vs PBO [p.p.]	NER vs PBO, HR (95% CI); p
Po 2 latach	3,1	0,52 (0,32; 0,84); p = 0,008
Po 5 latach	4,0	0,60 (0,42; 0,85); p = 0,004

Zarówno po 2 latach obserwacji, jak i w dłuższym, pięcioletnim okresie, odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń definiujących DDFS wśród pacjentek z ekspresją re-

ceptorów hormonalnych, otrzymujących terapię neratynibem w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, odpowiednio HR = 0,52 (95% CI: 0,32; 0,84), p = 0,008 oraz HR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,85), p = 0,004. Odsetek chorych uzyskujących DDFS był wyższy w grupie neratynibu, w porównaniu do placebo – różnica w tym odsetku wyniosła 3,1 punktów procentowych po 2 latach, oraz 4,0 punkty procentowe po 5 latach.

5.5.5.2 Podgrupa chorych z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem

Na plakacie konferencyjnym *Gnant 2018* odnaleziono dane dotyczące przeżycia wolnego od odległej choroby (DDFS), które zostały zaprezentowane dla podgrupy pacjentek z nadekspresją receptora hormonalnego (HR+), które rozpoczynały terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem. Ocenę przeprowadzono po 2 i po 5 latach obserwacji.

Tabela 37. Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS); podgrupa chorych HR+ z rozpoczęciem neratynibu w czasie ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Gnant 2018*).

Analiza	NER, n	PBO, n	HR (95% CI), p
Po 2 latach	21	42	0,53 (0,31; 0,88), p = 0,015
Po 5 latach	42	75	0,57 (0,39; 0,83), p = 0,003

Ryzyko wystąpienia zdarzeń określonych punktem końcowym DDFS po 2 latach obserwacji było znacznie niższe w grupie NER w porównaniu do PBO w podgrupie pacjentek z nadekspresją receptora hormonalnego, rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie. HR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,88), p = 0,015.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń DDFS po 5 latach obserwacji było znacznie niższe w grupie NER w porównaniu do grupy PBO w podgrupie chorych z nadekspresją HR leczonych trastuzumabem ≤ 12 mies. przed rozpoczęciem badania, HR = 0,57 (95% CI: 0,39; 0,83), p = 0,003.

5.5.6 Nawroty w OUN (CNSR)

5.5.6.1 Analiza w populacji ogólnej

W badaniu *ExteNET* przeprowadzono analizę oceny skumulowanej częstości nawrotów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W publikacji *Chan 2016* przedstawiono dane dotyczące tego punktu końcowego po 2 letnim okresie obserwacji, natomiast w publikacji *Martin 2017* – po 5-letnim okresie. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 38. Skumulowana częstość nawrotów do OUN (CNSR); populacja ITT; NER vs PBO, badanie *ExteNET (Chan 2016)*.

Analiza	NER, % (95%CI)	PBO % (95%CI)	p
Po 2 latach	0,91% (0,49; 1,95)	1,25% (0,75; 1,99)	p = 0,44
Po 5 latach	1,3% (0,8%; 2,1%)	1,8% (1,2%; 2,7%)	p = 0,333

Dwuletnie skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotów do OUN było mniejsze w grupie neratynibu w porównaniu do placebo: 0,91% (95%CI: 0,49; 1,95) vs 1,25% (95%CI: 0,75; 1,99). Różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie (p = 0,44).

Po 5 latach obserwacji u pacjentek leczonych w grupie NER odnotowano niższą skumulowaną częstość nawrotów do OUN, 1,3% (95% CI: 0,8%; 2,1%) w porównaniu do pacjentek w grupie PBO, 1,8% (95% CI: 1,2%; 2,7%), ale różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęły istotności statystycznej (p = 0,333).

5.5.6.2 Podgrupa chorych z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem

Autorzy doniesienia konferencyjnego *Gnant 2018* (plakat towarzyszący doniesieniu) podali informacje o liczbie zdarzeń nawrotów do OUN wśród pacjentek z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+), rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Skumulowana częstość nawrotów do OUN (CNSR); chore z nowotworem HR+ otrzymujące neratynib w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem; NER vs PBO, badanie *ExteNET* (*Gnant 2018*).

Okres obserwacji	NER, skumulowany %	PBO skumulowany %	p
Po 2 latach	0,34% 2 zdarzenia	1,01% 6 zdarzeń	p = 0,187
Po 5 latach	0,69% 4 zdarzenia	2,09% 12 zdarzeń	p = 0,055

W podgrupie pacjentek z nowotworem HR+ otrzymujących neratynib w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem liczba zdarzeń nawrotu choroby do OUN była niska, zarówno po 2 jak i po 5 latach. Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby w OUN było liczbowo niższe w grupie neratynibu w stosunku do grupy placebo i wyniosło 0,34% vs 1,01% po 2 latach, oraz 0,69% vs 2,09% po 5 latach obserwacji – nie stwierdzono jednak by obserwowane różnice były istotne, zarówno po 2 (p = 0,187), jak i po 5 latach (p = 0,055).

5.5.7 Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL)

Dane odnośnie wyników oceny jakości życia w badaniu *ExteNET* zostały przedstawione w publikacji *Delaloge 2019*. Ocenę wykonano wykorzystując kwestionariusze FACT-B wersję 4 (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast*) oraz EQ-5D (z ang. *Euro Quality of Life 5-Dimensions*) i miała ona charakter eksploracyjny. Opis powyższych skal został zamieszczony w załączniku. Dane zbierano na początku badania, a następnie w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu. Kwestionariusze były wypełniane samodzielnie przez pacjentów za pośrednictwem urządzeń elektronicznych. Ocenę HRQoL przeprowadzano wśród chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia oraz wypełnili kwestionariusze na początku badania oraz co najmniej jeden kolejny kwestionariusz. Za minimalną istotną klinicznie różnicę przyjęto zmianę wyniku, w stosunku do wartości wyjściowej, większą od oszacowanej najniższej istotnej różnicy (ID, z ang. *important difference*), która dla FACT-B wynosiła 7-8 punktów, FACT-G i TOI: 5-6 punktów, podskal FACT-B: 2-3 punkty, EQ-5D (*health index*): 0,09-0,10 jednostek, EQ (*health state*): 7-10 jednostek.

Do badania *ExteNET* włączono 2840 chorych, którzy zostali poddani randomizacji, z czego 2816 otrzymało co najmniej jedną dawkę leku (NER, N = 1408, PBO, N = 1408). Ogółem, 2407 pacjentek wypełniło kwestionariusz FACT-B (NER, N = 1171, PBO, N = 1236) oraz 2427 chorych wypełniło EQ-5D (NER, N = 1186, PBO, N = 1241) na początku badania i co najmniej na jednej kolejnej wizycie.

5.5.7.1 Średnia zmiana HRQoL

W tabeli poniżej przedstawiono średnie różnice zmian wyników w punktacjach w analizowanych kwestionariuszach i ich podskalach w poszczególnych punktach czasowych względem wartości wyjściowej pomiędzy pacjentkami otrzymującymi neratynib a chorymi otrzymującymi placebo. Ujemny wynik świadczył o pogorszeniu jakości życia w grupie neratynibu względem grupy placebo.

Tabela 40. Średnie różnice zmian wyników punktacji w kwestionariuszach jakości życia i ich podskal w stosunku do wartości wyjściowych; 2-letni okres obserwacji; populacja ITT; NER vs PBO; badanie *ExteNET (Delalogue 2019)*.

Kwestionariusz/ podskala	1 miesiąc	3 miesiąc	6 miesiąc	9 miesiąc	12 miesiąc
FACT-B, MD (95% CI), p, NER vs PBO					
N	2312	2071	1854	1583	1396
Ogółem	-2,9 (-3,7; -2,0), p<0,0001	0,1 (-0,9; 1,1), p=0,8	-0,6 (-1,7; 0,6), p=0,32	-0,5 (-1,7; 0,8), p=0,47	-0,8 (-2,2; 0,6), p=0,24
FACT-G	-3,2 (-3,9; -2,5), p<0,0001	-0,6 (-1,4; 0,2), p=0,14	-1,0 (-1,9; -0,1), p=0,03	-1,1 (-2,1; -0,1), p=0,04	-1,0 (-2,1; 0,1), p=0,08
TOI-PFB	-2,6 (-3,2; -2,0), p<0,0001	-0,3 (-1,0; 0,4); p=0,41	-0,7 (-1,4; 0,1), p=0,08	-0,3 (-1,2; 0,5), p=0,42	-1,0 (-1,9; -0,1), p=0,03
TOI-ESB	0,0 (-0,5; 0,6); p=0,92	1,2 (0,5; 1,8); p=0,0005	0,6 (-0,2; 1,3); p=0,13	0,5 (-0,4; 1,3), p=0,27	0,4 (-0,5; 1,3), p=0,39
PWB	-2,4 (-2,6; -2,1); p<0,0001	-1,1 (-1,4; -0,8), p<0,0001	-1,0 (-1,2; -0,7), p<0,0001	-0,9 (-1,2; -0,6), p<0,0001	-1,1 (-1,4; -0,8); p<0,0001
SWB	-0,1 (-0,4; 0,1); p=0,33	0,3 (0,0; 0,6); p=0,09	0,1 (-0,2; 0,5); p=0,5	0,0 (-0,4; 0,4); p=0,96	0,2 (-0,2; 0,6), p=0,36
EWB	-0,1 (-0,3; 0,1); p=0,29	0,2 (-0,1; 0,4); p=0,18	0,0 (-0,2; 0,3); p=0,86	-0,1 (-0,4; 0,2); p=0,45	0,0 (-0,3; 0,3), p=86
FWB	-0,5 (-0,8; -0,3), p<0,0001	0,1 (-0,2; 0,4), p=0,64	-0,2 (-0,5; 0,2); p=0,35	0,0 (-0,4; 0,4); p=0,95	-0,1 (-0,5; 0,4); p=79
BCS	0,3 (-0,0; 0,6), p=0,06	0,7 (0,4; 1,1); p<0,0001	0,4 (0,1; 0,8); p=0,02	0,6 (0,2; 1,0); p=0,01	0,2 (-0,2; 0,6); p=0,37
EQ-5D, MD (95% CI), NER vs PBO					
N	2346	2092	1866	1601	1377
Wskaźnik zdrowia (<i>health index</i>)	-0,02 (-0,03; -0,01); p=0,004	0,00 (-0,02; 0,01); p=0,51	0,00 (-0,02; 0,01); p=0,82	0,00 (-0,01; 0,02); p=0,96	0,00 (-0,01; 0,02); p=0,6
Status zdrowia (<i>health status</i>)	-2,7 (-3,7; -1,7); p<0,0001	0,1 (-1,0; 1,2); p=0,85	-1,3 (-2,5; -0,2); p=0,03	-0,7 (-1,9; 0,6); p=0,3	-0,4 (-1,7; 1,00); p=0,59

FACT-G, skala główna (z ang. *FACT-general*); TOI, wskaźniki wyników badań (z ang. *Trial Outcome Indices*); PWB, stan funkcjonalny (z ang. *Physical Well-Being*), SWB, życie rodzinne i towarzyskie (z ang. *Social Well-Being*), EWB, stan emocjonalny (z ang. *Emotional Well-Being*), FWB, BCS, podskala FACT związana z rakiem piersi (z ang. *Breast Cancer Subscale*).

W badaniu *ExteNET* wykazano, że wśród pacjentek leczonych neratynibem zaobserwowano zmniejszenie jakości życia w ciągu pierwszego miesiąca terapii w porównaniu do placebo – średnia różnica w punktacji w skali FACT-B wynosiła -2,9 pkt., a w skali EQ-5D (wskaźnik): -0,02. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami osiągnęły znamienność statystyczną, odpowiednio: $p < 0,0001$ oraz $p = 0,004$. W kolejnych miesiącach nie zaobserwowano takich różnic pomiędzy pacjentkami. Z wyjątkiem podskali FACT-B dotyczącej stanu funkcjonalnego (PWB) w 1. miesiącu, żadna z różnic pomiędzy analizowanymi grupami nie przekroczyła założonej istotnej różnicy (ID). W zakresie podskali FACT-B specyficznej dla raka piersi zaobserwowano nieznaczłą poprawę w grupie leczonej neratynibem w porównaniu do placebo w miesiącach 3-9, ale różnice nie osiągnęły ID. Autorzy podkreślili, że okresowe, odwracalne pogorszenie jakości życia w ciągu pierwszego miesiąca leczenia może wynikać z częstego występowania biegunki.

5.5.7.2 Średnia zmiana HRQoL w podgrupie pacjentek uwzględniającej region

W publikacji *Delalogue 2019* przedstawiono średnie różnice średnich zmian w punktacji w skali FACT-B ogółem w podgrupach pacjentek uwzględniających region. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 41. Średnia różnica średnich zmian w punktacji FACT-B ogółem w podgrupie pacjentek uwzględniającej region; 2-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Delalogue 2019*).

Region	Miesiąc 1	Miesiąc 3	Miesiąc 6	Miesiąc 9	Miesiąc 12
Średnia różnica (95% CI) średnich zmian od wartości wyjściowych pomiędzy NER i PBO					
Północna Ameryka, N = 996	-2,6 (-3,9; 1,2)	-0,3 (-2,1, 1,5)	-1,0 (-2,9, 0,9)	-1,5 (-3,7, 0,7)	-1,0 (-3,2, 1,2)
Zachodnia Europa, Australia, Południowa Afryka, N = 839	-2,1 (-3,6; 0,6)	1,1 (-0,7, 2,9)	1,1 (-0,8, 3,1)	0,8 (-1,5, 3,0)	1,3 (-1,3, 4,0)
Azja, Wschodnia Europa, Południowa Ameryka, N = 825	-4,1 (-5,7; 2,5)	-0,3 (-2,0, 1,4)	-1,8 (-3,7, 0,0)	-0,6 (-2,7, 1,6)	-2,2 (-4,6, 0,3)

Średnie różnice zmian w punktacji FACT-B od wartości wyjściowych były podobne we wszystkich analizowanych regionach świata. Ponadto, największe różnice obserwowano w 1. miesiącu badania, po czym w kolejnych ocenach różnica ulegała zmniejszeniu.

5.5.7.3 Średnia zmiana HRQoL w podgrupie pacjentek z biegunką

W publikacji *Delaloge 2019* przedstawiono średnią zmianę punktacji w skali FACT-B i EQ-5D w podgrupie pacjentek z biegunką (o różnym stopniu nasilenia). Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 42. Średnia zmiana punktacji w skali FACT-B i EQ-5D w podgrupie pacjentek, u których wystąpiła biegunka; 2-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Delaloge 2019*).

Kwestionariusz/podskala	Biegunka ≥ 3 st., średnia (SD)	Biegunka 2 st., średnia (SD)	Biegunka ≤ 1 st., średnia (SD)
FACT-B[^]	N = 749	N = 1119	N = 7976
FACT-B ogółem	107,6 (18,9)	109,3 (17,8)	112,4 (18,0)
Podskala specyficzna dla raka piersi	24,6 (5,5)	24,6 (5,4)	24,9 (5,6)
FACT-główna podskala	83,0 (15,1)	84,7 (14,2)	87,4 (14,0)
PWB	21,8 (5,2)	22,9 (4,3)	24,5 (3,7)
EWB	19,0 (4,0)	19,1 (3,8)	19,4 (3,7)
FWB	20,4 (5,2)	20,8 (5,0)	21,4 (5,0)
SWB	21,9 (5,5)	21,9 (5,2)	22,2 (5,2)
EQ-5D[^]	N = 756	N = 1125	N = 8030
EQ-5D wskaźnik	0,82 (0,19)	0,82 (0,20)	0,85 (0,18)
EQ-5D stan zdrowia	75,8 (15,6)	76,5 (15,7)	79,7 (14,6)

[^] wszyscy pacjenci i wszystkie wizyty.

Wśród pacjentek, u których nie wystąpiła lub pojawiła się biegunka o 1 stopniu nasilenia ciężkości stwierdzano najwyższe średnie wartości w zakresie podskali PWB kwestionariusza FACT (24,5 [SD: 3,7]). Średnia zmiana punktacji w skali FACT-B PWB wynosiła 22,9 (4,3) wśród pacjentek z biegunką o 2 stopniu nasilenia oraz 21,8 (5,2) wśród chorych z biegunką o co najmniej 3 stopniu nasilenia.

5.5.7.4 Średnia zmiana HRQoL w podgrupie pacjentek, które zakończyły leczenie

W publikacji *Delaloge 2019* przedstawiono również dane dotyczące średniej zmiany punktacji w skali FACT-B ogółem w podgrupie pacjentek, które zakończyły leczenie. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 43. Średnia zmiana punktacji w skali FACT-B ogółem w podgrupie pacjentek, które zakończyły leczenie; 2-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (Delaloge 2019).

Przyczyna zakończenia leczenia	Na początku badania, średnia (SD)		Ostatnia ocena [#] , średnia (SD)		Zmiana od wartości wyjściowej, średnia (SD)	
	NER, n	PBO, n	NER, n	PBO, n	NER, n	PBO, n
Zdarzenia niepożądane/decyzja pacjentki	354 115,1 (16,3)	119 114,2 (15,5)	301 106,3 (20,3)	81 105,7 (21,6)	301 -9,0 (14,0)	81 -9,1 (14,5)
Zakończenie terapii	774 114,8 (15,1)	1034 114,8 (15,9)	557 111,6 (18,2)	778 112,2 (18,7)	557 -3,7 (12,8)	778 -2,7 (13,2)
Inne [^]	42 110,7 (17,9)	83 112,7 (17,4)	30 104,8 (17,8)	59 105,8 (23,2)	30 -5,2 (13,2)	59 -8,3 (16,9)

[^] nawrót choroby, naruszenie protokołu, utrata z obserwacji lub inne;

[#] w ciągu 30 dni od zakończenia badania.

Średnie zmiany w punktacji w skali FACT-B były większe w grupie pacjentek, które przerywały leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych lub własnej decyzji, NER vs PBO: -9,0 vs -9,1.

5.6 Bezpieczeństwo

5.6.1 Ocena bezpieczeństwa w podgrupie chorych z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa w podgrupie chorych z nowotworem HR+, rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Gnant 2018* (plakat). Ogółem, w ocenie bezpieczeństwa tej podgrupy chorych uwzględniono 1319 pacjentek (662 vs 657, NER vs PBO) – mediana czasu leczenia wśród tych chorych wyniosła 11,5 miesiąca w grupie neratynibu, oraz 11,9 miesiąca w grupie placebo. Wyniki oceny bezpieczeństwa dla tych pacjentek podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa w podgrupie chorych z nowotworem HR+, otrzymujących neratynib w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Gnant 2018*).

AEs	NER, n*/N (%)*	PBO, n*/N (%)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Biegunka w 3 stopniu nasilenia	258 [^] /662 (39,0%)	7 [^] /657 (1,0%)	36,58 (17,40; 76,90) p < 0,0001	0,38 (0,34; 0,42) NNH = 3 (3; 3) p < 0,0001
Nudności w 3 stopniu nasilenia	7 [^] /662 (1%)	7 [^] /657 (<1,0%)	0,99 (0,35; 2,81) p = 0,9886	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9886
Zmęczenie w 3 stopniu nasilenia	13 [^] /662 (2,0%)	7 [^] /657 (<1,0%)	1,84 (0,74; 4,59) p = 0,1891	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1811
AEs prowadzące do redukcji dawki	203/662 (30,7%)	13/657 (2,0%)	15,50 (8,94; 26,87) p < 0,0001	0,29 (0,25; 0,32) NNH = 4 (4; 4) p < 0,0001
AEs prowadzące do wstrzymania leczenia	280/662 (42,3%)	75/657 (11,4%)	3,71 (2,94; 4,67) p < 0,0001	0,31 (0,26; 0,35) NNH = 4 (3; 4) p < 0,0001
Hospitalizacja z powodu AEs	41/662 (6,2%)	35/657 (5,3%)	1,16 (0,75; 1,80) p = 0,5002	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4995

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] liczbę pacjentów obliczono na podstawie odsetka podanego na plakacie *Gnant 2018* – w przypadku grupy kontrolnej podano, że odsetek zdarzeń wyniósł <1% - w obliczeniach przyjęto więc 1%, jako maksymalny odsetek chorych ze zdarzeniem, dlatego rzeczywista liczba pacjentów ze zdarzeniem może być niższa.

Ogółem, profil bezpieczeństwa obserwowany w analizowanej podgrupie chorych był podobny do wyników całej populacji oceny bezpieczeństwa badania, z najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w postaci biegunki w 3 stopniu nasilenia, którego ryzyko wystąpienia było istotnie wyższe u chorych otrzymujących neratynib w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo: 36,58 (95% CI:

17,40; 76,90), $p < 0,0001$, NNH = 3 (95% CI: 3; 3). Nie stwierdzono różnic między grupami w częstości występowania nudności oraz zmęczenia (oba zdarzenia w 3 stopniu nasilenia).

W ramieniu neratynibu obserwowano również istotnie częściej niż w grupie kontrolnej zdarzenia prowadzące do redukcji dawki leku (30,7% vs 2,0%) oraz prowadzące do wstrzymania leczenia (42,3% vs 11,4%) – ryzyko względne wystąpienia tych zdarzeń w grupie neratynibu wobec grupy kontrolnej wyniosło odpowiednio 15,50 (95% CI: 8,94; 26,87), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 4; 4) oraz 3,71 (95% CI: 2,94; 4,67), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 3; 4). Częstość hospitalizacji z powodu AEs była zbliżona w obu analizowanych grupach ($p = 0,5002$).

5.6.2 AEs ogółem

Do badania *ExteNET* włączono po 1408 pacjentek zarówno do grupy NER (neratynib) jak i PBO (placebo). Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkie chore, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę leku.

Poniższe dane pochodzą z publikacji *Chan 2016*, chyba że zaznaczono inaczej.

5.6.3 Poszczególne AEs

5.6.3.1 Poszczególne AEs w stopniu 1-2

W tabeli poniżej podsumowano poszczególne zdarzenia niepożądane (AEs, ang. *Adverse Events*) w stopniu 1-2, które zostały odnotowane w badaniu *ExteNET* w ciągu 2 lat od momentu randomizacji oraz które wystąpiły z częstością przynajmniej 10% w jednej z analizowanych grup. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 45. Poszczególne AEs w stopniu 1-2; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Chan 2016*).

AEs	NER, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Biegunka	781/1408 (55,5%)	476/1408 (33,8%)	1,64 (1,50; 1,79) $p < 0,0001$	0,22 (0,18; 0,25) NNH = 5 (4; 6) $p < 0,0001$
Nudności	579/1408 (41,1%)	301/1408 (21,4%)	1,92 (1,71; 2,16) $p < 0,0001$	0,20 (0,16; 0,23) NNH = 6 (5; 7) $p < 0,0001$
Zmęczenie	359/1408 (25,5%)	276/1408 (19,6%)	1,30 (1,13; 1,49) $p = 0,0002$	0,06 (0,03; 0,09) NNH = 17 (12; 36) $p = 0,0002$

AEs	NER, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wymioty	322/1408 (22,9%)	107/1408 (7,6%)	3,01 (2,45; 3,70) p < 0,0001	0,15 (0,13; 0,18) NNH = 7 (6; 8) p < 0,0001
Bóle brzucha	314/1408 (22,3%)	141/1408 (10,0%)	2,23 (1,85; 2,68) p < 0,0001	0,12 (0,10; 0,15) NNH = 9 (7; 11) p < 0,0001
Ból głowy	269/1408 (19,1%)	269/1408 (19,1%)	1,00 (0,86; 1,16) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Bóle w nadbrzuszu	201/1408 (14,3%)	93/1408 (6,6%)	2,16 (1,71; 2,73) p < 0,0001	0,08 (0,05; 0,10) NNH = 14 (11; 19) p < 0,0001
Wysypka	205/1408 (14,6%)	100/1408 (7,1%)	2,05 (1,63; 2,57) p < 0,0001	0,07 (0,05; 0,10) NNH = 14 (11; 20) p < 0,0001
Obniżony apetyt	166/1408 (11,8%)	40/1408 (2,8%)	4,15 (2,96; 5,81) p < 0,0001	0,09 (0,07; 0,11) NNH = 12 (10; 15) p < 0,0001
Skurcze mięśni	157/1408 (11,2%)	44/1408 (3,1%)	3,57 (2,58; 4,94) p < 0,0001	0,08 (0,06; 0,10) NNH = 13 (11; 17) p < 0,0001
Zawroty głowy	143/1408 (10,2%)	125/1408 (8,9%)	1,14 (0,91; 1,44) p = 0,2482	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2476
Ból stawów	84/1408 (6,0%)	158/1408 (11,2%)	0,53 (0,41; 0,69) p < 0,0001	-0,05 (-0,07; -0,03) NNT = 20 (14; 32) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Biegunka była najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym 1-2 stopnia (55,5%) w grupie neratynibu oraz w grupie placebo (33,8%). Mediana czasu leczenia, po jakim u pacjentów pojawiała się biegunka w stopniu nasilenia 1-2 wynosiła w grupie neratynibu 5 dni (IQR: 2; 15), a w grupie placebo 90 dni (IQR: 17; 189). Z kolei, mediana czasu trwania biegunki 1-2 stopnia wynosiła 1 dzień (IQR: 1; 2) w grupie neratynibu oraz 2 dni (IQR: 1; 2) w grupie placebo.

Ogółem, zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych w stopniu 1-2 występowała częściej u chorych leczonych w grupie NER, w porównaniu do grupy PBO. Ponadto, znacznie częściej różnice pomiędzy analizowanymi grupami były istotne statystycznie. Jedynie w przypadku bólu stawów liczba kobiet w grupie NER była istotnie mniejsza niż w grupie PBO, odpowiednio: 84 (6,0%) vs 158 (11,2%), RR = 0,53 (95% CI: 0,41; 0,69), p < 0,0001. Współczynnik NNT dla tego porównania wyniósł 20 (95% CI: 14; 32), co oznacza, że lecząc 20 chorych neratynibem można uniknąć jednego więcej przypadku bólu stawów. W przypadku bólu głowy, odsetek kobiet w obydwu grupach z tym zdarzeniem był taki sam: 269 (19,1%) vs 269 (19,1%). Zawroty głowy pojawiły się częściej w grupie NER (10,2%) w porównaniu

do grupy PBO (8,9%), ale różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, RR = 1,14 (95% CI: 0,91; 1,44), p = 0,2482. Wśród zdarzeń niepożądanych 1-2 stopnia w obu analizowanych grupach (NER vs PBO) najczęściej stwierdzano: biegunkę (781 [55,5%] vs 476 [33,8%]), nudności (579 [41,1%] vs 301 [21,4%]) i zmęczenie (359 [25,5%] vs 276 [19,6%]). Różnice pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie tych trzech najczęstszych AEs 1-2 stopnia osiągnęły istotność statystyczną na niekorzyść neratynibu. Najbardziej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie NER były bóle stawów: 84 (6,0%), zawroty głowy: 143 (10,2%) oraz skurcze mięśni: 157 (11,2%). W przypadku grupy PBO najmniejszy odsetek pacjentek zgłaszało obniżony apetyt: 40 (2,8%), skurcze mięśni: 44 (3,1%) oraz ból w nadbrzuszu: 93 (6,6%).

Stosowanie neratynibu w porównaniu do placebo wiązało się z największym ryzykiem wystąpienia obniżonego apetytu (RR = 4,15 [95% CI: 2,96; 5,81], p < 0,0001), skurczów mięśni (RR = 3,57 [95% CI: 2,58; 4,94], p < 0,0001) oraz wymiotów (RR = 3,01 [95% CI: 2,45; 3,70]).

5.6.3.2 Poszczególne AEs w stopniu ≥ 3

W tabeli poniżej podsumowano poszczególne zdarzenia niepożądane (AEs, ang. *Adverse Events*) w stopniu ≥ 3 , które zostały wyróżnione w badaniu *ExteNET* w ciągu 2 lat od randomizacji. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 46. Poszczególne AEs w stopniu ≥ 3 ; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (Chan 2016).

AEs	NER, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Biegunka	562/1408 (39,9%)	23/1408 (1,6%)	24,43 (16,21; 36,83) p < 0,0001	0,38 (0,36; 0,41) NNH = 3 (3; 3) p < 0,0001
Nudności	26/1408 (1,8%)	2/1408 (0,1%)	13,00 (3,09; 54,67) p = 0,0005	0,02 (0,01; 0,02) NNH = 59 (42; 103) p < 0,0001
Zmęczenie	23/1408 (1,6%)	6/1408 (0,4%)	3,83 (1,57; 9,39) p = 0,0033	0,01 (0,00; 0,02) NNH = 83 (52; 216) p = 0,0015
Wymioty	47/1408 (3,3%)	5/1408 (0,4%)	9,40 (3,75; 23,56) p < 0,0001	0,03 (0,02; 0,04) NNH = 34 (26; 51) p < 0,0001
Bóle brzucha	24/1408 (1,7%)	3/1408 (0,2%)	8,00 (2,41; 26,51) p = 0,0007	0,01 (0,01; 0,02) NNH = 68 (46; 130) p < 0,0001
Ból głowy	8/1408 (0,6%)	6/1408 (0,4%)	1,33 (0,46; 3,83) p = 0,5934	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5920

AEs	NER, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bóle w nadbrzuszu	11/1408 (0,8%)	3/1408 (0,2%)	3,67 (1,03; 13,11) p = 0,0457	0,01 (0,00; 0,01) NNH = 176 (92; 2039) p = 0,0319
Wysypka	5/1408 (0,4%)	0/1408 (0,0%)	11,00 (0,61; 198,74) p = 0,1044	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,0407
Obniżony apetyt	3/1408 (0,2%)	0/1408 (0,0%)	7,00 (0,36; 135,39) p = 0,1979	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,1329
Skurcze mięśni	1/1408 (0,1%)	1/1408 (0,1%)	1,00 (0,06; 15,97) p = 1,0000	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000
Zawroty głowy	3/1408 (0,2%)	3/1408 (0,2%)	1,00 (0,20; 4,95) p = 1,0000	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000
Ból stawów	2/1408 (0,1%)	4/1408 (0,3%)	0,50 (0,09; 2,73) p = 0,4231	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4137

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w tym 1 pacjentka z biegunką w stopniu 4.

Ogółem, większość zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia częściej odnotowywano w grupie pacjentów leczonych neratynibem w porównaniu do placebo. Jedynie w przypadku bólów stawów częstość występowania tego AE była niższa w grupie NER w porównaniu do PBO, odpowiednio 0,1% vs 0,3%, ale różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie, RR = 0,50 (95% CI: 0,09; 2,73), p = 0,4231. Odnotowano również, że skurcze mięśni i zawroty głowy występowały z taką samą częstością w obu analizowanych grupach badania, odpowiednio: 0,1% i 0,2%.

Biegunka była najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanim ≥ 3 stopnia (39,9%) w grupie neratynibu oraz w grupie placebo (1,6%). Wszystkie pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 wystąpiły u < 4% pacjentek w grupie neratynibu oraz < 1% pacjentek w grupie placebo. Mediana czasu leczenia, po którym pojawiała się biegunka o ≥ 3 stopniu nasilenia wynosiła 8 dni (IQR: 4; 33) w grupie NER oraz 124 dni (IQR: 21; 257) w grupie PBO. Mediana czasu trwania tego AE w przeliczeniu na zdarzenie wynosiła 2 dni (IQR: 1; 3) w grupie neratynibu oraz 2 dni (IQR: 1; 4) w grupie placebo. Mediana czasu trwania biegunki ≥ 3 stopnia w przeliczeniu na pacjentkę wynosiła 2 dni (IQR: 1; 3) w grupie neratynibu oraz 1 dzień (IQR: 1; 1) w grupie placebo.

Wśród najczęściej zgłaszanych AEs w grupie chorych leczonych neratynibem wyróżniono: biegunkę: 562 (39,9%), wymioty: 47 (3,3%) oraz nudności: 26 (1,8%). W przypadku grupy PBO najczęściej odnotowywano AEs ≥ 3 stopnia takie jak: biegunka: 23 (1,6%), zmęczenie: 6 (0,4%) oraz ból głowy: 6 (0,4%). Z kolei, najrzadziej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie NER były skurcze mięśni: 1

(0,1%), ból stawów: 2 (0,1%), zawroty głowy: 3 (0,2%) i obniżony apetyt: 3 (0,2%). W przypadku grupy PBO były to wysypka: 0 (0,0%), obniżony apetyt: 0 (0,0%) oraz skurcze mięśni: 1 (0,1%).

Stosowanie neratynibu wiązało się z największym ryzykiem pojawienia się takich zdarzeń niepożądanych jak biegunka: RR = 24,43 (95%CI: 16,21; 36,83), p < 0,0001, nudności: RR = 13,00 (95%CI: 3,09; 54,67), p < 0,0001 oraz wymioty: RR = 9,40 (95%CI: 3,75; 23,56). Najmniejsza liczba chorych leczonych neratynibem, przy której występuje ryzyko pojawienia się jednego dodatkowego przypadku wymienionych zdarzeń niepożądanych dotyczyła biegunki. Wskaźnik NNH, dla tego AE wynosił 3 (95% CI: 3; 3).

5.6.4 Ciężkie AEs (*serious*)

W tabeli poniżej podsumowano najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, z ang. *Serious Adverse Events*) ogółem oraz poszczególne, które zostały odnotowane w trakcie badania *ExteNET* w ciągu 2 lat od randomizacji. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 47. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs); NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Chan 2016*).

SAEs	NER, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
SAEs ogółem	103/1408 (7,3%)	85/1408 (6,0%)	1,21 (0,92; 1,60) p = 0,1750	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1740
Biegunka	22/1408 (1,6%)	1/1408 (0,1%)	22,00 (2,97; 162,99) p = 0,0025	0,01 (0,01; 0,02) NNH = 68 (47; 121) p < 0,0001
Wymioty	12/1408 (0,9%)	1/1408 (0,1%)	12,00 (1,56; 92,16) p = 0,0169	0,01 (0,00; 0,01) NNH = 128 (79; 356) p = 0,0022
Odwodnienie	9/1408 (0,6%)	1/1408 (0,1%)	9,00 (1,14; 70,94) p = 0,0370	0,01 (0,00; 0,01) NNH = 176 (100; 774) p = 0,0112

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, częstość występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych była większa w grupie otrzymującej neratynib w porównaniu do placebo (7,3% vs 6,0%), ale różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie, RR = 1,21 (95% CI: 0,92; 1,60), p = 0,1750. Wśród SAEs najczęściej stwierdzano występowanie biegunki, która dotyczyła 1,6% chorych w grupie NER i 0,1% pacjentów w grupie PBO, a różnica pomiędzy grupami osiągnęła istotność statystyczną na niekorzyść ocenianej interwencji, RR = 22,00 (95% CI: 2,97; 162,99), p = 0,0025. Wśród SAEs odnotowano również istotnie częstsze występowanie wymiotów i odwodnienia w grupie NER w porównaniu do PBO, odpowied-

nio: 0,9% vs 0,1%, RR = 12,00 (95% CI: 1,56; 92,16), p = 0,0169 oraz 0,6% vs 0,1%, RR = 9,00 (95% CI: 1,14; 70,94), p = 0,0370.

5.6.5 AEs prowadzące do przerwania leczenia

Poniższa tabela jest podsumowaniem występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, które przedstawiono w trakcie badania *ExteNET* w ciągu 2 lat od randomizacji. Wyniki istotne statystycznie zostały przedstawione pogrubioną czcionką.

Tabela 48. AEs prowadzące do przerwania leczenia; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (Chan 2016).

AEs	NER, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	372/1408 (26,4%)	72/1408 (5,1%)	5,17 (4,06; 6,58) p < 0,0001	0,21 (0,19; 0,24) NNH = 5 (5; 6) p < 0,0001
Biegunka	237/1408 (16,8%)	3/1408 (0,2%)	79,00 (25,36; 246,11) p < 0,0001	0,17 (0,15; 0,19) NNH = 7 (6; 7) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ogółem było ponad 5 razy większe w przypadku pacjentek, które były leczone neratynibem w porównaniu do grupy chorych otrzymujących placebo (26,4% vs 5,1%), RR = 5,17 (95%CI=4,06; 6,58) p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 5; 6), p < 0,0001. Odnotowano, że biegunka stanowiła zdarzenie niepożądane, które doprowadziło do przerwania leczenia neratynibem wśród 16,8% pacjentów oraz 0,2% w grupie placebo, co oznacza, że ryzyko przerwania terapii z powodu biegunki było prawie 80 razy większe w grupie NER w porównaniu do PBO, a różnica pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie, RR = 79,00 (95% CI: 25,36; 246,11), p < 0,0001, NNH = 7 (95% CI: 6; 7), p < 0,0001.

5.6.6 AEs prowadzące do zgonu

Poniższa tabela jest podsumowaniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, które zostały odnotowane w trakcie badania *ExteNET* w ciągu 2 lat od randomizacji. Wyniki istotne statystycznie zostały przedstawione pogrubioną czcionką.

Tabela 49. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (Chan 2016).

AEs	NER, n/N (%)	PBO, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zgony ogółem	4/1408 (0,3%)	3/1408 (0,2%)	1,33 (0,30; 5,95) p = 0,7061	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7051

AEs	NER, n/N (%)	PBO, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nieustalona przyczyna zgonu	2/1408 (0,1%)	0/1408 (0,0%)	5,00 (0,24; 104,05) p = 0,2987	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Pierwotny guz mózgu	1/1408 (0,1%)	0/1408 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,58) p = 0,5010	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790
Ostra białaczka szpikowa	1/1408 (0,1%)	0/1408 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,58) p = 0,5010	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790
Krwotok mózgowy	0/1408 (0,0%)	1/1408 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5010	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790
Zawał mięśnia sercowego	0/1408 (0,0%)	1/1408 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5010	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790
Rak żołądka	0/1408 (0,0%)	1/1408 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5010	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4790

W badaniu *ExteNET* odnotowano wystąpienie ogółem 4 zgonów w grupie NER oraz 3 zgonów w grupie PBO, które nie były związane z progresją choroby. W przypadku 2 zgonów w grupie NER nie udało się ustalić przyczyny. Odnotowano występowanie po 1 (0,1%) zgonie w grupie NER z powodu pierwotnego guza mózgu oraz ostrej białaczki szpikowej. Nie stwierdzono żadnego zgonu z tych przyczyn w grupie otrzymującej placebo. Z kolei, odnotowano po jednym zgodnie z powodu krwotoku mózgowego, zawału mięśnia sercowego oraz raka żołądka w grupie otrzymującej placebo, a wśród chorych leczonych neratynibem nie zaobserwowano takich przyczyn zgonów. Żaden z wymienionych zgonów w żadnej z grup nie został uznany za związany z leczeniem.

5.6.7 Pozostałe AEs

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące pozostałych zdarzeń niepożądanych, które zostały zaobserwowane w trakcie przeprowadzenia badania *ExteNET* w przeciągu 2 lat od randomizacji. Wyniki istotne statystycznie zostały przedstawione pogrubioną czcionką.

Tabela 50. Pozostałe zdarzenia niepożądane; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (Chan 2016).

AE	NER, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wydłużenie odstępu QT	43/1408 (3,1%)	93/1408 (6,6%)	0,53 (0,38; 0,74) p = 0,0002	-0,03 (-0,05; -0,02) NNT = 32 (22; 67) p = 0,0001
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (≥ 2 stopnia)	19/1408 (1,3%)	15/1408 (1,1%)	1,27 (0,65; 2,48) p = 0,4911	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4900
Śródmiąższowa choroba płuc	2/1408 (0,1%)	1/1408 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,03) p = 0,5712	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5635
Zapalenie płuc	1/1408 (0,1%)	1/1408 (0,1%)	1,00 (0,06; 15,97)	0,00 (0,00; 0,00)

AE	NER, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			p = 1,0000	p = 1,0000
Zwłóknienie płuc	1/1408 (0,1%)	2/1408 (0,1%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5712	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5635
Dodatkowy nowotwór (złośliwy, łagodny, nieokreślony)	11/1408 (0,8%)	11/1408 (0,8%)	1,00 (0,43; 2,30) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000

W badaniu *ExteNET* analizowano częstość występowania wydłużenia odstępu QT, którą odnotowano wśród 3,1% chorych w grupie NER oraz 6,6% w grupie PBO. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji, RR = 0,53 (95% CI: 0,38; 0,74), p = 0,0002. Wskaźnik NNT dla tego zdarzenia niepożądanego wynosił 32 (95% CI: 22; 67), p = 0,0001, co oznacza, że lecząc 32 chorych terapią z neratynibem można uniknąć jednego więcej przypadku wydłużenia QT. Wykazano, że zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca ≥ 2 stopnia występowało nieznacznie częściej w grupie NER w porównaniu do PBO, odpowiednio 1,3% vs 1,1%, RR = 1,27 (95% CI: 0,65; 2,48), p = 0,4911. Pozostałe zdarzenia niepożądane – śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc i zwłóknienie płuc – występowały w obu grupach z taką samą częstością (0,1%). Podobnie, w obu grupach odnotowano częstość występowania dodatkowego nowotworu wśród 0,8% chorych.

5.6.8 Wyniki oceny bezpieczeństwa w dalszym okresie obserwacji

W publikacji *Martin 2017* stanowiącej analizę danych badania *ExteNET* w 5-letnim okresie obserwacji powtórzono wyniki głównej analizy bezpieczeństwa, która została opisana w publikacji *Chan 2016*. Jednak w publikacji *Martin 2017* oprócz częstości występowania zdarzeń niepożądanych uprzednio wytypowanych, przedstawiono także spontanicznie zgłaszane zdarzenia niepożądane, które odnotowano w okresie od 28 dni po ostatniej dawce leku do 23 czerwca 2017 roku. Dane dotyczące tych zdarzeń przedstawiono w poniższej tabeli. Poniżej przedstawiono jedynie zdarzenia niepożądane, które występowały u co najmniej 2 pacjentek, w którejś z analizowanych grup. Wyniki istotne statystycznie zostały przedstawione pogrubioną czcionką.

Tabela 51. Spontaniczne AEs; NER vs PBO, badanie *ExteNET* (*Martin 2017*).

AE	NER, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek AE	62/1408 (4,4%)	72/1408 (5,1%)	0,86 (0,62; 1,20) p = 0,3766	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3760
Zapalenie tkanki łącznej	3/1408 (0,2%)	4/1408 (0,3%)	0,75 (0,17; 3,34) p = 0,7061	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,7051

AE	NER, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ostry zawał mięśnia sercowego	2/1408 (0,1%)	1/1408 (0,1%)	2,00 (0,18; 22,03) p = 0,5712	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5635
Gruczolakorak jelita grubego	2/1408 (0,1%)	2/1408 (0,1%)	1,00 (0,14; 7,09) p = 1,0000	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000
Biegunka	2/1408 (0,1%)	0/1408 (0,0%)	5,00 (0,24; 104,05) p = 0,2987	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Złamanie kręgow lędźwiowych	2/1408 (0,1%)	0/1408 (0,0%)	5,00 (0,24; 104,05) p = 0,2987	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Złośliwe nowotwory płuc	2/1408 (0,1%)	0/1408 (0,0%)	5,00 (0,24; 104,05) p = 0,2987	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	2/1408 (0,1%)	0/1408 (0,0%)	5,00 (0,24; 104,05) p = 0,2987	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Rak odbytnicy	2/1408 (0,1%)	0/1408 (0,0%)	5,00 (0,24; 104,05) p = 0,2987	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Omdlenie	2/1408 (0,1%)	0/1408 (0,0%)	5,00 (0,24; 104,05) p = 0,2987	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0/1408 (0,0%)	2/1408 (0,1%)	0,20 (0,01; 4,16) p = 0,2987	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Zapalenie płuc	1/1408 (0,1%)	2/1408 (0,1%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5712	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5635
Artroplastyka stawu kolanowego	0/1408 (0,0%)	2/1408 (0,1%)	0,20 (0,01; 4,16) p = 0,2987	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Nowotwór złośliwy	0/1408 (0,0%)	2/1408 (0,1%)	0,20 (0,01; 4,16) p = 0,2987	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Torbiel jajnika	0/1408 (0,0%)	2/1408 (0,1%)	0,20 (0,01; 4,16) p = 0,2987	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Złamanie kości piszczelowej	0/1408 (0,0%)	2/1408 (0,1%)	0,20 (0,01; 4,16) p = 0,2987	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475

Ogółem spontaniczne zdarzenia niepożądane występowały nieznacznie rzadziej w grupie otrzymującej neratynib w porównaniu do placebo, odpowiednio 4,4% vs 5,1%, RR = 0,86 (95% CI: 0,62; 1,20), p = 0,3766. Wśród pacjentów leczonych neratynibem w porównaniu do placebo rzadziej odnotowywano występowanie zapalenia tkanki łącznej, zapalenia wyrostka robaczkowego, artroplastyki stawu kolanowego, nowotworu złośliwego, torbieli jajnika oraz złamania kości piszczelowej. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęły istotności statystycznej. Ostry zawał mięśnia sercowego, gruczolakorak jelita grubego i zapalenie płuc występowały z taką samą częstością w obu analizowanych grupach. Nieznacznie częściej w grupie NER w porównaniu do PBO odnotowywano występowanie

biegunki, złamanie kręgow łędźwiowych, złośliwych nowotworów płuc, odmiedniczkowego zapalenia nerek, raka odbytnicy oraz omdlenia.

Dodatkowo w publikacji *Martin 2017* autorzy podali informację, że do 1 marca 2017 roku zaobserwowano 121 zgonów w grupie NER oraz PBO, z czego 102 zgony wystąpiły z powodu rozwoju raka piersi, 8 z nieznanymi przyczynami, pozostałe w wyniku zdarzeń niepożądanych. Dane dotyczące całkowitego przeżycia zostały zamaskowane gdyż nie osiągnięto wystarczającej liczby zgonów (nie osiągnięto mediany przeżycia).

5.6.9 Poszerzona analiza bezpieczeństwa – biegunka

W publikacji *Mortimer 2019* przedstawiono poszerzoną analizę bezpieczeństwa badania *ExteNET* dotyczącą biegunki.

5.6.9.1 Uporczywa biegunka

W publikacji *Mortimer 2019* zawarto informację dotyczącą częstości występowania uporczywej biegunki (z ang. *persistent diarrhea*) wśród chorych zakwalifikowanych do badania *ExteNET*. Uporczywa biegunka została zdefiniowana jako biegunka trwająca ponad 28 dni po ostatniej dawce leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania częstości występowania tego zdarzenia w poszczególnych grupach badania. Wyniki istotne statystycznie zostały przedstawione pogrubioną czcionką.

Tabela 52. Częstość występowania uporczywej biegunki; NER vs PBO; badanie *ExteNET* (*Mortimer 2019*).

AE	NER, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Uporczywa biegunka	68/1408 (4,8%)	15/1408 (1,1%)	4,53 (2,60; 7,89) p < 0,0001	0,04 (0,03; 0,05) NNH = 27 (20; 40) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odnotowano istotnie częstsze występowanie uporczywej biegunki wśród chorych leczonych neratynibem (4,8%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (1,1%), RR = 4,53 (95% CI: 2,60; 7,89), p < 0,0001, NNH = 27 (95% CI: 20; 40), p < 0,0001.

5.6.9.2 Hospitalizacja, modyfikacja leczenia z powodu biegunki

W publikacji *Mortimer 2019* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania hospitalizacji oraz modyfikacji leczenia z powodu biegunki. Wyróżniano konieczność przerwania leczenia, przerwania

badania, redukcji dawkowania oraz wstrzymania dawki leczenia w związku z występującą biegunką. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tych punktów końcowych. Wyniki istotne statystycznie zostały zaznaczone pogrubioną czcionką.

Tabela 53. Częstość występowania hospitalizacji, przerwania leczenia, przerwania badania, redukcji dawkowania, wstrzymania dawki z powodu biegunki; NER vs PBO; badanie *ExteNET (Mortimer 2019)*.

AE	NER, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hospitalizacja	20/1408 (1,4%)	1/1408 (0,1%)	20,00 (2,69; 148,82) p = 0,0034	0,01 (0,01; 0,02) NNH = 75 (51; 140) p < 0,0001
Przerwanie leczenia	237/1408 (16,8%)	3/1408 (0,2%)	79,00 (25,36; 246,11) p < 0,0001	0,17 (0,15; 0,19) NNH = 7 (6; 7) p < 0,0001
Przerwanie badania	23/1408 (1,6%)	0/1408 (0,0%)	47,00 (2,86; 773,03) p = 0,0070	0,02 (0,01; 0,02) NNH = 62 (44; 105) p < 0,0001
Redukcja dawki	372/1408 (26,4%)	8/1408 (0,6%)	46,50 (23,17; 93,31) p < 0,0001	0,26 (0,24; 0,28) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
Wstrzymanie dawki	477/1408 (33,9%)	26/1408 (1,8%)	18,35 (12,45; 27,04) p < 0,0001	0,32 (0,29; 0,35) NNH = 4 (3; 4) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród pacjentów leczonych neratynibem 1,4% wymagało hospitalizacji z powodu biegunki w porównaniu do 0,1% chorych otrzymujących placebo. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie na niekorzyść neratynibu, RR = 20,00 (95% CI: 2,69; 148,82), p = 0,0034, NNH = 75 (51; 140), p < 0,0001. Podobnie, istotnie częściej wśród chorych w grupie NER w porównaniu do PBO dochodziło do przerwania leczenia i przerwania badania z powodu biegunki, odpowiednio 16,8% vs 0,2%, RR = 79,00 (95% CI: 25,36; 246,11), p < 0,0001 oraz 1,6% vs 0%, RR = 47,00 (95% CI: ,86; 773,03), p = 0,0070. Ryzyko konieczności modyfikacji dawki leku w związku z występującą biegunką było znamienne wyższe wśród pacjentów w grupie neratynibu. 26,4% w grupie NER w porównaniu do 0,6% w grupie PBO wymagało redukcji dawkowania leczenia, RR = 46,50 (95% CI: 23,17; 93,31), p < 0,0001. Podobnie, 33,9% chorych w grupie NER w porównaniu do 1,8% chorych w grupie PBO wymagało wstrzymania dawki leczenia z powodu biegunki, RR = 18,35 (95% CI: 12,45; 27,04), p < 0,0001.

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe dane zostały zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego Nerlynx z dnia 22.10.2019 (ChPL Nerlynx 2019)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały biegunkę (93,6%) o różnym stopniu nasilenia, nudności (42,5%), uczucie zmęczenia (27,3%), wymioty (26,8%), ból brzucha (22,7%), wysypkę (15,4%), zmniejszony apetyt (13,7%), ból w górnej części brzucha (13,2%), zapalenie jamy ustnej (11,2%) oraz skurcze mięśni (10,0%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 były biegunka (stopnia 3.: 36,9% i stopnia 4.: 0,2%) oraz wymioty (stopnia 3.: 3,4% i stopnia 4.: 0,1%).

Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie obejmowały biegunkę (1,9%), wymioty (1,3%), odwodnienie organizmu (1,1%), nudności (0,5%), wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (0,4%), wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (0,4%), ból brzucha (0,3%), uczucie zmęczenia (0,3%) oraz zmniejszenie apetytu (0,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej wyszczególniono działania niepożądane obserwowane u pacjentów przyjmujących neratynib na podstawie oceny zsumowanych danych dla 1710 pacjentów.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Przyjęto następujące kategorie częstości:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 54. Działania niepożądane w wyniku przyjmowania produktu leczniczego Nerlynx w badaniach z zastosowaniem monoterapii u pacjentek z rakiem piersi

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie dróg moczowych			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Odwodnienie			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwawienia z nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, ból w górnej części brzucha i zapalenie jamy ustnej ¹	Wzdęcia, suchość w ustach i dyspepsja			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej oraz wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej	Wzrost stężenia bilirubiny we krwi		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ²	Zaburzenia paznokci ³ , pękanie skóry i sucha skóra			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	Niewydolność nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia				
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała			

¹ W tym zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej oraz zapalenie błony śluzowej.

² W tym wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem i wysypka grudkowa.

³ W tym zaburzenia paznokci, zanokcica, onycholiza i odbarwienie paznokci.

Opis wybranych działań niepożądanych

Biegunka

Z grupy 1660 pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx w monoterapii bez profilaktyki loperamidowej, u 94,6% wystąpił co najmniej 1 epizod biegunki. Biegunka stopnia 3. została stwierdzona u 37,5% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Nerlynx. U 0,2% pacjentów wystąpiła biegunka stopnia 4. Z powodu biegunki 1,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx było hospitalizowanych.

Ogólnie biegunka występowała w pierwszym miesiącu, przy czym 83,6% pacjentów zgłosiło taki szkodliwy wpływ w pierwszym tygodniu, 46,9% - w drugim tygodniu, 40,2% – w trzecim tygodniu, a 43,2% - w czwartym tygodniu (mediana czasu do pierwszych objawów wynosiła 2 dni).

Mediana czasu trwania pojedynczego epizodu biegunki wynosiła 2 dni, niezależnie od stopnia nasilenia. Mediana skumulowanego czasu trwania biegunki wynosiła 59 dni, niezależnie od stopnia nasilenia, a mediana skumulowanego czasu trwania biegunki stopnia 3. wynosiła 5 dni. Biegunka była również najczęściej występującym działaniem niepożądanym, które stanowiło przyczynę przerwania leczenia. W przypadku 14,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx bez profilaktyki loperamidowej przerwano leczenie w wyniku wystąpienia biegunki. Dawka została zmniejszona u 24,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx.

Wysypka

U 16,7% pacjentów leczonych tylko produktem leczniczym Nerlynx wystąpiła wysypka. Częstość występowania stopnia 1. i stopnia 2. wynosiła odpowiednio 13,3% i 2,9%; u 0,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx wystąpiła wysypka stopnia 3.

Zaburzenia paznokci

U 7,8% pacjentów leczonych tylko produktem leczniczym Nerlynx wystąpiły zaburzenia paznokci. Częstość występowania stopnia 1. i stopnia 2. wynosiła odpowiednio 6,2% i 1,4%. U 0,2% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Nerlynx stwierdzono zaburzenia paznokci stopnia 3.

U 0,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx przerwano leczenie w wyniku wystąpienia zarówno wysypki, jak i zaburzeń paznokci.

Hepatotoksyczność

Działania niepożądane związane z wątrobą w badaniu głównym III fazy, ExteNET (3004) były zgłaszane częściej w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (12,4% wobec 6,6%), przede wszystkim ze względu na wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) (8,5% wobec 3,2%), aminotransferazy asparaginianowej (AST) (7,4 wobec 3,3%) oraz wzrost stężenia fosfatazy zasadowej we krwi (2,1% wobec 1,1%). Działania niepożądane stopnia 3. były zgłaszane przez 1,6% wobec 0,5% pacjentów, a działania niepożądane stopnia 4. – przez 0,2% wobec 0,1% pacjentów odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx i grupie otrzymującej placebo. Wzrost stężenia ALT stopnia 3. był zgłaszany przez 1,1% wobec 0,2% pacjentów, a wzrost stężenia ALT stopnia 4. – przez 0,2% wobec 0,0% pacjentów odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx i grupie otrzymującej placebo. Wzrost stężenia AST stopnia 3. był zgłaszany przez 0,5% wobec 0,3% pacjentów, a wzrost stężenia AST stopnia 4 – przez 0,2% wobec 0,0% pacjentów odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx i grupie otrzymującej placebo. Nie zgłaszano działań niepożądanych stopnia 3. lub stopnia 4. związanych ze wzrostem stężenia bilirubiny we krwi.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania neratynibu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Dodatkowo przeszukano bazy takie jak *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance), *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™*, w celu odnalezienia zgłoszeń dotyczących podejrzewanych działań niepożądanych, wywoływanych przez leki (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*). Pierwsza z wyżej wymienionych baz jest prowadzona przez EMA, druga związana jest z FDA, natomiast trzecia z nich podlega *WHO Uppsala Monitoring Center*.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2019).

Na portalu *European Medicines Agency* (EMA) odnaleziono informację, iż najbardziej powszechnym zdarzeniem niepożądanych związanym ze stosowaniem produktu Nerlynx jest biegunka, którą stwierdza się u prawie wszystkich pacjentów. Inne częste AEs (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) to nudności, wymioty, zmęczenie, ból brzucha, wysypka, spadek apetytu, zapalenie jamy ustnej oraz skurcze mięśni. Jako najczęściej występujące poważne (*serious*) zdarzenia niepożądane wymieniono z kolei biegunkę oraz wymioty (EMA 2019).

Na stronie *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono dokument *Prescribing Information*, w którym w sekcji na temat ostrzeżeń i środków ostrożności podano informację, że dużym problemem przy leczeniu produktem Nerlynx, nawet pomimo stosowania profilaktyki dodatkowymi lekami przeciwbiegunkowymi, płynami i elektrolitami zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, jest biegunka. Zalecano wstrzymanie podawania neratynibu u pacjentów z ciężką i/lub uporczywą biegunką, zaś u chorych z biegunką stopnia 4. lub biegunką stopnia $\geq 2.$, która występuje po zmniejszeniu dawki maksymalnej, wskazano na konieczność trwałego przerwania tej terapii. Ponadto zwrócono uwagę na hepatotoksyczność i zalecono monitorowanie czynności wątroby co miesiąc przez pierwszy kwartał terapii,

a następnie co 3 miesiące. W przypadku stwierdzenia zaburzeń czynności wątroby stopnia 3. zalecono wstrzymanie stosowania produktu Nerlynx, natomiast u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stopnia 4. zalecono jego odstawienie na stałe. Oprócz tego podano, że neratynibu może powodować uszkodzenie płodu i podkreślono konieczność poinformowania pacjentów o potencjalnym ryzyku dla płodu i zalecenia stosowania skutecznej antykoncepcji (FDA 2017).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30 września 2019 r.) odnotowano łącznie 1 089 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 375 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 92 zgony. Spośród nich najczęstsze były zaburzenia żołądka i jelit (n = 841; 77,2%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 489; 44,9%) oraz urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach (n = 256; 23,5%) (FDA 2019).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 61 pacjentów stosujących neratynib. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń żołądka i jelit (n = 33; 54,1%), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 18; 29,5%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze i nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (w obu przypadkach n = 14; 23,0%) (*EudraVigilance 2019*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 1088 chorych stosujących produkt leczniczy Nerlynx. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń żołądka i jelit (n = 845; 77,7%), zdarzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 483; 44,4%) oraz urazów, zatruczeń oraz powikłań po zabiegach (n = 248; 22,8%) (*WHO-UMC 2019*).

Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.

8 Badania w toku

Aby zidentyfikować aktualnie trwające badania, które oceniają skuteczność neratynibu stosowanego w przedłużonym leczeniu adjuwantowym pacjentek ze wczesnym, inwazyjnym, HER2+ rakiem piersi, przeszukano bazy *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W przypadku obu baz zastosowano kwerendę wyszukiwania „(neratinib OR nerlynx) AND (breast cancer OR BC)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 16 grudnia 2019 roku, uzyskując 30 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 12 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Wśród odnalezionych rekordów, wykluczano badania I fazy oraz wczesnej fazy I. 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*), badania, w których zawieszono rekrutację krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Z zakwalifikowanych wstępnie rekordów na podstawie powyższych kryteriów włączono te badania, w których uwzględniono pacjentki z wczesnym, inwazyjnym rakiem piersi HER2+. Dodatkowo wcześniej musiały otrzymywać leczenie adjuwantowe oparte na trastuzumabie oraz stosować neratynib w schemacie zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nerlynx.

Ostatecznie uwzględniono 2 badania spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02400476 EudraCT: 2015-004374-15	An Open-Label Study to Characterize the Incidence and Severity of Diarrhea in Patients With Early-Stage HER2+ Breast Cancer Treated With Neratinib and Loperamide	Metodyka: badanie II fazy, nierandomizowane, <i>open-label</i> , przeprowadzone w układzie równoległym Cel: zbadanie czy neratynib z loperamidem oraz w połączeniu z leczeniem przeciwzapalnym lub sekwestrantem kwasu żółciowego wpływa na występowanie oraz stopień nasilenia objawów biegunki	Data rozpoczęcia: luty 2015 Data zakończenia: maj 2021 Sponsor: Puma Biotechnology, Inc Liczba uczestników: 750 Status: W trakcie rekrutacji
NCT03094052	An Open Label Study to Characterize the Incidence and Severity of Diarrhea in Patients With	Metodyka: badanie II fazy, nierandomizowane, jednoramiennie, <i>open-label</i> Cel: ocena toksyczności neratynibu stosowanego w skojarzeniu z trastuzuma-	Data rozpoczęcia: 4 stycznia 2017 Data zakończenia: 2 grudnia 2020 (zakończenie oceny głównego punktu końcowego – 1 grudnia 2018)

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Early Stage HER2+ Breast Cancer Treated With Adjuvant Trastuzumab and Neratinib Followed by Neratinib Monotherapy, and Intensive Anti-diarrhea Prophylaxis	bem lub w monoterapii, przy równoczesnym zastosowaniu profilaktyki przeciwbiegunkowej	Sponsor: Puma Biotechnology, Inc; Uniwersytet Kalifornijski Liczba uczestników: 23 Status: W trakcie rekrutacji

9 Wyniki

Przegląd systematyczny baz informacji medycznych (Pubmed, Embase oraz Cochrane) pozwolił na odnalezienie 5 opracowań wtórnych (*Brandao 2018, Debiasi 2018, Denduluri 2018, Kourie 2016* oraz *Paranjpe 2019*), które spełniły przyjęte kryteria włączenia i prezentowały informacje dotyczące oceny skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania neratynibu w przedłużonym leczeniu adjuwantowym wczesnego inwazyjnego raka piersi HER2+. Obejmowały one aktualne wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania leków anti-HER2 w adjuwantowym leczeniu wczesnego raka piersi i zgodnie wskazywały, że obecnie dla neratynibu dostępne jest jedno badanie – próba *ExteNET*.

Do analizy włączono jedno wieloośrodkowe (obejmujące również ośrodki w Polsce) badanie kliniczne III fazy z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem – próbę *ExteNET*, w której porównano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania neratynibu z placebo, w przedłużonej terapii adjuwantowej wczesnego inwazyjnego raka piersi HER2+. Badanie uwzględniało stosunkowo liczną grupę pacjentek (1420 osób w każdej z analizowanych grup) i oceniono w nim jako pierwszorzędowy punkt końcowy przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS). Zostało opisane w dwóch publikacjach (*Chan 2016* oraz *Martin 2017*), przedstawiających wyniki po 2 i 5 letnim okresie obserwacji, natomiast wyniki oceny jakości życia oraz dodatkowe analizy związane ze zdarzeniem niepożądanym w postaci biegunek przedstawiono w publikacjach *Delaloge 2019* oraz *Mortimer 2019*. Odnaleziono również kilka doniesień konferencyjnych, prezentujących dodatkowe dane – głównie analizy w dodatkowych podgrupach (*Chia 2017, Ejlersen 2017, Ejlersen 2019, Ejlersen 2018, Gnant 2018, Gnant 2018a* oraz *Jimenez 2017*).

Odnalezione publikacje oraz doniesienia pozwoliły na analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa neratynibu zarówno w populacji ITT badania, jak również w przypadku IDFS w docelowych podgrupach: **pacjentek z nowotworami wykazującymi ekspresję receptorów hormonalnych (HR+), rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem** – łącznie 1334 chorych, z czego **zajęte węzły** występowały u 1079 (81%), u 354 (26%) przeprowadzono leczenie neoadjuwantowe i u 295 (22%) **nie stwierdzono patologicznej odpowiedzi całkowitej (pCR) po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego** (wśród nich zajęcie węzłów chłonnych stwierdzono u 260 osób [88%]).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS)

W próbie *ExteNET* zaplanowano analizę przeżycia całkowitego, ale w momencie opracowywania danych nie osiągnięto założonej liczby zdarzeń zapewniających wiarygodną analizę (założone 248), dlatego wyniki dla tego punktu końcowego nie zostały przedstawione. W publikacji *Martin 2017* podano jedynie, że w 5-letnim okresie obserwacji odnotowano łącznie 121 zgonów (z uwagi na trwające zaślepienie wyników, nie podano liczby zdarzeń w analizowanych grupach), z czego 102 (84,3%) nastąpiło w wyniku progresji choroby, natomiast 19 (15,7%) – z innych powodów.

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)

- populacja ITT – odnotowano znamienne mniej zdarzeń choroby inwazyjnej wśród pacjentek otrzymujących NER w porównaniu do PBO po 2 latach obserwacji, **HR = 0,67 (95% CI: 0,50; 0,91), p = 0,0091**. Wyniki przeżycia bez zdarzeń IDFS po 5 latach obserwacji potwierdziły wnioski głównej analizy: **HR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,92), p = 0,0083**;
- populacja pacjentek z nowotworem HR+: w grupie NER obserwowano istotnie mniejsze ryzyko choroby inwazyjnej w porównaniu do placebo, zarówno po 2 latach: **HR = 0,49 (95% CI: 0,31; 0,75), p < 0,001**, jak i po 5 latach: **HR = 0,60 (95% CI: 0,43; 0,83)**;
- populacja pacjentek z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii z trastuzumabem – po 2 latach obserwacji ryzyko choroby inwazyjnej wśród pacjentek z grupy NER było istotnie niższe w porównaniu do PBO: **HR = 0,49 (95% CI: 0,30; 0,78), p = 0,002**. W 5-letni okresie obserwacji potwierdzono te wyniki: **HR = 0,58 (95% CI: 0,41; 0,82), p = 0,002**;
- populacja pacjentek z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii z trastuzumabem, z zajęciem węzłów chłonnych: w 5-letnim okresie obserwacji wykazano istotnie mniejsze ryzyko choroby inwazyjnej w NER w porównaniu do PBO: **HR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,85)**. Analizy w okresie 2-letnim nie przedstawiono;
- populacja pacjentek z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii z trastuzumabem, z brakiem pCR po leczeniu przedoperacyjnym: 2-letnie przeżycie wolne od zdarzeń IDFS w powyższej podgrupie chorych w grupie interwencji wynosiło 89,8% a w grupie kontrolnej 85,2%, a różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęły znamiennej statystycznej: **HR = 0,64 (95% CI: 0,30; 1,29)**. W dłuższym okresie obser-

wacji (5 lat) zaobserwowano wynik uległ poprawie, ale nadal nie przekroczył istotności statystycznej: HR = 0,60 (95% CI: 0,33; 1,07), należy zwrócić jednak uwagę, że liczbowo wartość HR jest identyczna z tą obserwowaną w grupie z zajęтыми węzłami chłonnymi, natomiast ze względu na 4-krotnie niższą liczebność analizowanej populacji trudniej jest przekroczyć próg znamienności statystycznej.

Przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS)

- populacja ITT – ryzyko wystąpienia zdarzeń DFS-DCIS było istotnie niższe w grupie NER vs PBO zarówno po 2 latach obserwacji, **HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,84), p = 0,0017**, jak i po 5 latach, **HR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89), p = 0,0035**;
- podgrupa chorych z nowotworem HR+ - ryzyko wystąpienia zdarzeń DFS-DCIS było znamienne niższe w grupie NER w porównaniu do PBO po 2 latach obserwacji, **HR = 0,45 (95% CI: 0,29; 0,69), p < 0,001**, jak i po 5 latach obserwacji, **HR = 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79), p < 0,001**;
- podgrupa pacjentów z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem – ryzyko zdarzeń DFS-DCIS po 2 latach obserwacji w grupie NER vs PBO było dwukrotnie niższe, a różnica pomiędzy grupami osiągnęła istotność statystyczną, **HR = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,71), p < 0,001**. Podobne wyniki uzyskano po 5 latach obserwacji, **HR = 0,55 (95% CI: 0,39; 0,77), p < 0,001**.

Czas do odległego nawrotu raka piersi (TDR)

- populacja ITT – prawdopodobieństwo 2-letniego oraz 5-letniego przeżycia bez zdarzeń TDR było wyższe w grupie NER w porównaniu do PBO, odpowiednio **HR = 0,71 (95% CI: 0,50; 1,00), p = 0,054** oraz **HR = 0,79 (95% CI: 0,60; 1,03), p = 0,078**. Różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej;
- podgrupa chorych z nowotworem HR+ – ryzyko wystąpienia zdarzeń TDR znamienne niższe w grupie NER w porównaniu do PBO po 2 latach obserwacji, **HR = 0,52 (95% CI: 0,31; 0,85), p = 0,01** oraz po 5 latach obserwacji, **HR = 0,61 (95% CI: 0,42; 0,86), p = 0,006**;
- podgrupa pacjentów z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem – ryzyko wystąpienia odległego nawrotu raka było znamienne niższe w grupie NER vs PBO po 2 latach obserwacji, **HR = 0,53 (95% CI: 0,30; 0,89), p = 0,017** oraz po 5 latach obserwacji, **HR = 0,58 (95% CI: 0,39; 0,85), p = 0,005**.

Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS).

- populacja ITT – nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (NER vs PBO) dotyczących zdarzeń DDFS w poszczególnych punktach czasowych (2 i 5 rok obserwacji), odpowiednio: HR = 0,75 (95% CI: 0,53; 1,04), p = 0,089 i HR = 0,78 (95% CI: 0,53; 1,04) p = 0,065;
- podgrupa chorych z nowotworem HR+ – ryzyko wystąpienia zdarzeń zdefiniowanych w ramach punktu końcowego DDFS po 2 oraz po 5 latach obserwacji było znacząco niższe w grupie NER w porównaniu do PBO, odpowiednio: **HR = 0,52 (95% CI: 0,32; 0,84), p = 0,008** oraz **HR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,85), p = 0,004**;
- podgrupa pacjentów z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem – ryzyko zdarzeń DDFS było istotnie niższe w grupie NER vs PBO po 2 latach obserwacji (**HR = 0,53 [95% CI: 0,31; 0,88], p = 0,015**) oraz po 5 latach obserwacji (**HR = 0,57 [95% CI: 0,39; 0,83], p = 0,003**).

Nawroty w OUN (CNSR)

- populacja ITT – dwuletnie skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotów w OUN było liczbowo mniejsze w grupie neratynibu w porównaniu do placebo: 0,91% (95%CI: 0,49; 1,95) vs 1,25% (95%CI: 0,75; 1,99), różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie (p = 0,44), podobnie jak po 5 latach: 1,3% (95% CI: 0,8%; 2,1%) vs 1,8% (95% CI: 1,2%; 2,7%), p = 0,333;
- podgrupa pacjentów z nowotworem HR+ rozpoczynających terapię neratynibem ≤ 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem – skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby w OUN było liczbowo niższe w grupie neratynibu w stosunku do grupy placebo i wyniosło 0,34% vs 1,01% po 2 latach (p = 0,187), oraz 0,69% vs 2,09% po 5 latach obserwacji (p = 0,055) – różnice nie osiągnęły znaczącości statystycznej.

Jakość życia (HRQoL)

- populacja ITT – zaobserwowano istotne zmniejszenie jakości życia wśród pacjentek leczonych neratynibem w porównaniu do placebo w ciągu pierwszego miesiąca badania. W kolejnych miesiącach badania nie stwierdzono takich różnic. Autorzy podkreślili, że okresowe, odwracal-

ne pogorszenie jakości życia w pierwszym miesiącu leczenia może wynikać z częstego występowania biegunek.

Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa obserwowany w podgrupie chorych z nowotworem HR+, otrzymujących neratynib w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem był podobny do wyników oceny w całej populacji bezpieczeństwa badania, z najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w postaci biegunki, którego ryzyko wystąpienia było istotnie wyższe u chorych otrzymujących neratynib w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo: RR = 36,58 (95% CI: 17,40; 76,90), $p < 0,0001$, NNH = 3 (95% CI: 3; 3). Nie stwierdzono różnic między grupami w częstości występowania nudności oraz zmęczenia. W ramieniu neratynibu obserwowano również istotnie częściej niż w grupie kontrolnej zdarzenia prowadzące do redukcji dawki leku (30,7% vs 2,0%): RR = 15,50 (95% CI: 8,94; 26,87), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 4; 4) oraz prowadzące do wstrzymania leczenia (42,3% vs 11,4%): RR = 3,71 (95% CI: 2,94; 4,67), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 3; 4). Częstość hospitalizacji z powodu AEs była zbliżona w obu analizowanych grupach ($p = 0,5002$).

Ogółem, w populacji oceny bezpieczeństwa, zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych w stopniu 1-2 występowała częściej w grupie NER w porównaniu do grupy PBO. Do najczęstszych AEs zarówno w grupie NER jak i PBO należały: biegunka 781 (55,5%) vs 476 (33,8%), RR = 1,64 (95%CI: 1,50; 1,79), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95%CI: 4; 6); nudności: 579 (41,1%) vs 301 (21,4%), RR = 1,92 (95%CI: 1,71; 2,16), $p < 0,0001$, NNH = 6 (95%CI: 5; 7) oraz zmęczenie: 359 (25,5%) vs 276 (19,6%), RR = 1,30 (95%CI: 1,13; 1,49), $p = 0,0002$, NNH = 17 (95%CI: 12; 36). Podobnie, większość zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia częściej odnotowywano w grupie pacjentów leczonych neratynibem w porównaniu do placebo. Jedynie w przypadku bólów stawów częstość występowania tego AE była niższa w grupie NER w porównaniu do PBO, odpowiednio 0,1% vs 0,3%, ale różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie, RR = 0,50 (95% CI: 0,09; 2,73), $p = 0,4231$. Biegunka była najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym ≥ 3 stopnia (39,9%) w grupie neratynibu oraz w grupie placebo (1,6%), RR = 24,43 (95% CI: 16,21; 36,83), NNH = 3 (95% CI: 3; 3), $p < 0,0001$. Wszystkie pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 wystąpiły u $< 4\%$ pacjentek w grupie neratynibu oraz $< 1\%$ pacjentek w grupie placebo.

W dodatkowej, szczegółowej analizie zdarzenia niepożądanego w postaci biegunki (publikacja *Mortimer 2019*) odnotowano istotnie częstsze występowanie uporczywej biegunki wśród pacjentów lecz-

nych neratynibem (4,8%) w porównaniu do grupy placebo (1,1%), RR = 4,53 (95% CI: 2,60; 7,89), $p < 0,0001$. Ponadto, stwierdzono istotnie częstszą konieczność hospitalizacji, przerwania leczenia, przerwania badania, redukcji dawkowania i wstrzymania dawki leku w związku z biegunką wśród pacjentów otrzymujących neratynib w porównaniu z chorymi leczonymi placebo.

Wśród ciężkich AEs (*serious*), obserwowano ich nieznacznie częstsze występowanie w grupie NER w porównaniu do PBO, ale ogółem te zdarzenia występowały rzadko (<8%). Najczęściej stwierdzano biegunkę (1,6% vs 0,1%), wymioty (0,9% vs 0,1%) oraz odwodnienie (0,6% vs 0,1%), które istotnie częściej były zgłaszane przez chorych w grupie leczonej neratynibem w porównaniu do placebo. Odnotowano 4 zgony w grupie NER i 3 w grupie PBO. Żaden z odnotowanych zgonów nie został uznany za związany z leczeniem.

10 Dyskusja

Pomimo wysokiej skuteczności stosowanych obecnie schematów terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej, w ramach kompleksowego leczenia wczesnego raka piersi wykazującego ekspresję receptora HER2, wciąż stosunkowo wysoki odsetek pacjentek doświadcza nawrotu choroby (około 30% chorych leczonych adjuwantowo trastuzumabem doświadcza wznowy w ciągu 10 lat, *APD Nerlynx 2019*). Nawroty często występują wkrótce po zakończeniu terapii adjuwantowej anty-HER2 (*Chan 2016*), a obecnie w polskich warunkach nie jest finansowana przedłużona terapii po zakończonym leczeniu adjuwantowym – istnieje więc niezaspokojona potrzeba wśród pacjentek, szczególnie tych z wysokim ryzykiem wznowy (zgodnie z rekomendacjami NICE [*NICE 2019*] dotyczącymi refundacji neratynibu – z zajęciem węzłów chłonnych lub brakiem całkowitej odpowiedzi patologicznej po terapii neoadjuwantowej). Odpowiedzią jest neratynib – lek stosowany w przedłużonej terapii adjuwantowej, wprowadzany po schemacie obejmującym chemioterapię i trastuzumab (w okresie do roku od jego zakończenia).

W celu identyfikacji badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania neratynibu w ramach przedłużonej terapii adjuwantowej (po zastosowaniu wcześniejszego leczenia adjuwantowego opartego na chemioterapii oraz trastuzumabie) pacjentek z HER2+, wczesnym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i wysokim ryzykiem wznowy przeprowadzono wyszukiwanie w trzech bazach informacji medycznych (Pubmed, Embase oraz Cochrane). Zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją – próbę *ExteNET*, która spełniała przyjęte kryteria włączenia.

Badanie *ExteNET* miało na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa rocznej terapii neratynibem w porównaniu do placebo, wprowadzanej po zakończeniu leczenia adjuwantowego opartego na chemioterapii i trastuzumabie. W protokole badania, w czasie jego trwania wprowadzano szereg zmian, wynikających głównie z pojawiających się nowych informacji z innych prowadzonych badań odnośnie terapii adjuwantowej wczesnego HER2+ raka piersi; zmiany te były wprowadzane przez różnych sponsorów badania (ogólnie, badanie było sponsorowane przez 3 firmy: Wyeth, Pfizer oraz Puma Biotechnology). Pierwotny plan zakładał ocenę głównego punktu końcowego (czasu wolnego od zdarzeń nawrotu choroby inwazyjnej) w dłuższym okresie obserwacji – założono, że liczba zdarzeń potrzebna do wykazania założonego efektu zostanie uzyskana po około 3,6 lat od randomizacji pierwszej pacjentki. Początkowo badanie obejmowało kobiety niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych, które mogły rozpocząć terapię neratynibem w ciągu 2 lat od zakończenia terapii adjuwantowej opartej na trastuzuma-

bie. Jednak w niedługim czasie po rozpoczęciu badania, opublikowano wyniki długookresowych badań odnośnie terapii adjuwantowej trastuzumabem, które wskazywały między innymi na większe ryzyko nawrotu choroby w pierwszym roku po zakończeniu terapii adjuwantowej. Autorzy badania obserwowali podobną zależność w próbie *ExteNET* – wyniki sugerowały największy efekt neratynibu u chorych rozpoczynających terapię w ciągu roku, podczas gdy rozpoczęcie terapii w późniejszym czasie nie dawało tak znaczących efektów terapeutycznych. Kryteria włączenia pacjentek zostały więc zmienione (poprawka firmy Pfizer), aby umożliwić zapobieganie wcześniejszym nawrotom choroby – skrócono więc dozwolony czas, jaki mógł upłynąć od zakończenia terapii adjuwantowej trastuzumabem do jednego roku, oraz zawężono kwalifikację pacjentek do chorych z wysokim ryzykiem wznowy (zajęte węzły chłonne, obecność choroby resztkowej). Druga poprawka wprowadzona przez sponsora (firmę Pfizer) skutkowała większymi zmianami w metodyce badania – w wyniku tej poprawki zatrzymano rekrutację pacjentek i ograniczono okres obserwacji do 2 lat po randomizacji, przerywając tym samym zbieranie danych dla długookresowej oceny. Poprawka skutkowała zmniejszeniem planowanej mocy statystycznej badania. Jednak w dalszym okresie, kolejny sponsor (firma Puma Biotechnology), wprowadził kolejną poprawkę do protokołu, która z kolei przywracała oryginalne założenia badania odnośnie głównej analizy – przywrócono plan długookresowej oceny neratynibu ze zbieraniem danych odnośnie zdarzeń nawrotu choroby inwazyjnej do 5 lat po randomizacji, a także wprowadzono plan długookresowej oceny przeżycia całkowitego (do uzyskania całkowitej liczby 248 zdarzeń). Wprowadzona poprawka wymagała ponownej zgody pacjentek biorących udział w badaniu na wykorzystanie ich danych w dłuższym okresie obserwacji.

Pomimo bogatej historii badania i wprowadzeniu licznych poprawek do protokołu, autorzy publikacji *Chan 2016* argumentują, że przeprowadzona po 2 latach analiza główna jest wiarygodna i pomimo zmniejszenia mocy badania wynikającej z ograniczenia okresu obserwacji, otrzymane wartości HR i wykazana istotność statystyczna wciąż są prawidłowo kontrolowane względem możliwości wystąpienia błędu pierwszego rodzaju. Wskazują, że w szczególności główna analiza nie powinna zależeć od decyzji wstrzymania rekrutacji, gdyż w momencie jej wprowadzenia wszystkie pacjentki poddane już były 2-letniej ocenie.

Główna analiza, wykonana po dwuletnim okresie obserwacji, wskazywała na istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby inwazyjnej u kobiet poddanych terapii neratynibem, w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo. Wyniki te były istotne również w dalszym, pięcioletnim okresie obserwacji. W ramach analizy podgrup rozpatrywano również ocenę wśród pacjentek ze statusem receptora hor-

monalnego HR+, oraz wśród chorych rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii adjuwantowej z trastuzumabem – w obu tych podgrupach ryzyko nawrotu choroby inwazyjnej było istotnie niższe wśród pacjentek leczonych neratynibem w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, a efekt był liczbowo większy niż w populacji ITT. W doniesieniach konferencyjnych *Gnant 2018* (doniesienie oraz plakat) oraz *Ejlertsen 2019* przedstawiono więc wyniki oceny IDFS wśród pacjentek spełniających oba te kryteria (HR+ i czas do rozpoczęcia leczenia) – a więc w populacji zbliżonej z zakładaną w niniejszej analizie, która jednocześnie jest populacją wskazaną w ChPL Nerlynx (*ChPL Nerlynx 2019*). Wśród takich pacjentek, odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby inwazyjnej lub zgonu po 2 i 5 latach obserwacji, a efekt był liczbowo lepszy, niż w populacji ITT: HR = 0,49 vs HR = 0,66 dla analizy po 2 latach, oraz HR = 0,58 vs HR = 0,73 dla analizy po 5 latach. Wyniki te potwierdzają więc, że terapia neratynibem powinna być rozpoczynana jak najwcześniej po zakończeniu terapii adjuwantowej opartej na trastuzumabie, aby maksymalnie wykorzystać efekt terapeutyczny leku. Dodatkowe punkty końcowe oceniane w badaniu, zdefiniowane jako czas do pojawienia się określonych zdarzeń choroby inwazyjnej (DFS-DCIS, DDFS, TDR) również wskazywały na znamieny efekt neratynibu wobec placebo, wśród pacjentek z ekspresją receptorów hormonalnych, które rozpoczęły terapię neratynibem w ciągu roku – dla porównania, w populacji ITT istotne statystycznie wyniki w przypadku oceny dodatkowych punktów końcowych odnotowano jedynie dla analizy DFS-DCIS (zarówno w 2, jak i 5-letnim okresie obserwacji). W badaniu *ExteNET* zaplanowano ocenę przeżycia całkowitego, ale nie uzyskano jeszcze odpowiedniej liczby zgonów do przeprowadzenia analizy (założono 248 zdarzeń) – w publikacji *Martin 2017* podano, że przewidywalny termin uzyskania wystarczającej liczby zdarzeń do przeprowadzenia analizy przeżycia to trzeci kwartał 2019 roku.

W plakacie konferencyjnym *Gnant 2018* przedstawiono również wyniki oceny w podgrupach jeszcze bardziej zbliżonych do populacji zakładanej w niniejszej analizie: wśród chorych z ekspresją receptorów hormonalnych, rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem wyróżniono dodatkowo podgrupę pacjentek, które miały zajęte węzły chłonne oraz chorych, które nie uzyskały całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) po wcześniejszej terapii neoadjuwantowej – a więc dwie podgrupy chorych z wysokim ryzykiem wznowy choroby. Pierwsza z tych podgrup była stosunkowo liczna (n = 1079 ogółem) i podano dla niej wynik oceny IDFS po 5 latach obserwacji – wykazano istotny efekt neratynibu wobec placebo (HR = 0,60). W przypadku drugiej podgrupy (chorych nie uzyskujących pCR) obserwowano identyczny wynik liczbowy (HR = 60), jednak nie osiągnięto istotności statystycznej tego wyniku (dla tej podgrupy podano również wynik oceny po 2 latach, w której również nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy neratynibem a placebo). Brak wykaza-

nia istotnego wyniku może być spowodowany niższą mocą statystyczną oceny spowodowany 4-krotnie niższą liczebnością tej podgrupy (N = 295).

W ramach badania *ExteNET* przeprowadzono również ocenę jakości życia pacjentek, wykorzystując do tego celu kwestionariusze FACT-B oraz EQ-5D. Ogółem, w przypadku obu kwestionariuszy obserwowano początkowo krótkotrwałe (pierwszy miesiąc terapii) obniżenie jakości życia po zastosowaniu terapii neratynibem, po czym ocena jakości życia wracała do poziomu wyjściowego w dalszym okresie leczenia. Obniżenie jakości życia prawdopodobnie następowało z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych (głównie biegunki) w początkowym okresie leczenia, a następnie ulegało poprawie u osób pozostających na terapii – autorzy przeprowadzili dodatkową analizę, w której zadano wpływ wczesnego zakończenia leczenia na ocenę jakości życia i nie zmieniła ona wnioskowania, więc efekt poprawy jakości życia w dłuższym okresie leczenia nie wynikał jedynie z faktu zakończenia terapii przez osoby cierpiące z powodu zdarzeń niepożądanych.

Lek był stosunkowo dobrze tolerowany, z najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w postaci biegunki – co jest charakterystyczne dla tej grupy leków (biegunka jako typowe zdarzenie niepożądane związane z terapią neratynibem była już raportowana w badaniach klinicznych oceniających skuteczność tego leku w populacji chorych z przerzutowym rakiem piersi). W większości przypadków biegunka ustępowała samoistnie w ciągu kolejnych miesięcy terapii. Biegunka o dużym stopniu nasilenia (3 lub więcej) najczęściej występowała w początkowych cyklach leczenia i, jak już wspomniano, najprawdopodobniej odpowiadała za obniżenie jakości życia pacjentek w trakcie pierwszego miesiąca terapii. Objawy biegunki są skutecznie kontrolowane terapią przeciwbiegunkową (np. loperamidem), który jednak w trakcie prowadzenia badania nie był rutynowo stosowany profilaktycznie, a jedynie podawano go już po wystąpieniu objawów biegunki. Rutynowe stosowanie loperamidu w początkowym okresie stosowania neratynibu może znacząco zmniejszyć ryzyko wystąpienia biegunki – takie podejście jest obecnie testowane w prowadzonych badaniach klinicznych (NCT02400476, NCT03094052).

11 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, oceniające neratynib stosowany w ramach przedłużonej terapii adjuwantowej – próbę *ExteNET*;
- Nie odnaleziono badań oceniających neratynib w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, co może ograniczać pełne wnioskowanie o jego efektywności w ramach przedłużonej terapii adjuwantowej;
- W badaniu *ExteNET*, w trakcie jego trwania, wprowadzono szereg poprawek do protokołu, w tym również poprawek zmieniających kryteria włączenia i wpływających na moc statystyczną badania – pomimo starań sponsorów, aby utrzymać zaślepienie próby, oraz deklarowanego utrzymania wymaganej mocy statystycznej badania do oceny zdefiniowanych punktów końcowych, nie jest do końca pewne jak te zmiany mogą wpływać na wiarygodność uzyskanych wyników;
- W badaniu *ExteNET* nie przedstawiono wyników dotyczących przeżycia całkowitego, w 5-letnim okresie obserwacji odnotowano 121 (4%) zgonów łącznie w obu grupach, wyniki dotyczące całkowitego przeżycia pozostały zaślepienie, gdyż nie osiągnięto wystarczającej liczby zdarzeń (nie osiągnięto mediany przeżycia), jest to oczekiwane biorąc pod uwagę ocenę interwencji we wczesnych stadiach nowotworu, gdzie częstość zdarzeń jest niska i wymagany jest wieloletni okres obserwacji by odnotować różnice w OS, z tego też powodu pojawia się konieczność korzystania z innych punktów końcowych, tj. IDFS;
- Populacja uwzględniona w badaniu *ExteNET* była szersza niż populacja kwalifikowana do wnioskowanego programu lekowego w zakresie kryteriów odnośnie czasu rozpoczęcia leczenia neratynibem po zakończeniu terapii anty-HER2 (do 1 roku w programie), statusu receptorów hormonalnych (HR+ w programie) oraz obecności dodatkowych czynników ryzyka wznowy (zajęcie węzłów chłonnych lub brak uzyskania pCR po terapii neoadjuwantowej – zgodnie z rekomendacjami NICE dotyczącymi refundacji neratynibu) – kryteria zgodne z programem (poza wymogiem oceny statusu HR+) zostały wprowadzone już w trakcie trwania badania, jedną z poprawek do protokołu – niemniej jednak, przedstawiono wyniki w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego dla podgrupy **pacjentek z nowotworami wykazującymi ekspresję receptorów hormonalnych (HR+), rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem** – łącznie 1334 chorych, z czego **zajęte węzły** występowały u 1079 (81%), u 354 (26%) przeprowadzono leczenie neoadjuwantowe i u 295 (22%) **nie stwier-**

dzono patologicznej odpowiedzi całkowitej (pCR) po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego (wśród nich zajęcie węzłów chłonnych stwierdzono u 260 osób [88%]), ponadto wyniki były spójne w poszczególnych podgrupach, wskazując na skuteczność kliniczną neratynibu;

- Analizy w podgrupie chorych z nowotworem HR+, rozpoczynających leczenie neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem (podgrupa obejmująca również kolejne podgrupy chorych bez pCR po terapii neoadjuwantowej oraz chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi) miały charakter eksploracyjny, co obniża ich wiarygodność – niemniej jednak autorzy zaznaczyli, że każda z tych podgrup osobno była uwzględniana w podstawowym planie statystycznym badania;
- Pewnym ograniczeniem badania (które dotyczy w zasadzie każdej próby dotyczącej wczesnego raka piersi) jest brak oceny przeżycia całkowitego, z uwagi na zbyt małą liczbę uzyskanych zdarzeń – w konsekwencji, ocena skuteczności klinicznej leku została oparta głównie na ocenie czasu do nawrotu choroby inwazyjnej, a więc punktu surogatowego wobec oceny przeżycia całkowitego; niemniej jednak, podejście to jest bardzo często stosowane w tego typu badaniach, a samo przeżycie wolne od nawrotu choroby uznawane jest za odpowiedni surogat oceny przeżycia całkowitego, co potwierdza niedawno przeprowadzony przegląd systematyczny z metaanalizą danych, uwzględniający badania prowadzone w populacji wczesnego, HER2+ raka piersi, leczonej adjuwantowo z wykorzystaniem trastuzumabu (*Saad 2019*).

12 Wnioski końcowe

Neratynib, nieodwracalny inhibitor kinazy tyrozynowej, hamujący szlak HER2, stosowany w przedłużonej terapii adjuwantowej chorych na wczesnego, HER2+ raka piersi wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych jest nową opcją leczniczą, pozwalającą wydłużyć przeżycie wolne od choroby inwazyjnej po radykalnym zabiegu chirurgicznym i standardowym leczeniu (neo)adjuwantowym, szczególnie u kobiet z wysokim ryzykiem wznowy. Skuteczność kliniczną oceniano w porównaniu do placebo w badaniu z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, gdzie wyróżniono podgrupę pacjentek z nowotworami wykazującymi ekspresję receptorów hormonalnych (HR+), rozpoczynających terapię neratynibem w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem, w tym także bez patologicznej odpowiedzi całkowitej (pCR) po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego. Neratynib charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, z najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym w postaci biegunki – jakkolwiek zdarzenie to może ograniczać jakość życia leczonych chorych, to efekt ten jest przejściowy, a samo zdarzenie niepożądane może być skutecznie kontrolowane dodatkową terapią przeciwbiegunkową. Wprowadzenie neratynibu do programu lekowego dostarczy nowych opcji terapeutycznych zapobiegając nawrotom raka piersi wśród pacjentek o wysokim ryzyku wznowy.

13 Załączniki

13.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.1.1 Narzędzie Cochrane 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: doborem 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 55. 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 proto-				

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
kołu 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.

13.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 56. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • 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.

13.1.3 Skala 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 mi 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 czytanych 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),
- 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 odpowiedzi. 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 57. 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.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <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>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: 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	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: 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.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 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.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystą-

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>duplicate?</i>		<p>pienia różnic</p> <p>1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$†</p>
7.	<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami?</p> <p><i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i></p>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	<p>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p><i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i></p>	<p>Opisano wszystkie z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe • metodykę badań (<i>studies design</i>) 	<p>Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych[^]:</p> <p>szczegółowo populację</p> <p>szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne)</p> <p>warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>)</p> <p>ramy czasowe okresu obserwacji</p>
9.	<p>Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach?</p> <p><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>	RCTs	
		<p>Ocena RoB wynikającego z:</p> <p>nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>)</p> <p>oraz</p> <p>braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)</p>	<p>Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z:</p> <p>nieprawidłowej techniki randomizacji</p> <p>oraz</p> <p>selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych</p>
10.	<p>Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?</p> <p><i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i></p>	nie-RCT	
		<p>Ocena RoB wynikającego z:</p> <p>obecności czynników zakłócających</p> <p>oraz</p> <p>błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)</p>	<p>Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z:</p> <p>metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych</p> <p>oraz</p> <p>selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych</p>
10.	<p>Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?</p> <p><i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i></p>	-	<p>podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach</p>
11.	<p>Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników?</p>	RCTs	
		-	<p>Spełnione wszystkie z poniższych:</p> <p>przeгляд zawiera uzasadnienie dla syntezy</p>

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>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>		<p>danych w metaanalizie</p> <p>zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi</p> <p>zbadano przyczyny heterogeniczności</p>
			nie-RCT
			<p>Spełnione wszystkie z poniższych:</p> <p>przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie</p> <p>zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi</p> <p>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</p> <p>przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań</p>
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>	–	<p>przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB</p> <p>lub</p> <p>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)</p>
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>	–	<p>do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB</p> <p>lub</p> <p>jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu</p>
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>	–	<p>brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu</p> <p>lub</p> <p>w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu</p>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
15.	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? <i>If they performer quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
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>	–	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 przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecane leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być 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.

13.1.4 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 brak zgody z przedstawionym twierdzeniem (ang. „*not at all*”), natomiast najwyższy – całkowitą zgodę z przedstawionym twierdzeniem (ang. „*very much*”). 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 podskale oceniającą BCS (*Breast Cancer Subscale*) – specyficzną dla chorych na raka piersi (*Brady 1997, FACIT 2019*).

13.1.5 Skala EQ-5D

Skala EQ-5D (*EuroQoL-5-Dimension*) stanowi kwestionariusz wypełniany przez pacjentów składający się z dwóch stron: części opisowej (EQ-5D-5L) oraz wizualnej (EQ-VAS). Część opisowa kwestionariusza dotyczy oceny podstawowych domen stanu zdrowia: ruchomości, samoobsługi, zwykłych aktywności, bólu/dyskomfortu oraz niepokoju/depresji. W każdej domenie znajduje się jedno pytanie, dla którego pacjent zaznacza jedną z pięciu (1-5) możliwych odpowiedzi, które odpowiadają wzrastającemu poziomowi upośledzenia (1-brak problemów, 2-niewielkie problemy, 3-łagodne problemy, 4-ciężkie problemy, 5-całkowity brak możliwości wykonania). Wizualna część (EQ-VAS) składa się z numerycznej skali 0-100, na której pacjent zaznacza linią pole wskazujące na jego aktualny stan zdrowia, gdzie 0 oznacza najgorszy, a 100 najlepszy stan zdrowia (EQ-5D 2015).

13.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

<i>Brandao 2018</i>	<i>Debiasi 2018</i>	<i>Denduluri 2018</i>	<i>Kourie 2016</i>	<i>Paranjpe 2019</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]				
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]				
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]				
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]				
NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]				
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]				
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]				
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]				
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby				

<i>Brandao 2018</i>	<i>Debiasi 2018</i>	<i>Denduluri 2018</i>	<i>Kourie 2016</i>	<i>Paranjpe 2019</i>
[pyt. 9]				
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]				
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]				
NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]				
NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]				
NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO Z uwagi na uwzględnienie jedynie badan RCT, nie uznano tego punktu za krytyczną domenę	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]				
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]				
NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]				
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
KRYTYCZNIE NISKA WIARY- GODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARY- GODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARY- GODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARY- GODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARY- GODNOŚĆ

13.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Publikacje pełnotekstowe

Chan 2016	Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, Robert NJ, Silovski T, Gokmen E, von Minckwitz G, Ejlertsen B, Chia SK, Mansi J, Barrios CH, Gnant M, Buyse M, Gore I, Smith J 2nd, Harker G, Masuda N, Petrakova K, Zotano AG, Iannotti N, Rodriguez G, Tassone P, Wong A, Bryce R, Ye Y, Yao B, Martin M. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2016; 17(3):367-377
Delaloge 2019	Delaloge S, Cella D, Ye Y, Buyse M, Chan A, Barrios CH, Holmes FA, Mansi J, Iwata H, Ejlertsen B, et al. Effects of neratinib on health-related quality of life in women with HER2-positive early-stage breast cancer: longitudinal analyses from the randomized phase III ExteNET trial. <i>Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology</i> 2019; 30(4):567-574
Martin 2017	Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, von Minckwitz G, Chia SK, Mansi J, Barrios CH, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>The lancet Oncology</i> 2017; 18(12):1688-1700
Mortimer 2019	Mortimer J, Di Palma J, Schmid K, Ye Y, Jahanzeb M. Patterns of occurrence and implications of neratinib-associated diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer: Analyses from the randomized phase III ExteNET trial. <i>Breast Cancer Res</i> 2019; 21(1)

Doniesienia konferencyjne

Chia 2017	Chia SKL, Martin M, Iwata H, Moy B, Lalani AS, Holmes FA, Mansi J, Minckwitz G von, Buyse M, Delaloge S, Ejlertsen B, Yao B, Rosales AM, Hellerstedt B, Cold S, Inoue K, Shen Z-Z, Galeano T, Barrios CH, Chan A. Abstract P1-13-03: Effects of neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in hormone receptor-positive HER2+ early-stage breast cancer: Exploratory analyses from the phase III ExteNET trial. <i>Cancer Res.</i> 2018;78(4 Supplement):P1-13-03-P1-13-03.
Gnant 2018	Gnant M, Martin M, Holmes F-A, Jackisch C, Chia SK, Iwata H, Moy B, Martinez N, Mansi J, Morales S, Ruiz-Borrego M, Minckwitz G von, Buyse M, Delaloge S, Bhandari M, Rosales AM, Galeano T, Fujita T, Luczak A, Barrios CH, Saura C, Rugo HS, Chien J, Johnston SR, Spencer M, Xu F, Barnett B, Chan A, Ejlertsen B. Abstract P2-13-01: Efficacy of neratinib in hormone receptor-positive patients who initiated treatment within 1 year of completing trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2+ early-stage breast cancer: Subgroup analyses from the phase III ExteNET trial. <i>Cancer Res.</i> 2019;79(4 Supplement):P2-13-01-P2-13-01. (abstrakt i plakat)
Gnant 2018a	Gnant M, Iwata H, Bashford AE, Separovic R, Murias A, Vicente E, Means-Powell JA, Mayer IA, Senecal FM, Hui R, De Boer RH, Chiu J, Armstrong A, Ruiz A, Bryce R, Ye Y, Chan A. Duration of extended adjuvant therapy with neratinib in early-stage HER2+ breast cancer after trastuzumab-based therapy: Exploratory analyses from the phase III ExteNET trial. <i>JCO.</i> 2018;36(15_suppl):524-524.
Ejlertsen 2017	Ejlertsen B, Chan A, Gnant M, Minckwitz G von, Delaloge S, Buyse M, O'Shaughnessy J, Mansi J, Moy B, Iwata H, Wong A, Ye Y, Means-Powell J, Hui R, Ruiz-Borrego M, Simon AR, Shen Z-Z, Holmes FA, Lesniewski-Kmak K, Martin M. Abstract P1-13-05: Timing of initiation of neratinib after completion of trastuzumab-based adjuvant therapy in early-stage HER2+ breast cancer: Exploratory analyses from the phase III ExteNET trial. <i>Cancer Res.</i> 2018;78(4 Supplement):P1-13-05-P1-13-05.
Ejlertsen 2018	Ejlertsen B, Barrios CH, Gokmen E, Robert N, Martinez N, Link JS, Morales S, Ruiz

- Borrego M, Bhandari M, Rai Y, Luczak A, Fujita T, Wong A, Yao B, Martin M. Timing of initiation of neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in early-stage HER2+ hormone receptor (HR)-negative breast cancer: Exploratory analyses from the phase III ExteNET trial. *JCO*. 2018;36(15_suppl):549-549.
- Ejlertsen 2019** Ejlertsen B, Holmes FA, Chia SKL, Iwata H, Moy B, Delaloge S, Xu F, Barnett B, Chan A, Martin M. Efficacy of neratinib in hormone receptor-positive (HR+) patients who initiated treatment within 1 year of completing trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2+ early-stage breast cancer (BC): subgroup analyses from the phase III ExteNET trial. *The Breast*. 2019;44:S18-S19.
- Jimenez 2017** Martin Jimenez M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, von Minckwitz G, Chia S, Mansi J, Barrios C, Gnant M, Tomasevic Z, Denduluri N, Separovic R, Kim S-B, Jakobsen EH, Bryce RP, Xu F, Buyse M, Chan A. 149ONeratinib after trastuzumab (T)-based adjuvant therapy in early-stage HER2+ breast cancer (BC): 5-year analysis of the phase III ExteNET trial. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_5).

13.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Chia SKL, Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, von Minckwitz G, Mansi J, Barrios CH, et al. PIK3CA alterations and benefit with neratinib: analysis from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III ExteNET trial. *Breast cancer research* 2019; 21(1):39
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia dodatkową, eksploracyjną analizę przeprowadzoną w populacji badania *ExteNET*, w której oceniano związek pomiędzy mutacjami genu PIK3CA a efektywnością neratynibu
- Iwata H, Masuda N, Kim S-B, Inoue K, Rai Y, Fujita T, Chiu J, Ohtani S, Takahashi M, Miyaki T, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients from Asia with early stage HER2-positive breast cancer. *Future oncology (London, England)* 2019
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawiająca dodatkową analizę do badania *ExteNET* - ocenę w podgrupie chorych z Azji; ocena w populacji azjatyckiej nie była zakładana w niniejszej analizie

13.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Brandao 2018** Brandao M, Ponde NF, Poggio F, Kotecki N, Salis M, Lambertini M, de Azambuja E. Combination therapies for the treatment of HER2-positive breast cancer: current and future prospects. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18(7):629-649
- Debiasi 2018** Debiasi M, Polanczyk CA, Ziegelmann P, Barrios C, Cao H, Dignam JJ, Goss P, Bychkovsky B, Finkelstein DM, Guindalini RS, et al. Efficacy of anti-HER2 agents in combination with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early and locally advanced HER2-positive breast cancer patients: a network meta-analysis. *Frontiers in oncology* 2018; 8(MAY)
- Denduluri 2018** Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, Holloway JN, Hurria A, King TA, Lyman GH, Partridge AH, Somerfield MR, Trudeau ME, Wolff AC, Giordano SH. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018; 36(23):2433-2443
- Kourie 2016** Kourie HR, Chaix M, Gombos A, Aftimos P, Awada A. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical efficacy of neratinib in HER2-positive breast cancer and breast cancer with HER2 mutations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12(8):947-957
- Paranjpe 2019** Paranjpe R, Basatneh D, Tao G, De Angelis C, Noormohammed S, Ekinci E, Abughosh S, Ghose R, Trivedi MV. Neratinib in HER2-Positive Breast Cancer Patients. *Ann Pharmacother* 2019; 53(6):612-620

13.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Bonnefoi H, Chakiba C. Category "viewpoints and debates" Is trastuzumab as a single agent obsolete in early breast cancer? Yes. <i>Breast</i> 2019; 43:146-148	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające debatę odnośnie użyteczności trastuzumabu stosowanego w monoterapii wczesnego raka piersi, w świetle wyników nowych badań klinicznych (w tym dotyczących neratynibu) - nie przedstawiono żadnych informacji odnośnie zastosowanej strategii wyszukiwania oraz żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
Chan A. Neratinib in HER-2-positive breast cancer: results to date and clinical usefulness. <i>Ther Adv Med Oncol</i> 2016; 8(5):339-350	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne dotyczące neratynibu stosowanego w leczeniu HER2+ raka piersi; autorzy nie opisać publikacji jako przeglądu systematycznego, nie podali również żadnych informacji odnośnie strategii wyszukiwania
Cherian MA, Ma CX. The role of neratinib in HER2-driven breast cancer. <i>Future Oncol</i> 2017	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia ocenę roli neratynibu w leczeniu HER2+ raka piersi - nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Deeks ED. Neratinib: First Global Approval. <i>Drugs</i> 2017; 77(15):1695-1704	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia informacje odnośnie neratynibu w kontekście uzyskania globalnego dopuszczenia do obrotu - nie przedstawiono żadnych informacji wskazujących na wykonanie przeglądu systematycznego badań klinicznych przedstawianych w opisie
Dhillon S. Neratinib in Early-Stage Breast Cancer: A Profile of Its Use in the EU. <i>Clin Drug Invest</i> 2019; 39(2):221-229	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące profil zastosowania neratynibu w Unii Europejskiej, przedstawiono wyniki badania <i>ExteNET</i> ale nie podano żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny badań klinicznych
Echavarría I, Lopez-Tarruella S, Marquez-Rodas I, Jerez Y, Martín M. Neratinib for the treatment of HER2-positive early stage breast cancer. <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> 2017; 17(8):669-679	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające ocenę neratynibu w leczeniu wczesnego, HER2+ raka piersi - nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Kang I, Dong S, Lu J, Xia B. Recent Developments in HER2-Directed Therapy in Breast Cancer. <i>Current Breast Cancer Reports</i> 2019	Brak znamion przeglądu systematycznego - w przeglądzie przedstawiono ostatnie osiągnięcia w rozwoju terapii celowanych na receptor HER2, w tym neratynibu, jednak nie przedstawiono żadnych informacji o wyszukiwaniu badań pierwotnych, które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny.
Kotecki N, Gombos A, Awada A. Adjuvant therapeutic approaches of HER2-positive breast cancer with a focus on neratinib maleate. <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> 2019	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia opracowanie wtórne oceniające terapie adjuwantowe stosowane w leczeniu HER2+ raka piersi, ze szczególnym uwzględnieniem neratynibu - nie przedstawiono w niej żadnych informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Kourie HR, El Rassy E, Clatot F, de Azambuja E, Lambertini M. Emerging treatments for HER2-positive early-stage breast cancer: focus on neratinib. <i>Onco Targets Ther</i> 2017; 10:3363-3372	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje nowe, pojawiające się terapie w leczeniu HER2+ raka piersi, ze szczególnym uwzględnieniem neratynibu - nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania badań klinicznych, nie przedstawiono również żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Lopez-Tarruella S, Jerez Y, Marquez-Rodas I, Martín M. Neratinib (HKI-272) in the treatment of breast cancer. <i>Future Oncol</i> 2012; 8(6):671-681	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające ocenę neratynibu w leczeniu raka piersi - nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

- Mates M, Fletcher GG, Freedman OC, Eisen A, Gandhi S, Trudeau ME, Dent SF. Systemic targeted therapy for her2-positive early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Curr Oncol* 2015; 22(Suppl 1):S114-22
- Mathew A, Romond EH. Systemic therapy for HER2-positive early-stage breast cancer. *Curr Probl Cancer* 2016; 40(2-4):106-116
- Miles J, White Y. Neratinib for the Treatment of Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer. *J Adv Pract Oncol* 2018; 9(7):750-754
- Pernas S, Barroso-Sousa R, Tolaney SM. Optimal treatment of early stage HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2018; 124(23):4455-4466
- Prove A, Dirix L. Neratinib for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(16):2243-2248
- Refae S, Pistilli B, Delalogue S. Extended anti-HER2 therapy in early breast cancer: Longer beats shorter?. *Curr Opin Oncol* 2016; 28(6):469-475
- Roussos Torres ET, Connolly RM. Optimizing HER2-Directed Therapy in Early-Stage Breast Cancer. *Curr Breast Cancer Rep* 2018; 10(4):262-273
- Rugo HS, Di Palma JA, Tripathy D, Bryce R, Moran S, Olek E, Bosserman L. The characterization, management, and future considerations for ErbB-family TKI-associated diarrhea. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 175(1):5-15
- Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(8):1015-1024
- Singh H, Walker AJ, Amiri-Kordestani L, Cheng J, Tang S, Balcazar P, Barnett-Ringgold K, Palmby TR, Cao X, Zheng N, Liu Q, Yu J, Pierce WF, Daniels SR, Sridhara R, Ibrahim A, Kluetz PG, Blumenthal GM, Beaver JA, Pazdur R. U.S. Food and drug administration approval: Neratinib for the extended adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2018; 24(15):3486-3491
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny opisujący strategie stosowane w leczeniu HER2+ raka piersi w 2014 roku - nie przedstawiono oceny neratynibu w przedłużonym leczeniu adjuwantowym
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające ocenę terapii stosowanych w leczeniu wczesnego, HER2+ raka piersi - nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające ocenę neratynibu w leczeniu wczesnego, HER2+ raka piersi - nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające ocenę terapii stosowanych w leczeniu wczesnego, HER2+ raka piersi - nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające ocenę neratynibu w leczeniu raka piersi - nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające ocenę efektu skrócenia/wydłużenia standardowego obecnie, 1-rocznego leczenia adjuwantowego; w ramach oceny uwzględniono neratynib - nie przedstawiono jednak żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające ocenę terapii stosowanych w leczeniu wczesnego, HER2+ raka piersi - nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - ogólny przegląd systematyczny mający na celu scharakteryzowanie biegunki towarzyszącej stosowaniu inhibitorów TKI z rodziny ErbB, opis sposobów jej kontroliowania oraz kierunek przyszłych badań i sposobów kontroli tego zdarzenia niepożądanego - w przeglądzie przytoczono wyniki badania *ExteNET*, jednak ocena neratynibu nie była celem opracowania, i przytoczone wyniki posłużyły głównie charakterystyce biegunki w trakcie leczenia, a nie ocenie bezpieczeństwa leku
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający kardiotoksyczność nowych terapii celowanych na receptor HER2+ - nie wykonano w nim oceny bezpieczeństwa neratynibu stosowanego w przedłużonym leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi HER2+
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie podsumowuje proces zatwierdzenia przez agencję FDA neratynibu w przedłużonym leczeniu wczesnego, HER2+ raka piersi, nie podano jednak żadnych informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Tiwari SR, Mishra P, Abraham J. Neratinib, A Novel HER2-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor. Clin Breast Cancer 2016; 16(5):344-348	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające ogólną ocenę neratynibu - nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Zhao B, Zhao H, Zhao J. Impact of hormone receptor status on the efficacy of HER2-targeted treatment. Endocr Relat Cancer 2018; 25(6):687-697	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający wpływ statusu receptorów hormonalnych na efektywność leczenia inhibitorów HER2+, brak osobnych wyników dla neratynibu stosowanego w przedłużonym leczeniu adjuwantowym, jest tylko ogólna ocena wpływu statusu receptorów hormonalnych na efektywność grupy leków (uwzględniono wyniki badania <i>ExteNET</i> w metaanalizie danych z pozostałymi badaniami prezentującymi wyniki dla różnych leków)
Zimmer A S, Denduluri N. When to Add Additional Anti-HER2 Therapy to Adjuvant Trastuzumab. Curr Oncol Rep 2019; 21(12)	Brak znamion przeglądu systematycznego - w opracowaniu wtórnym przedstawiono dyskusję na temat optymalnego prowadzenia terapii adjuwantowej w HER2+ raku piersi, autorzy przedyskutowali rolę neratynibu jako dodatkowej blokady anty-HER2 stosowanej w leczeniu adjuwantowym, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny.

13.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 16 grudnia 2019 roku.

Tabela 58. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	neratinib[all]	321
2	breast cancer[all]	397600
3	#1 AND #2	212
4	early[all]	1516220
5	non-metastatic[all]	5438
6	adjuvant[all]	333579
7	#4 OR #5 OR #6	1824202
8	#3 AND #7	84

Tabela 59. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('neratinib' OR 'neratinib'/exp OR neratinib) AND [embase]/lim	1733
2	('breast cancer'/exp OR (breast AND cancer)) AND [embase]/lim	540325
3	#1 AND #2	1132
4	early AND [embase]/lim	1743076
5	'non metastatic' AND [embase]/lim	9825
6	adjuvant AND [embase]/lim	252336
7	#4 OR #5 OR #6	1966246
8	#3 AND #7	444

Tabela 60. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	neratinib	90
2	[mh "breast cancer"] OR breast cancer	36857
3	#1 AND #2	75
4	early	117050
5	non-metatstatic OR "non metastatic"	920
6	adjuvant	30804

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
7	#4 OR #5 OR #6	143073
8	#3 AND #7	46

13.8 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 61. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *ExteNET*

Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane badanie III fazy		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (2R, B2, W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	495 ośrodków w 40 krajach (w tym w Polsce)	Sponsor	Wyeth, Pfizer, Puma Biotechnology
Okres obserwacji	<p>Początkowo okres obserwacji obejmował 2 lata, następnie obserwację wydłużono do 5 lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> Okres obserwacji do 2 lat po randomizacji, mediana, neratynib vs placebo (<i>Chan 2016</i>): <ul style="list-style-type: none"> Od ostatniej dawki trastuzumabu do randomizacji: 4,4 miesiąca (IQR: 1,6; 10,4) vs 4,6 miesiąca (IQR: 1,5; 10,8) – oryginalny protokół; 7,1 miesiąca (IQR: 6-14,7) vs 8,2 miesiąca (IQR: 2,6; 14,6) – zmieniony protokół; 2,5 miesiąca (IQR: 1,3; 5,8) vs 2,6 miesiąca (IQR: 1,2; 5,7) – pacjentki włączone do badania po zmianie w protokole Czasu leczenia: 353 dni (IQR: 1; 406) vs 360 dni (IQR: 1; 401) Czasu obserwacji: 24 miesiące (IQR: 20; 25) vs 24 miesiące (IQR: 22; 25) <p>Okres obserwacji od 2 do 5 lat po randomizacji, mediana, neratynib vs placebo (<i>Martin 2017</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas leczenia (dni): 353 (IQR: 76; 363) vs 360 (IQR: 350; 365) Czas obserwacji (lata): 5,2 (IQR: 2,1; 5,3) vs 5,3 (IQR: 2,2; 5,3) Obserwowani pacjenci przez ≥ 5 lat: 885 (62%) vs 927 (65%) 		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Początkowo założono, że uwzględnienie 3850 pacjentek w badaniu pozwoli z mocą statystyczną co najmniej 90% wykryć współczynnik HR o wielkości 0,7 przy dwustronnym poziomie istotności 5%. Ostatecznie uwzględniono 2840 pacjentek, co pozwoliło na wykrycie z mocą 88% HR o wielkości 0,667 przy dwustronnym poziomie istotności 5%.</p>		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Dwustronny testy log-rank ze stratyfikacją – testowanie punktów końcowych typu „czas do zdarzenia” Stratyfikowany model regresji Cox’a – HR pomiędzy analizowanymi grupami przy 95% CI Metoda Kaplana-Meiera – oszacowanie wskaźników 2-letnich przeżycia Model ryzyka konkurującego i test Gray’a – ocena różnic pomiędzy grupami w skumulowanym prawdopodobieństwie wystąpienia przerzutów do OUN ANCOVA – porównanie jakości życia (wartość końcowa vs wartość początkowa) <p>Wszystkie analizy statystyczne wykonano w programie SAS (wersja 9.2 lub późniejsza)</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS, z ang. <i>invasive-disease-free survival</i>) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. <i>disease-free survival</i>) Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS, z ang. <i>distance-disease-free-survival</i>) Czas do odległego nawrotu (TDR, z ang. <i>time to disease recurrence</i>) Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. <i>health-related quality of life</i>) Nawroty w OUN (CNSR, z ang. <i>central nervous system recurrence</i>) 		

ExteNET (publikacje *Chan 2016, Martin 2017, Mortimer 2019, Delalogue 2019, oraz doniesienia Chia 2017, Gnant 2018, Ejlertsen 2019, Gnant 2018a, Ejlertsen 2017, Ejlertsen 2018, Jimenez 2017; NCT00878709*)

Interwencja i komparatory

Neratynib [NER] – 240 mg/d doustnie przez 12 miesięcy

Placebo [PBO] – raz na dobę, doustnie przez 12 miesięcy

Dopuszczano zmniejszenie dawki neratynibu ze względu na toksyczność leku. Leczenie przerywano w przypadku braku tolerancji na najniższą dawkę lub po wstrzymaniu leczenia na okres > 3 tygodni.

Mediana względnej intensywności dawki leku: neratynib- 82% (zakres: 0,3; 105,5) vs placebo- 98% (zakres: 1,1; 108,5) – analiza do 2 lat po randomizacji (*Chan 2016*)

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety ≥18 lat (≥20 lat w Japonii), ▪ Histologicznie potwierdzony, HER2+ operacyjny rak piersi w stadium 2-3c (1-3 w oryginalnym protokole, 2-3c po poprawce wprowadzonej w lutym 2010) ▪ Znany status ekspresji receptorów hormonalnych przed włączeniem do badania ▪ Brak potwierdzonych przez badania kliniczne oraz radiologiczne nawrotów oraz przerzutów w momencie rozpoczęcia badania ▪ Ukończenie leczenia neoadjuwantowego oraz adjuwantowego z trastuzumabem w ciągu roku przed randomizacją (2 lata w pierwotnym protokole) ▪ Status sprawności ECOG wynoszący 0 lub 1 ▪ Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych ▪ Prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Istotne klinicznie choroby serca, przewodu pokarmowego oraz choroby psychiatryczne ▪ Brak możliwości poknięcia leków doustnych 					
Charakterystyka populacji [^]	wiek, mediana (IQR) [lata]	stan menopauzalny przy rozpoznaniu, n (%)	liczba zajętych węzłów chłonnych, n (%)	status receptorów hormonalnych [#] , n (%)	schemat wcześniejszej terapii trastuzumabem, n (%)	
Neratynib N = 1420	52 (45; 59)	przed menopauzą: 663 (47%) po menopauzie: 757 (53%)	0: 335 (24%) 1-3: 664 (47%) ≥ 4: 421 (30%)	(+):816 (57%) (-):604 (43%)	równoległy: 884 (62%) sekwencyjny: 536 (38%)	
PBO N = 1420	52 (45; 60)	przed menopauzą: 664 (47%) po menopauzie: 756 (53%)	0: 336 (24%) 1-3: 664 (47%) ≥ 4: 420 (30%)	(+):815 (57%) (-):605 (43%)	równoległy: 886 (62%) sekwencyjny: 534 (38%)	

[^] charakterystyka podana dla populacji ITT;

[#] dotyczy receptorów ER, PR.

Wyjściowe różnice między grupami W badaniu podano, że analizowane grupy były zbalansowane pod względem cech klinicznych i demograficznych.

Przeływ chorych	Skryning	Randomizacja	Populacja ITT	Populacja bezpieczeństwa	Zakończenie leczenia	Przerwanie leczenia	Przerwanie leczenia z powodu AEs	Utrata z obserwacji
Neratynib, n (%)		1420 (100%)	1420 (100%)	1408 (99,2%)	860 (61,1%)	548 (63,7%)	372 (67,9%)	5 (<1%)*
PBO, n (%)	3278	1420 (100%)	1420 (100%)	1408 (99,2%)	1167 (82,9%)	241 (20,7%)	72 (29,9%)	4 (<1%)
Ogółem, n (%)		2840 (100%)	2840 (100%)	2816 (99,2%)	2027 (72%)	789 (38,9%)	444 (56,3%)	9 (<1%)

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

ExteNET (publikacje *Chan 2016, Martin 2017, Mortimer 2019, Delaloge 2019*, oraz doniesienia *Chia 2017, Gnant 2018, Ejlertsen 2019, Gnant 2018a, Ejlertsen 2017, Ejlertsen 2018, Jimenez 2017; NCT00878709*)

Wyniki

Analiza skuteczności, NER vs PBO:

Populacja HR+ i neratynib ≤ 1 roku od zakończenia trastuzumabu, bez uzyskania pCR po terapii neoadjuwantowej (*Gnant 2018*):

- **przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS):**

- po 2 latach, 89,8% vs 85,2%, HR = 0,64 (95% CI: 0,30; 1,29)
- po 5 latach, 85,0% vs 77,6%, HR = 0,60 (95% CI: 0,33; 1,07)

Populacja HR+ i neratynib ≤ 1 roku od zakończenia trastuzumabu, z zajęciem węzłów chłonnych (*Gnant 2018*):

- **przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS):**

- po 5 latach, HR = 0,60 (95% CI: 0,42; 0,85)

Populacja HR+ i neratynib ≤ 1 roku od zakończenia trastuzumabu (*Gnant 2018*):

- **przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS):**

- po 2 latach, 95,3% vs 90,8%, HR = 0,49 (95% CI: 0,30; 0,78), p = 0,002
- po 5 latach, 90,8% vs 85,7%, HR = 0,58 (95% CI: 0,41; 0,82), p = 0,002

- **przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS):**

- po 2 latach: HR = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,71), p < 0,001
- po 5 latach: HR = 0,55 (95% CI: 0,39; 0,77), p < 0,001

- **czas do odległego nawrotu raka piersi (TDR):**

- po 2 latach: HR = 0,53 (95% CI: 0,30; 0,89), p = 0,017
- po 5 latach: HR = 0,58 (95% CI: 0,39; 0,85), p = 0,005

- **przeżycie wolne od jakiegokolwiek odległej choroby (DDFS):**

- po 2 latach: HR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,88), p = 0,015
- po 5 latach: HR = 0,57 (95% CI: 0,39; 0,83), p = 0,003

- **nawroty OUN; skumulowana częstość:**

- po 2 latach, 0,34% vs 1,01%, p = 0,187
- po 5 latach: 0,69% vs 2,09%, p = 0,055

Populacja ITT:

- **przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS):**

- po 2 latach, n (%): 70 (5,0) vs 109 (7,7%), HR = 0,67 (95% CI: 0,50; 0,91), p = 0,0009
- po 5 latach, n (%): 116 (8,2*) vs 163 (11,2*), HR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,92), p = 0,083

- **przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS):**

- po 2 latach: HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,84), p = 0,0017
- po 5 latach: HR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89), p = 0,0035

- **czas do odległego nawrotu raka piersi (TDR):**

- po 2 latach, n (%): 52 (3,7) vs 75 (5,3), HR = 0,71 (95% CI: 0,50; 1,00)
- po 5 latach: HR = 0,79 (95% CI: 0,60; 1,03), p = 0,078

- **przeżycie wolne od jakiegokolwiek odległej choroby (DDFS):**

- po 2 latach, n (%): 54 (3,8) vs 77 (5,4), HR = 0,75 (95% CI: 0,53; 1,04), p = 0,089
- po 5 latach: HR = 0,78 (95% CI: 0,53; 1,04), p = 0,065

- **jakość życia związana ze zdrowiem:** zaobserwowano istotne zmniejszenie jakości życia wśród pacjentek leczonych neratynibem w porównaniu do placebo w ciągu pierwszego miesiąca badania. W kolejnych miesiącach badania nie stwierdzono takich różnic. Autorzy podkreślili, że okresowe, odwracalne pogorszenie jakości życia w pierwszym miesiącu leczenia może wynikać z częstego występowania biegunki.

- **nawroty OUN; skumulowana częstość:**

ExteNET (publikacje *Chan 2016, Martin 2017, Mortimer 2019, Delalogue 2019, oraz doniesienia Chia 2017, Gnant 2018, Ejlertsen 2019, Gnant 2018a, Ejlertsen 2017, Ejlertsen 2018, Jimenez 2017; NCT00878709*)

- po 2 latach, % (95% CI): 0,91 (0,49; 1,95) vs 1,25 (0,75; 1,99); p = 0,44
- po 5 latach: 1,3 (0,8; 2,1) vs 1,8 (1,2; 2,7); p = 0,0333

Analiza bezpieczeństwa, NER vs PBO:

Populacja HR+ i neratynib \leq 1 roku od zakończenia trastuzumabu, bez uzyskania pCR po terapii neoadjuwantowej (*Gnant 2018*):

- **poszczególne AEs w stopniu 3, n* (%):**
 - biegunka: 258 (39,0%) vs 7 (1%)
 - nudności: 7 (1%) vs 7 (<1%)
 - zmęczenie: 13 (2%) vs 7 (<1%)
- **AEs prowadzące do redukcji dawki leku, n* (%):** 203 (30,7%) vs 13 (2,0%)
- **AEs prowadzące do wstrzymania leczenia, n* (%):** 280 (42,3%) vs 75 (11,4%)
- **AEs prowadzące do hospitalizacji, n* (%):** 41 (6,2%) vs 5,3%

Populacja oceny bezpieczeństwa:

- **poszczególne AEs w stopniu 1-2, n (%*):**
 - biegunka: 781 (55,5%) vs 476 (33,8%)
 - nudności: 579 (41,1%) vs 301 (21,4%)
 - zmęczenie: 359 (25,5%) vs 276 (19,6%)
 - wymioty: 322 (22,9%) vs 107 (7,6%)
 - bóle brzucha: 314 (22,3%) vs 141 (10,0%)
 - ból głowy: 269 (19,1%) vs 269 (19,1%)
 - bóle w nadbrzuszu: 201 (14,3%) vs 93 (6,6%)
 - wysypka: 205 (14,6%) vs 100 (7,1%)
 - obniżony apetyt: 166 (11,8%) vs 40 (2,8%)
 - skurcze mięśni: 157 (11,2%) vs 44 (3,1%)
 - zawroty głowy: 143 (10,2%) vs 125 (8,9%)
 - ból stawów: 84 (6,0%) vs 158 (11,2%)
- **poszczególne AEs w stopniu \geq 3, n (%*):**
 - biegunka: 562[#] (39,9%) vs 23 (1,6%)
 - nudności: 26 (1,8%) vs 2 (0,1%)
 - zmęczenie: 23 (1,6%) vs 6 (0,4%)
 - wymioty: 47 (3,3%) vs 5 (0,4%)
 - bóle brzucha: 24 (1,7%) vs 3 (0,2%)
 - ból głowy: 8 (0,6%) vs 6 (0,4%)
 - bóle w nadbrzuszu: 11 (0,8%) vs 3 (0,2%)
 - wysypka: 5 (0,4%) vs 0 (0%)
 - obniżony apetyt: 3 (0,2%) vs 0 (0%)
 - skurcze mięśni: 1 (0,1%) vs 1 (0,1%)
 - zawroty głowy: 3 (0,2%) vs 3 (0,2%)
 - ból stawów: 2 (0,1%) vs 4 (0,3%)
- **ciężkie (serious) AEs, n (%*):**
 - SAEs ogółem: 103 (7,3%) vs 85 (6,0%)
 - biegunka: 22 (1,6%) vs 1 (0,1%)

ExteNET (publikacje Chan 2016, Martin 2017, Mortimer 2019, Delalogue 2019, oraz doniesienia Chia 2017, Gnant 2018, Ejlersen 2019, Gnant 2018a, Ejlersen 2017, Ejlersen 2018, Jimenez 2017; NCT00878709)

- wymioty: 12 (0,9%) vs 1 (0,1%)
- odwodnienie: 9 (0,6%) vs 1 (0,1%)
- **AEs prowadzące do przerwania leczenia, n (%*):**
 - ogółem: 372 (26,4%) vs 72 (5,1%)
 - biegunka: 237 (16,8%) vs 3 (0,2%)
- **AEs prowadzące do zgonu, n (%*):**
 - zgony ogółem: 4 (0,3%) vs 3 (0,2%)
 - nieustalona przyczyna zgonu: 2 (0,1%) vs 0 (0%)
 - pierwotny guz mózgu: 1 (0,1%) vs 0 (0%)
 - ostra białaczka szpikowa: 1 (0,1%) vs 0 (0%)
 - krwotok mózgowy: 0 (0%) vs 1 (0,1%)
 - zawał mięśnia sercowego: 0 (0%) vs 1 (0,1%)
 - rak żołądka: 0 (0%) vs 1 (0,1%)
- **pozostałe AEs niezależnie od stopnia nasilenia ciężkości, n (%*):**
 - wydłużenie odstępu QT: 43 (3,1%) vs 93 (6,6%)
 - zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory ≥ 2 stopnia: 19 (1,3%) vs 15 (1,1%)
 - śródmiąższowa choroba płuc: 2 (0,1%) vs 1 (0,1%)
 - zapalenie płuc: 1 (0,1%) vs 1 (0,1%)
 - zwłóknienie płuc: 1 (0,1%) vs 2 (0,1%)
 - dodatkowy nowotwór: 11 (0,8%) vs 11 (0,8%)
- **spontaniczne AEs, n (%*) (Martin 2017):**
 - jakiegokolwiek AE: 62 (4,4%) vs 72 (5,1%)
 - zapalenie tkanki łącznej: 3 (0,2%) vs 4 (0,3%)
 - ostry zawał mięśnia sercowego: 2 (0,1%) vs 1 (0,1%)
 - gruczolakorak jelita grubego: 2 (0,1%) vs 2 (0,1%)
 - biegunka: 2 (0,1%) vs 0 (0%)
 - złamanie kręgow łędźwiowych: 2 (0,1%) vs 0 (0%)
 - złośliwe nowotwory płuc: 2 (0,1%) vs 0 (0%)
 - odmiedniczkowe zapalenie nerek: 2 (0,1%) vs 0 (0%)
 - rak odbytnicy: 2 (0,1%) vs 0 (0%)
 - omdlenia: 2 (0,1%) vs 0 (0%)
 - zapalenie wyrostka robaczkowego: 0 (0%) vs 2 (0,1%)
 - zapalenie płuc: 1 (0,1%) vs 2 (0,1%)
 - artroplastyka stawu kolanowego: 0 (0%) vs 2 (0,1%)
 - nowotwór złośliwy: 0 (0%) vs 2 (0,1%)
 - torbiel jajnika: 0 (0%) vs 2 (0,1%)
 - złamanie kości piszczelowej: 0 (0%) vs 2 (0,1%)
- **uporczywa biegunka, n (%*) (Mortimer 2019):**
 - uporczywa biegunka: 68 (4,8%) vs 15 (1,1%)
- **konieczność hospitalizacji lub modyfikacji leczenia w związku z biegunką, n (%*) (Mortimer 2019):**
 - hospitalizacja: 20 (1,4%) vs 1 (0,1%)
 - przerwanie leczenia: 237 (16,8%) vs 3 (0,2%)
 - przerwanie badania: 23 (1,6%) vs 0 (0%)

ExteNET (publikacje *Chan 2016, Martin 2017, Mortimer 2019, Delaloge 2019*, oraz doniesienia *Chia 2017, Gnant 2018, Ejlertsen 2019, Gnant 2018a, Ejlertsen 2017, Ejlertsen 2018, Jimenez 2017*; NCT00878709)

- redukcja dawki: 372 (26,4%) vs 8 (0,6%)
- wstrzymanie dawki: 477 (33,9%) vs 26 (1,8%)

Uwagi

- pacjenci byli poddawani randomizacji w okresie od 9 lipca 2009 do 24 października 2011
- randomizacja została przeprowadzona w stosunku 1:1 z permutacją w blokach i czynnikami stratyfikacji
- badanie podwójnie zaślepienie – zarówno badacze, jak i pacjentki byli zaślepieni w zakresie stosowanej interwencji. Przydział pacjentów został ujawniony jednemu ze sponsorów (*Puma Biotechnology*) po głównej analizie (lipiec 2014)
- w badaniu *ExteNET* przedstawiono wyniki w podgrupach uwzględniających status receptora hormonalnego, okres przeprowadzenia terapii trastuzumabem, brak całkowitej odpowiedzi patologicznej pCR oraz zajęcie węzłów chłonnych
- *Chan 2016* – główna analiza
- *Martin 2017* – uaktualnione wyniki z dłuższego okresu obserwacji
- *Delaloge 2019* – wyniki oceny jakości życia
- doniesienia konferencyjne: *Chia 2017* (dodatkowa analiza w podgrupie chorych z nowotworem HR+), *Gnant 2018, Ejlertsen 2019* (analiza w podgrupie chorych z nadekspresją receptorów hormonalnych, które rozpoczęły leczenie w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem), *Gnant 2018a* (dodatkowe wyniki w podgrupach wyróżnionych względem czasu leczenia neratynibem), *Ejlertsen 2017, Ejlertsen 2018* (analiza w podgrupach wyróżnionych względem czasu rozpoczęcia terapii neratynibem po terapii trastuzumabem), *Jimenez 2017* (dodatkowe dane odnośnie analizy w podgrupach).

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

jedna pacjentka miała biegunkę w 4 st. nasilenia;

^ populacja, która została wyróżniona po poprawce w protokole (*ang. Amended intention-to-treat*): wszystkie pacjentki, które miały przerzuty do węzłów chłonnych oraz podlegały randomizacji do 1 roku od momentu zakończenia leczenia trastuzumabem

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	20
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	20
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	20
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	21
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	26
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pertuzumabu skojarzonego z trastuzumabem i standardową chemioterapią w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi.....	27
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>ExteNET</i>	33
Tabela 8. Najważniejsze zmiany w protokole badania <i>ExteNET</i>	34
Tabela 9. Przepływ pacjentek w badaniu <i>ExteNET</i> ; NER vs PBO; (publikacja <i>Martin 2017</i>).....	36
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>ExteNET</i> przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.....	38
Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania; ITT; badanie <i>ExteNET</i> (publikacja <i>Chan 2016</i> i <i>Martin 2017</i>).....	40
Tabela 12. Charakterystyki wyjściowe pacjentów, NER vs PBO, badanie <i>ExteNET</i> (publikacja <i>Martin 2017</i>).....	42
Tabela 13. Charakterystyki wyjściowe pacjentów, NER vs PBO, badanie <i>ExteNET</i> (plakat konferencyjny <i>Gnant 2018</i>).....	45
Tabela 14. Ocena wiarygodności zewnętrznej.....	47
Tabela 15. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane, próba <i>ExteNET</i> , NER vs PBO.....	51
Tabela 16. Definicja punktów końcowych stosowanych w badaniu <i>ExteNET</i> (<i>Chan 2016</i>).....	53
Tabela 17. Zgony w podziale na przyczynę, badanie <i>ExteNET</i> (<i>Martin 2017</i>).....	54
Tabela 18. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS); populacja ITT; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Chan 2016</i> , <i>Martin 2017</i>).....	55
Tabela 19. Odległe i miejscowe nawroty choroby inwazyjnej; 2-letni okres obserwacji; populacja ITT; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Chan 2016</i>).....	56
Tabela 20. Odległe i miejscowe nawroty choroby; 5-letni okres obserwacji; populacja ITT; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Martin 2017</i>).....	58
Tabela 21. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS); populacja chorych z nowotworem HR+; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (publikacja <i>Chan 2016</i> , doniesienie <i>Chia 2017</i>).....	59

Tabela 22. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; podgrupa chorych HR+ z rozpoczęciem neratynibu w czasie \leq 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Ejlertsen 2019, Gnant 2018</i>).	60
Tabela 23. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; analiza w podgrupach uwzględniających charakterystyki kliniczne i demograficzne wśród pacjentek wśród chorych rozpoczynających leczenie neratynibem w ciągu roku od zakończenia leczenia trastuzumabem; 5-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Martin 2017, Jimenez 2017</i>).	62
Tabela 24. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; analiza w podgrupach uwzględniających charakterystyki kliniczne i demograficzne; 2-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Chan 2016</i>).	66
Tabela 25. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; analiza w podgrupach uwzględniających charakterystyki kliniczne i demograficzne; 5-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Martin 2017, Jimenez 2017</i>).	69
Tabela 26. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) w podgrupach wyróżnionych względem czasu od zakończenia leczenia trastuzumabem do rozpoczęcia leczenia neratynibem; 5-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (doniesienia <i>Ejlertsen 2017, Ejlertsen 2018</i>).	73
Tabela 27. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) w podgrupach wyróżnionych względem czasu trwania terapii neratynibem; 5-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Gnant 2018a</i>).	74
Tabela 28. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS); 5-letni okres obserwacji; populacja ITT; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Jimenez 2017</i>).	75
Tabela 29. Przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS); NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Chan 2016, Martin 2017</i>).	76
Tabela 30. Przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS); populacja chorych z nowotworem HR+; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (doniesienie <i>Chia 2017</i>).	76
Tabela 31. Przeżycie wolne od choroby (DFS-DCIS); podgrupa chorych HR+ z rozpoczęciem neratynibu w czasie \leq 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Gnant 2018</i>).	77
Tabela 32. Czas do odległego nawrotu (TDR); populacja ITT; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Chan 2016, Martin 2017</i>).	78
Tabela 33. Czas do odległego nawrotu (TDR); populacja chorych z nowotworem HR+; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (doniesienie <i>Chia 2017</i>).	78
Tabela 34. Czas do odległego nawrotu raka piersi (TDR); podgrupa chorych HR+ z rozpoczęciem neratynibu w czasie \leq 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Gnant 2018</i>).	79
Tabela 35. Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS); 2-letni okres obserwacji; populacja ITT; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Chan 2016, Martin 2017</i>).	80
Tabela 36. Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS); populacja chorych z nowotworem HR+; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (doniesienie <i>Chia 2017</i>).	80
Tabela 37. Przeżycie wolne od odległej choroby (DDFS); podgrupa chorych HR+ z rozpoczęciem neratynibu w czasie \leq 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Gnant 2018</i>).	81

Tabela 38. Skumulowana częstość nawrotów do OUN (CNSR); populacja ITT; NER vs PBO, badanie <i>ExteNET</i> (Chan 2016).	82
Tabela 39. Skumulowana częstość nawrotów do OUN (CNSR); chore z nowotworem HR+ otrzymujące neratynib w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem; NER vs PBO, badanie <i>ExteNET</i> (Gnant 2018).	83
Tabela 40. Średnie różnice zmian wyników punktacji w kwestionariuszach jakości życia i ich podskal w stosunku do wartości wyjściowych; 2- letni okres obserwacji; populacja ITT; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (Delaloge 2019).	84
Tabela 41. Średnia różnica średnich zmian w punktacji FACT-B ogółem w podgrupie pacjentek uwzględniającej region; 2-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (Delaloge 2019).	85
Tabela 42. Średnia zmiana punktacji w skali FACT-B i EQ-5D w podgrupie pacjentek, u których wystąpiła biegunka; 2-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (Delaloge 2019).	86
Tabela 43. Średnia zmiana punktacji w skali FACT-B ogółem w podgrupie pacjentek, które zakończyły leczenie; 2-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (Delaloge 2019).	87
Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa w podgrupie chorych z nowotworem HR+, otrzymujących neratynib w ciągu roku od zakończenia terapii trastuzumabem; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (Gnant 2018).	88
Tabela 45. Poszczególne AEs w stopniu 1-2; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (Chan 2016).	89
Tabela 46. Poszczególne AEs w stopniu ≥ 3 ; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (Chan 2016).	91
Tabela 47. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs); NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (Chan 2016).	93
Tabela 48. AEs prowadzące do przerwania leczenia; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (Chan 2016).	94
Tabela 49. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (Chan 2016).	94
Tabela 50. Pozostałe zdarzenia niepożądane; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (Chan 2016).	95
Tabela 51. Spontaniczne AEs; NER vs PBO, badanie <i>ExteNET</i> (Martin 2017).	96
Tabela 52. Częstość występowania uporczywej biegunki; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (Mortimer 2019).	98
Tabela 53. Częstość występowania hospitalizacji, przerwania leczenia, przerwania badania, redukcji dawkowania, wstrzymania dawki z powodu biegunki; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (Mortimer 2019).	99
Tabela 54. Działania niepożądane w wyniku przyjmowania produktu leczniczego Nerlynx w badaniach z zastosowaniem monoterapii u pacjentek z rakiem piersi	101
Tabela 55. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	121
Tabela 56. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	122
Tabela 57. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).	124
Tabela 58. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	137
Tabela 59. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	137

Tabela 60. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane...	137
Tabela 61. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>ExteNET</i>	139

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	32
Wykres 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>ExteNET</i> przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.	40
Wykres 3. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; analiza w podgrupach uwzględniających charakterystyki kliniczne i demograficzne; 2-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Chan 2016</i>).	68
Wykres 4. Przeżycie wolne of choroby inwazyjnej; analiza w podgrupach uwzględniających charakterystyki kliniczne i demograficzne; 5-letni okres obserwacji; NER vs PBO; badanie <i>ExteNET</i> (<i>Martin 2017</i>).	72

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytuczne 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/wytuczne-hta/>
- APD Nerlynx 2019** Analiza problemu decyzyjnego: Nerlynx (neratynib) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy. Aestimo Kraków 2019
- 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.
- Brandao 2018** Brandao M, Ponde NF, Poggio F, Kotecki N, Salis M, Lambertini M, de Azambuja E. Combination therapies for the treatment of HER2-positive breast cancer: current and future prospects. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18(7):629-649
- Chan 2016** Chan A, Delalogue S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, Robert NJ, Silovski T, Gokmen E, von Minckwitz G, Ejlertsen B, Chia SK, Mansi J, Barrios CH, Gnant M, Buyse M, Gore I, Smith J 2nd, Harker G, Masuda N, Petrakova K, Zotano AG, Iannotti N, Rodriguez G, Tassone P, Wong A, Bryce R, Ye Y, Yao B, Martin M. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(3):367-377
- Chia 2017** Chia SKL, Martin M, Iwata H, Moy B, Lalani AS, Holmes FA, Mansi J, Minckwitz G von, Buyse M, Delalogue S, Ejlertsen B, Yao B, Rosales AM, Hellerstedt B, Cold S, Inoue K, Shen Z-Z, Galeano T, Barrios CH, Chan A. Abstract P1-13-03: Effects of neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in hormone receptor-positive HER2+ early-stage breast cancer: Exploratory analyses from the phase III ExteNET trial. *Cancer Res.* 2018;78(4 Supplement):P1-13-03-P1-13-03.
- ChPL Nerlynx 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nerlynx.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nerlynx>
Data ostatniego dostępu: 15.11.2019 r.
- 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.
- Debiasi 2018** Debiasi M, Polanczyk CA, Ziegelmann P, Barrios C, Cao H, Dignam JJ, Goss P, Bychkovsky B, Finkelstein DM, Guindalini RS, et al. Efficacy of anti-HER2 agents in combination with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early and locally advanced HER2-positive breast cancer patients: a network meta-analysis. *Frontiers in oncology* 2018; 8(MAY)
- Delalogue 2019** Delalogue S, Cella D, Ye Y, Buyse M, Chan A, Barrios CH, Holmes FA, Mansi J, Iwata H, Ejlertsen B, et al. Effects of neratinib on health-related quality of life in women with HER2-positive early-stage breast cancer: longitudinal analyses from the randomized phase III ExteNET trial. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2019; 30(4):567-574
- Denduluri 2018** Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, Holloway JN, Hurria A, King TA, Lyman GH, Partridge AH, Somerfield MR, Trudeau ME, Wolff AC, Giordano SH. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018; 36(23):2433-2443

- Ejlertsen 2017** Ejlertsen B, Chan A, Gnant M, Minckwitz G von, Delaloge S, Buyse M, O'Shaughnessy J, Mansi J, Moy B, Iwata H, Wong A, Ye Y, Means-Powell J, Hui R, Ruiz-Borrego M, Simon AR, Shen Z-Z, Holmes FA, Lesniewski-Kmak K, Martin M. Abstract P1-13-05: Timing of initiation of neratinib after completion of trastuzumab-based adjuvant therapy in early-stage HER2+ breast cancer: Exploratory analyses from the phase III ExteNET trial. *Cancer Res.* 2018;78(4 Supplement):P1-13-05-P1-13-05.
- Ejlertsen 2018** Ejlertsen B, Barrios CH, Gokmen E, Robert N, Martinez N, Link JS, Morales S, Ruiz Borrego M, Bhandari M, Rai Y, Luczak A, Fujita T, Wong A, Yao B, Martin M. Timing of initiation of neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in early-stage HER2+ hormone receptor (HR)-negative breast cancer: Exploratory analyses from the phase III ExteNET trial. *JCO.* 2018;36(15_suppl):549-549.
- Ejlertsen 2019** Ejlertsen B, Holmes FA, Chia SKL, Iwata H, Moy B, Delaloge S, Xu F, Barnett B, Chan A, Martin M. Efficacy of neratinib in hormone receptor-positive (HR+) patients who initiated treatment within 1 year of completing trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2+ early-stage breast cancer (BC): subgroup analyses from the phase III ExteNET trial. *The Breast.* 2019;44:S18-S19.
- EMA 2019** European Medicines Agency. What are the risks associated with Tecentriq?.
Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nerlynx>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.
- EQ-5D 2015** van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide. Basic Information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1, April 2015.
Dostęp on-line pod adresem:
https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf
- EudraVigilance 2019** EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/en/index.html>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.
- FACIT 2019** Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). Questionnaire FACT-B. Dostępne online pod adresem: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>. Data ostatniego dostępu: 27 listopada 2019.
- FDA 2017** FDA. Nerlynx. Highlihgts of prescribing information. Revised: 07/2017. Dostęp on-line pod adresem:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208051s000lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.
- FDA 2019** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard.
Dostęp on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.
- Gnant 2018** Gnant M, Martin M, Holmes F-A, Jackisch C, Chia SK, Iwata H, Moy B, Martinez N, Mansi J, Morales S, Ruiz-Borrego M, Minckwitz G von, Buyse M, Delaloge S, Bhandari M, Rosales AM, Galeano T, Fujita T, Luczak A, Barrios CH, Saura C, Rugo HS, Chien J, Johnston SR, Spencer M, Xu F, Barnett B, Chan A, Ejlertsen B. Abstract P2-13-01: Efficacy of neratinib in hormone receptor-positive patients who initiated treatment within 1 year of completing trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2+ early-stage breast cancer: Subgroup analyses from the phase III ExteNET trial. *Cancer Res.* 2019;79(4 Supplement):P2-13-01-P2-13-01. (abstrakt i plakat)

- Gnant 2018a** Gnant M, Iwata H, Bashford AE, Separovic R, Murias A, Vicente E, Means-Powell JA, Mayer IA, Senecal FM, Hui R, De Boer RH, Chiu J, Armstrong A, Ruiz A, Bryce R, Ye Y, Chan A. Duration of extended adjuvant therapy with neratinib in early-stage HER2+ breast cancer after trastuzumab-based therapy: Exploratory analyses from the phase III ExteNET trial. *JCO*. 2018;36(15_suppl):524-524.
- 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.
- 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.
- Jimenez 2017** Martin Jimenez M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, von Minckwitz G, Chia S, Mansi J, Barrios C, Gnant M, Tomasevic Z, Denduluri N, Separovic R, Kim S-B, Jakobsen EH, Bryce RP, Xu F, Buyse M, Chan A. 1490Neratinib after trastuzumab (T)-based adjuvant therapy in early-stage HER2+ breast cancer (BC): 5-year analysis of the phase III ExteNET trial. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_5).
- Kourie 2016** Kourie HR, Chaix M, Gombos A, Aftimos P, Awada A. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical efficacy of neratinib in HER2-positive breast cancer and breast cancer with HER2 mutations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12(8):947-957
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Martin 2017** Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, von Minckwitz G, Chia SKL, Mansi J, Barrios CH, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18(12):1688-1700
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Mortimer 2019** Mortimer J, Di Palma J, Schmid K, Ye Y, Jahanzeb M. Patterns of occurrence and implications of neratinib-associated diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer: Analyses from the randomized phase III ExteNET trial. *Breast Cancer Res* 2019; 21(1)
- 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.
- NICE 2019** NICE. Neratinib for extended adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-positive early stage breast cancer after adjuvant trastuzumab [ID981].
Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10107> Data ostatniego dostępu: 15.11.2019 r.
- Paranjpe 2019** Paranjpe R, Basatneh D, Tao G, De Angelis C, Noormohammed S, Ekinci E, Abughosh S, Ghose R, Trivedi MV. Neratinib in HER2-Positive Breast Cancer Patients. *Ann Pharmacother* 2019; 53(6):612-620
- Saad 2019** Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, Quinaux E, Delaloge S, Mavroudis D, Perez E, Piccart-Gebhart M, Schneider BP, Slamon D, Wolmark N, Buyse M. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):361-370.

- 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>
- URPL 2019** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.
- WHO-UMC 2019** WHO Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess™.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2019 r.